

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI
UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**



IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY A TĚHOTENSTVÍ
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN PREGNANCY

MUDr. Jana Koželuhová

Dizertační práce

Plzeň 2017

Abstrakt

Idiopatické střevní záněty (ISZ), Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida, postihují zejména mladé jedince v reprodukčním věku. Z toho důvodu má jejich základní diagnóza hlavní vliv v plánování založení rodiny. Řešení ISZ v těhotenství vyžaduje citlivé balancování mezi optimální kontrolou aktivity nemoci a bezpečností zvolené terapie. Otázkou stále zůstává možný vliv vaginálního porodu na zhoršení funkce svěračů s rozvojem anální, potažmo fekální inkontinence u žen s ISZ. Dosud neexistuje klinicky relevantní přístup k vedení porodu, zatím jednoznačnou indikací k porodu císařským řezem z gastroenterologického hlediska je přítomnost aktivní perianální nemoci nebo aktivního ISZ s rektálním postižením, relativní indikací k elektivnímu porodu sekci je IPAA (ileal-pouch-anální anastomóza) a přítomnost ileo-rekto-anastomózy u žen po kolektomii pro refrakterní UC. Ukazuje se, že chybí dostatečná informovanost jak pacientů, tak lékařů v oblasti reprodukce pacientek s ISZ. Hlavním cílem práce bylo zhodnotit riziko vaginálního porodu na rozvoj poporodní anální inkontinence a zhodnotit bezpečnost biologické terapie pacientky s ISZ v průběhu těhotenství. Současně jsme zkoumali morbiditu dětí narozených matkám, které byly v průběhu těhotenství léčeny biologickou terapií, také byla hodnocena efektivita a bezpečnost biosimilárního biologika u pacientů s idiopatickými střevními záněty.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, těhotenství, kojení, medikamentózní terapie, porod, inkontinence

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD), Crohn's disease and ulcerative colitis, can affect mainly young people in their reproductive years. IBD therefore has a major impact on patient's family planning decisions. Management of IBD in pregnancy requires a challenging balance between optimal disease control and drug safety. An unanswered question is the impact of the course of childbirth in women with preexisting IBD regarding anal sphincter function and development of anal or fecal incontinence. To this date there aren't any clinically relevant guidelines for managing childbirth in women with IBD. From gastroenterologist's point of view, a clear indication for Caesarean section (CS) is active perianal disease or active IBD with rectal involvement, a relative indication for CS is ileal-pouch-anal anastomosis (IPAA) or ileal-rectal anastomosis in women after colectomy for refractory UC.

Studies have shown a lack of knowledge among both patients and physicians regarding reproductive issues in IBD. The main aim of this thesis was first to assess risk of vaginal

delivery in development of anal incontinence, second to evaluate the safety of biologic therapy during pregnancy in women with inflammatory bowel disease. We present a study researching the morbidity of children born to mothers treated with biological therapy during the course of their pregnancy, as well as assessing the effectiveness and safety of biosimilar biologics in patients with inflammatory bowel disease.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, pregnancy, breastfeeding, drug treatment, childbirth, anal incontinence

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto dizertační práci vypracovala zcela samostatně. Veškerou literaturu, ze které jsem při přípravě své práce čerpala, jsem řádně citovala a uvedla v seznamu referencí. Současně souhlasím se zapůjčováním dizertační práce.

V Plzni, dne 15. 6. 2017

MUDr. Jana Koželuhová

Přehled použitých zkratk

5 – ASA	5 - aminosalicyláty
ADA	adalimumab
AI	anální inkontinence
ATB	antibiotika
AZA	azathioprine
CDAI	Crohn´s disease activity index
CN	Crohnova nemoc
CZP	certolizumab pegol
ECCO	European Crohn´s and Colitis Organisation
FDA	Food and Drugs Administration
FI	fekální inkontinence
IFX	infliximab
IS	imunosupresiva
ISZ	idiopatické střeční záněty
IVF	in-vitro fertilizace
KS	kortikosteroidy
MTX	methotrexát
OASIS	obstetric anal sphincter injury
PIANO	Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes
SC	Sectio cesarea
TEN	tromboembolická nemoc
TBC	tuberkulóza
TPMT	thiopurine methyl transferáza
UC	ulcerózní kolitida

OBSAH

1 ÚVOD.....	8
2 PŮVODNÍ PRÁCE	11
2.1 Práce navazující na danou problematiku	11
2.1.1 Originální práce	11
2.1.2 Přehledové články.....	11
2.1.3 Kapitoly v knize.....	12
2.2 Ostatní práce.....	12
2.2.1 Originální práce	12
2.2.2 Přehledové články.....	13
2.2.3 Články v knize.....	13
3 SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY.....	14
3.1 Fertilita pacientek s idiopatickými střevními záněty.....	14
3.2 Vztah idiopatického střevního zánětu a těhotenství.....	15
3.3 Terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě.....	17
3.3.1 Přístup k léčbě ISZ během těhotenství	17
3.3.2 Vlastní medikamentózní terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě	19
3.3.2.1 Aminosalicyláty a sulfasalazin.....	19
3.3.2.2 Antibiotika.....	20
3.3.2.3 Kortikosteroidy systémové a topické.....	21
3.3.2.4 Thiopuriny.....	22
3.3.2.5 Kalcineurinové inhibitory.....	23
3.3.2.6 Methotrexát a thalidomid.....	24
3.3.2.7 Biologická terapie.....	24
3.3.2.7.1 Anti-TNF α protilátky a anti – integriny v těhotenství	24
3.3.2.7.2 Bezpečnost biologické léčby ISZ v těhotenství.....	26
3.3.2.7.3 Vedení biologické terapie ISZ v těhotenství.....	28
3.3.2.7.4 Novorozenec a biologická terapie matky v těhotenství	29
3.3.2.7.5 Kojení a biologická léčba.....	30
3.3.2.7.6 Praktické shrnutí podávání biologické terapie v těhotenství.....	31
3.5 Porod u pacientek s idiopatickými střevními záněty.....	31
3.5.1 Poporodní anorektální dysfunkce.....	32
3.6. Závěr.....	34
4 CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE.....	35

5 ETICKÉ A LEGÁLNÍ ASPEKTY STUDIÍ.....	35
6 STUDIE I.....	36
6.1 Design studie a soubor nemocných.....	36
6.2 Statistická analýza.....	37
6.3 Výsledky.....	37
6.4 Diskuze.....	38
7 STUDIE II.....	41
7.1 Design studie a soubor nemocných.....	41
7.2 Statistická analýza.....	41
7.3 Výsledky.....	41
7.4 Diskuze.....	43
8 STUDIE III.....	45
8.1 Design studie a soubor nemocných.....	45
8.2 Statistická analýza.....	45
8.3 Výsledky.....	46
8.4 Diskuze.....	46
9 STUDIE IV.....	48
9.1 Design studie.....	48
9.2 Popis případu.....	48
9.3 Diskuze.....	49
10 ZÁVĚRY.....	52
11 PODPORA.....	54
12 PODĚKOVÁNÍ.....	54
13 LITERATURA.....	55
14 PŘÍLOHY.....	68

1 ÚVOD

Idiopatické střevní záněty (ISZ), jmenovitě ulcerózní kolitida (UC) a Crohnova nemoc (CN), postihují zejména mladé jedince v reprodukčním věku. Z toho důvodu má jejich základní diagnóza hlavní vliv na plánování založení rodiny. Řešení idiopatických střevních zánětů v těhotenství vyžaduje hluboké znalosti o efektivitě a bezpečnosti podávané terapie v graviditě zajišťující optimální kontrolu aktivity základní nemoci, což představuje krok k úspěšnému průběhu těhotenství pacientek s ISZ ukončenému porodem zdravého novorozence přirozenou cestou. Studie, týkající se tohoto tématu ukazují, že chybí dostatečná informovanost jak pacientů, tak lékařů v oblasti reprodukce pacientek s ISZ.[Nielsen et al., 2010] Dosud neexistuje klinicky relevantní přístup k vedení porodu u pacientek s ISZ a je značně individuální. Jednoznačnou indikací k porodu císařským řezem (SC) z gastroenterologického hlediska je přítomnost aktivní perianální nemoci nebo aktivního idiopatického střevního zánětu s rektálním postižením, relativní indikací k elektivnímu provedení SC je stav po kolektomii s IPAA (ileal-pouch-anální anastomóza) nebo přítomností ileorektoanastomózy. Není výjimkou, že je neuváženě bez jasné gynekologické indikace volen porod u pacientek s ISZ cestou Sectio Cesarea (SC) z obavy z rozvoje poruchy svěračových funkcí. [Van der Woude et al., 2015; Ong et al., 2007]

Hlavním cílem dizertační práce je prezentace výsledků čtyřletého prospektivního sledování rizika rozvoje anální, potažmo fekální inkontinence u pacientek s idiopatickými střevními záněty po vaginálním porodu. Velké množství studií se soustředí na zhodnocení vlivu idiopatických střevních zánětů a jejich medikace na graviditu a plod a naopak, vlivu gravidity a porodu na průběh idiopatických střevních zánětů.[Abhyankar et al., 2013] Nicméně stále je významným problémem rozhodnutí o vedení porodu u pacientek s idiopatickými střevními záněty, a to zejména z hlediska možného porodního poranění svěračů s ohledem na současnou i budoucí funkci střeva.[van der Woude et al., 2015] Jednou z otázek zůstává a v prezentované práci nás zajímalo, jaký vliv má vaginální porod na rozvoj poporodní inkontinence u žen s ISZ, studovali jsme vliv porodu na zhoršení funkce svěračů, rozvoj perianálních komplikací jak u žen s preexistující perianální nemocí u Crohnovy choroby, tak u žen s ulcerózní kolitidou ve srovnání se zdravými kontrolami.[I]

Pacientky s idiopatickými střevními záněty mají srovnatelnou fertilitu se zdravou populací s výjimkou žen podstoupivších operace v malé pánvi. Vysoká aktivita nemoci má významný negativní vliv na vývoj plodu a průběh těhotenství, proto je naší klíčovou snahou dosažení klidového stadia idiopatického střevního zánětu před koncepcí adekvátní léčbou a

navozenou remisi udržovat po celou dobu těhotenství ve snaze redukovat rizika pro matku a plod. Důležitým krokem vedoucím k nekomplikovanému průběhu gravidity je optimalizace terapie těhotných pacientek s idiopatickými střevními záněty. Většina ISZ medikace je bezpečně podávána v průběhu gravidity a laktace. Terapie je dobře tolerována, bez vedlejších účinků na průběh těhotenství a bez významných nežádoucích vlivů při vývoji plodu. Dostupné důkazy nasvědčují tomu, že používání anti-TNF α - blokátorů v léčbě idiopatických střevních zánětů těhotných pacientek je pravděpodobně bezpečné pro matku i dítě. [Van der Woude et al., 2015] Nicméně, údaje o dlouhodobé bezpečnosti těchto léků u dětí exponovaných během těhotenství jsou řídké. Úkolem další prezentované studie bylo detekovat evidenci klinicky významného nežádoucího vlivu biologické terapie podávané prenatálně v průběhu gravidity matky s ISZ na psychomotorický růst dítěte, výskyt infekcí, alergií, nebo vývoj imunitního systému v téměř tříletém období sledování po narození dítěte. Prezentované kazuistické sdělení podpořené závěry studií týkající se bezpečnosti biologické terapie podávané v průběhu gravidity podpořilo bezpečnost tohoto postupu.[II, IV]

Biosimilární infliximab CT - P13 byl schválen v Evropě v léčbě idiopatických střevních zánětů (ISZ) na základě extrapolace údajů ze studií pacientů s revmatickými chorobami. Byly vysloveny určité obavy, pokud jde o použití CT- P13 v terapii ISZ, a to zejména s ohledem na rozdíly v dávkování a používání konkomitantní terapie imunosupresivy oproti revmatologickým onemocněním. Dosud existovalo relativně málo publikovaných zpráv o klinických výsledcích terapie CT - P13 u pacientů s idiopatickými střevními záněty. Hlavním cílem publikované observační prospektivní studie bylo posoudit účinnost CT - P13 z hlediska odpovědi v rámci indukční léčby (zhodnocení remise, částečné odpovědi nebo žádné odpovědi) tímto preparátem u pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou nemocí (CN) nebo ulcerózní kolitidou (UC) v deseti gastroenterologických a hepatologických centrech v České republice. Cílem bylo současně zhodnotit změnu hmotnosti pacientů, sérové hladiny C - reaktivního proteinu (CRP) a výskyt nežádoucích účinků. Ověření účinnosti a bezpečnosti biosimilárního infliximabu u pacientů s ISZ je velmi důležité, neboť se stává potencionální léčbou žen s idiopatickými střevními záněty v graviditě.[III]

V druhé části dizertační práce jsou prezentovány rozsáhlé původní souhrnné články, které detailně představují současný stav dané problematiky idiopatických střevních zánětů v graviditě.[V, VI]

Pro gastroenterology a ostatní odborníky starající se o těhotné pacientky s idiopatickými střevními záněty je důležité znát všechna recentní data týkající se efektivity a

bezpečnosti terapie a okolnosti porodu těchto žen, aby jejich následná doporučení vedla k úspěšnému průběhu těhotenství a narození zdravého dítěte. Danou problematiku je nutné řešit v rámci kvalitní multioborové spolupráce gastroenterologa, gynekologa, chirurga a pediatra. Je zapotřebí vést důslednou prekoncepční péči s pevně stanovenými praktickými postupy klinického sledování pacientek s idiopatickými střevními záněty před, v průběhu gravidity a po porodu, které by měly vést k minimalizaci komplikací.

2 PŮVODNÍ PRÁCE

2.1 Práce navazující na danou problematiku

2.1.1 Originální práce

I. Koželuhová, Jana; Kotyza, Jan; Krčma, Michal; Kališ, Vladimír; Karbanová, Jaroslava; Čedíková, Miroslava; Balihar, Karel; Janská, Eva; Matějovič, Martin. Risk of Anal Incontinence in Women with Inflammatory Bowel Diseases after Delivery. *Bratisl Med J*, 2017; 118 (6): 328 - 333 **IF 0,403**

II. Bortlík, Martin; Duricova, Dana; Machkova, Nadezda; Kozeluhova, Jana; Kohout, Pavel; Hrdlicka, Ludek; Durilova, Marianna; Mitrova, Katarina; Hradsky, Ondrej; Bronsky, Jiri; Malickova, Karin; Lukas, Milan. Impact of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Antibodies Administered to Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease on Long-term Outcome of Exposed Children, *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20:495–501 **IF 4.464**

III. Keil, Radan; Wasserbauer, Martin; Zádorová, Zdena; Hajer, Jan; Drastich, Pavel; Wohl, Pavel; Beneš, Marek; Bojková, Martina; Svoboda, Pavel; Konečný, Michal; Falt, Přemysl; Vaňásek, Tomáš; Pešta, Martin; Pešek, František; Bouchner, Luděk; Koželuhová, Jana; Novotný, Aleš; Bartůšková, Lucie; Špičák, Julius. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Sep; 51(9):1062-8. doi: 10.3109/00365521.2016.1149883, **IF 2,199**

IV. Koželuhová, Jana. Biologická léčba u nemocné s ulcerózní kolitidou v průběhu gravidity. *Gastroenterol a Hepatol*, 2011; 65(2): 75-77, ISSN 1804-7874.

2.1.2 Přehledové články

V. Koželuhová, Jana; Balihar, Karel; Janská, Eva; Fremundová, Lucie; Matějovič, Martin. Terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě, *Interní Med*. 2015; 17(5): 218–222, ISSN 1212-7299

VI. Koželuhová, Jana; Balihar, Karel; Janská, Eva; Fremundová, Lucie; Matějovič, Martin. Biologická terapie u pacientek s idiopatickými střevními záněty v graviditě. *Vnitř Lék.* 2014; 60(7–8): 630-634, ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (online)

Koželuhová, Jana; Balihar, Karel; Janská, Eva; Fremundová, Lucie; Matějovič, Martin. Refrakterní ulcerózní kolitida – možnosti konzervativní terapie *Postgraduální medicína.* 2014; 16, č. 7, str. 735-742, ISSN 1212-4184

Koželuhová, Jana; Balihar, Karel; Janská, Eva; Fremundová, Lucie; Matějovič, Martin. High-resolution anorectal manometry – update in the diagnosis of anorectal disorders. *Gastroent Hepatol.* 2014; 68(4): 330–339, ISSN 1804-7874

Koželuhová, Jana; Balihar, Karel; Janská, Eva; Fremundová, Lucie; Matějovič, Martin. Optimalizace terapie idiopatických střevních zánětů kortikosteroidy a imunosupresivy. *Postgraduální medicína.* 2015; 16, č. 1, str. 64-69, ISSN 2336-4998

2.1.3 Kapitoly v knize

Koželuhová, Jana; Bortlík, Martin; Kohout, Pavel; Zbořil, Vladimír; Douša, Tomáš; Hrdlička, Luděk; Novotný, Aleš; Šerclová, Zuzana; Lukáš, Milan. *Diagnostika idiopatických střevních zánětů.* Kapitola: Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida. Vydání první, Medimport, Praha (6000 výtisků, 95 stran), 2010; s. 32-39

Koželuhová, Jana; Bortlík, Martin; Komárek, Viktor; Hrdlička, Luděk; Meisnerová, Eva; Šerclová, Zuzana; Lukáš, Milan. *Všechno, co jste chtěli vědět o idiopatických střevních zánětech, ale báli jste se zeptat.* Kapitola: Gynekologické problémy pacientek s IBD, těhotenství. Grava star s.r.o., ISBN 978-80-905120-0-9, 2011; s. 25-28

2.2 Ostatní práce

2.2.1 Originální práce

Balihar, Karel; Koželuhová, Jana; Hejda, Václav; Krcma, Michal; Lysak, Daniel; Gorčíková, Jitka; Hes, Ondřej; Matějovič, Martin. Diagnosing celiac disease in patients with a history of

lymphoma: factors that matter. *Wien Klin Wochenschr.* 2013 Nov; 125(21-22):696-703. **IF 0.836**

Balihar, Karel; Kozak, Filip; Kozeluhova, Jana; Hejda, Vaclav; Fremundova, Lucie; Krcma, Michal; Geigerova, Lenka; Bergerova, Tamara; Matejovic, Martin. Clostridium difficile infection in hospitalized patients at a Czech tertiary center: analysis of epidemiology, clinical features, and risk factors of fulminant course, *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug; 26(8):880-7 **IF 2.253**

2.2.2 Přehledové články

Balihar, Karel; Koželuhová, Jana; Fremundová, Lucie; Matějovič, Martin. Dysfunkce dolní části gastrointestinálního traktu u kriticky nemocných – současný pohled. *Gastroent Hepatol.* 2015; 69(3): 245–252 ISSN 1804-7874 (Print)

Koželuhová, Jana; Balihar, Karel. Vředová choroba gastroduodenální. *Postgraduální gastroenterologie a hepatologie.* 2015; (1)4: 280 – 285, ISSN 2336-4998

Koželuhová Jana. Divertikly tenkého střeva., *Postgraduální gastroenterologie a hepatologie.* 2016; (2)1: 5 – 7, ISSN 2336-4998

2.2.3 Kapitoly v knize

Ševčík, Pavel; Matějovič, Martin; Černý, Vladimír; Cvachovec, Karel;

Chytra, Ivan et al. *Intenzivní medicína.* ISBN 978-80-7492-066-0. Galén. 2014.

Koželuhová, Jana; Matějovič, Martin. Kapitola 9.7 Akutní cholangitida. s. 556-560.

Koželuhová, Jana; Matějovič, Martin. Kapitola 9.8 Fulminantní kolitidy a toxické megacolon. s. 561-565.

3 SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY

3.1 Fertilita pacientek s idiopatickými střevními záněty

Fertilita či schopnost otěhotnět je častou otázkou a středem zájmu pacientek s idiopatickými střevními záněty. Infertilita je definována jako nedosažení gravidity přes opakované pokusy otěhotnět do 12 měsíců. Není zcela jasné, zda aktivita střevních zánětů může snižovat schopnost otěhotnět, nicméně je prokázáno, že chirurgické zákroky zejména v malé pánvi mají vliv na snížení fertility. Procento fertility u žen, které postoupily chirurgický zákrok pro idiopatické střevní záněty (ISZ) se jeví být rozdílná oproti ženám, které byly dosud řešeny konzervativně. Zejména anamnéza prodělané ileal-pouch-anální anastomózy (IPAA) je asociována s dvou až trojnásobným rizikem infertility oproti neoperovaným ženám. Riziko infertility se pohybuje od 12 - 14,8% u neoperovaných oproti 26 - 48% infertilních žen po IPAA.[Cornish et al., 2012; Rajaratnam et al., 2011; Waljee et al., 2006] Ženy po laparoskopicky asistované IPAA nevykazují sníženou fertilitu oproti ženám operovaných otevřenou cestou. Studie prokázaly vyšší počet těhotenství u žen po laparoskopicky asistované IPAA oproti ženám po prodělané velké břišní operaci otevřenou cestou.[Bartels et al., 2012; Beyer-Berjot et al., 2013] Riziko infertility po IPAA by mělo být probráno s pacientkou před chirurgickým zákrokem jako jeden z možných nežádoucích příhod operace. Pokud je ISZ v remisi, pak je fertilita srovnatelná s fertilitou zdravých žen stejného věku.[Manosa et al., 2013; Tavernier et al., 2013] I přes tyto skutečnosti je známo, že pacientky s idiopatickými střevními záněty mají méně dětí nebo jsou dokonce dobrovolně bezdětné.[Mountfield et al., 2009; Selinger et al., 2013; Selinger et al., 2016] Příčiny dobrovolné bezdětnosti spočívají z obavy žen s ISZ o průběh jejich choroby v průběhu těhotenství, o vliv střevního zánětu na průběh gravidity či ze strachu z neschopnosti se postarat o dítě v případě relapsu jejich choroby.[Marri et al., 2007] Recentní doporučení ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) hodnotí fertilitu žen s ulcerózní kolitidou (UC) a Crohnovou nemocí (CN) v remisi jako srovnatelnou s běžnou populací, k poklesu schopnosti otěhotnět dochází v případě aktivní CN. Předpokládá se příčinná souvislost v zánětech vejcovodů a vaječníků a adhezích v malé pánvi, které mohou vyústit z chirurgických zákroků v této lokalizaci, současně nelze opomenout na dyspareunii v případě perianální nemoci.[van der Woude et al., 2015] Recentní data ukazují na snížení fertility redukcí ovariální funkční rezervy, která je změřitelná sérovou hladinou AMH (anti-Müllerian hormone) u Crohnovy nemoci, zejména v případě aktivní nemoci a u žen nad 30 let

věku.[Senates et al., 2013] Současné výzkumy ukazují, že ženy s idiopatickými střevními záněty, nezávisle na typu konzervativní či chirurgické terapie, jsou schopné otěhotnět cestou in vitro fertilizace (IVF) stejnou měrou jaká je u běžné populace. Koncepce cestou IVF není pravděpodobně negativně ovlivněna předchozími chirurgickými zákroky. Recentní retrospektivní kohortová studie ukazuje, že ženy s ISZ, které podstoupily IVF, dosáhly stejného procenta nekomplikovaných porodů jako ženy bez této diagnózy. Podobně pozitivně vyzněla i studie u žen po IPAA, u kterých se prokázal stejný podíl dokončených zdravých těhotenství po IVF jako u žen bez prodělané chirurgie a u žen bez ISZ .[Oza et al., 2015; Pabby et al., 2015] Ačkoliv nebylo prokázáno, že diagnóza ISZ v remisi je asociována s poklesem fertility, ukazuje se, že předchozí chirurgické zákroky v malé a aktivita nemoci, zejména u Crohnovy choroby, mohou mít podíl na neschopnosti žen s UC a CN otěhotnět přirozenou cestou. Zlepšení prekoncepční péče s edukačními programy žen s ISZ by mohlo hrát roli v ovlivnění dobrovolné bezdětnosti.

3.2 Vztah idiopatického střevního zánětu a těhotenství

U většiny žen s idiopatickým střevním zánětem probíhá těhotenství srovnatelně se zdravými ženami, což potvrdila již rozsáhlá meta-analýza z roku 1986 čítající více než 1300 žen s ulcerózní kolitidou a 700 žen s Crohnovou nemocí. Výsledky analýzy prokázaly nekomplikované těhotenství až u 85 % pacientek. Současně bylo zjištěno, že asi 25% žen s aktivní ulcerózní kolitidou v době koncepce dosáhne během těhotenství symptomatického zlepšení, další čtvrtina pacientek pokračuje v průběhu těhotenství ve stejné aktivitě a přibližně polovině pacientek s aktivní UC se stav dokonce v průběhu gravidity zhorší. U žen s Crohnovou nemocí, která je v době koncepce se známkami aktivity, dochází v 1/3 ke klinickému zlepšení stavu, asi 30% vykazuje pokračující aktivitu CN a třetina pacientek s CN v průběhu gravidity dosáhne vyšší aktivity nemoci.[Miller, 1986] Evropská prospektivní multicentrická studie zahrnující 209 těhotných žen s ISZ (92 s CN a 117 žen s UC) ověřila srovnatelný průběh těhotenství bez zvýšení počtu relapsů v průběhu těhotenství u žen s Crohnovou nemocí ve srovnání s netěhotnými pacientkami s CN (8% vs. 9%, $p = 0,20$). V této studii však autoři zaznamenali vyšší počet relapsů těhotných žen s ulcerózní kolitidou v průběhu gravidity oproti netěhotným UC kontrolám, i když v době koncepce byl střevní zánět v klidové fázi u obou skupin ($RR = 2,19$, 95% CI, $p = 0,004$).[Pedersen et al., 2013] Rozhodujícím faktorem pro průběh idiopatického střevního zánětu v těhotenství je jednoznačně stav aktivity UC či CN v době koncepce. Recentní meta-analýza čítající 1 720

ISZ pacientek (1 130 UC a 590 CN) ukázala, že až 55% žen s UC, které otěhotněly v době aktivity zánětu, nedokázaly dosáhnout remise po celou dobu gravidity. Pacientky s UC při otěhotnění v remisi dospěly do relapsu zánětu jen v 29%. Téměř polovina žen s aktivní CN v době otěhotnění pokračovala v aktivitě do porodu, zatímco ženy, které měly Crohnovu nemoc v době koncepce v remisi, měly riziko relapsu CN také jen v 29%. Je tedy prokázáno vyšší riziko aktivity nemoci během těhotenství, pokud žena otěhotněla v době relapsu idiopatického střevního zánětu.[Abhyankar et al., 2013] Pokračující prospektivní mezinárodní registr PIANO (Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes) čítající v současnosti přes 1475 pacientek s ISZ potvrzuje vyšší riziko relapsu ulcerózní kolitidy v průběhu těhotenství oproti vzplanutí Crohnovy nemoci.[Magadevan et al., 2012]

Zda dokáže idiopatický střevní zánět ovlivnit výsledek těhotenství, je předmětem řady výzkumných záměrů. V rozsáhlé kohortové studii autoři prokázali, že idiopatické střevní záněty přinášejí vyšší výskyt komplikací gravidity ve smyslu spontánních potratů, předčasných porodů, nízké porodní hmotnosti novorozenců a zamlklých těhotenství. Neshledali však asociaci s nežádoucím průběhem těhotenství, aktivitou ISZ a užívanou medikací. Nebyl zjištěn vyšší výskyt vrozených anomálií novorozenců.[Mahadevan et al., 2007] Další velká kohortová studie žen s ulcerózní kolitidou prokázala zvýšené riziko předčasných porodů ve 32. – 36. týdnu gravidity, nízké porodní hmotnosti a smrti novorozenců. Rizikovým faktorem těchto nežádoucích příhod byla alespoň jedna předchozí hospitalizace pro UC a anamnéza chirurgického zákroku, což představovalo větší tíži ulcerózní kolitidy. V této studii nezjistili vyšší výskyt zamlklých těhotenství či vrozených malformací.[Stephansson et al., 2011] Podobné sledování pacientek s Crohnovou nemocí nepřineslo zjištění rizika předčasných porodů mezi 32. – 36. týdnem gravidity ani před 32. týdnem těhotenství ve srovnání se zdravými kontrolami a to ani u žen s předchozími chirurgickými zákroky pro CN. Stejně jako u žen s UC se nezjistil vyšší výskyt zamlklých těhotenství a vrozených vad.[Stephansson et al., 2010] Studie srovnávající průběh gravidity před stanovením diagnózy ISZ a v době již známého idiopatického střevního zánětu zjistila vyšší riziko předčasných porodů a nízké porodní hmotnosti u žen se střevním zánětem. [Molnar et al., 2010] Aktivní idiopatický střevní zánět v době koncepce jednoznačně zvyšuje výskyt komplikací těhotenství ve smyslu rizika spontánních abortů a předčasného porodu, nicméně nebylo prokázáno zvýšené riziko potratů a kongenitálních abnormalit. [Nielsen et al., 1983; Nielsen et al., 1984] Vzplanutí ISZ v průběhu gravidity přináší dvojnásobné riziko předčasných porodů, zamlklého těhotenství či nízké porodní hmotnosti novorozenců matek jak s ulcerózní kolitidou, tak s Crohnovou nemocí.[Broms et al., 2014; Norgard et al., 2007]

Recentní kontrolovaná studie pracovní skupiny ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) zahrnující 332 těhotných žen s ISZ nezjistila vyšší výskyt předčasných porodů, porodní hmotnosti a vrozených vad ve srovnání se zdravými kontrolami, prokázali však, že aktivita ulcerózní kolitidy je asociována s nízkou porodní hmotností.[Bortoli et al., 2011] Je známo, že ženy užívající v těhotenství systémové kortikosteroidy, vykazují vyšší výskyt pre-eklampsie, předčasných porodů a medikamentózně navozených předčasných porodů, přičemž možným vysvětlením je tíže aktivity střevního zánětu s nutností užívání této medikace.[Boyd et al., 2015] Během těhotenství je nutné sledovat nutriční stav pacientky s ISZ, zejména s Crohnovou nemocí, který může být zhoršen zejména z důvodu aktivity nemoci v průběhu gravidity. Nechutenství či předchozí mnohočetné operace na tenkém střevě vedou k poruše vstřebávání specifických nutrientů a k proteino-energetické malnutrici, které mohou vyústit v negativní vliv na průběh těhotenství s nízkou porodní hmotností novorozence či k předčasnému porodu.[Broms et al., 2012; Ng and Mahadevan, 2014] V graviditě se současně zvyšuje riziko tromboembolické nemoci (TEN), uvádí se, že pacientky s ulcerózní kolitidou mají až 4 - 6 x vyšší riziko TEN, zatímco u žen s Crohnovou nemocí je tato komplikace srovnatelná s běžnou populací gravidních žen bez ISZ.[Broms et al., 2012; Heit et al., 2005] Nejvyšší riziko TEN se vyskytuje zejména v šestinedělí a v případě aktivity idiopatického střevního zánětu. Z tohoto důvodu je doporučena aplikace preventivních dávek nízkomolekulárního heparinu u všech hospitalizovaných gravidních žen pro relaps základního onemocnění v prevenci TEN. [van der Woude et al., 2015]

Tyto poznatky umocňují důležitost navození a udržení remise idiopatického střevního zánětu před koncepcí a v průběhu gravidity. Naše doporučení, které dáváme pacientkám s ISZ v prekoncepční ambulanci a v poradně pro těhotné ženy s ulcerózní kolitidou a Crohnovou nemocí, klade důraz na důležitost koncepce v klidové fázi střevního zánětu a pokračování v užívání stabilní medikace ISZ, nejlépe bez kortikosteroidů. Tímto přístupem minimalizujeme riziko relapsu střevního zánětu v průběhu gravidity a významně snižujeme výskyt nežádoucích vlivů na průběhu gravidity a plod.

3.3 Terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě

3.3.1 Přístup k léčbě ISZ během těhotenství

Většina léků užívaných k léčbě ISZ v těhotenství je bezpečná a není spojena s nežádoucími účinky na plod. Není prokázán zvýšený výskyt kongenitálních malformací a

terapie byla shledána kompatibilní s graviditou i kojením. Je prokázáno, že ukončení nastavené medikace, která dlouhodobě zajišťuje remisi ISZ, přináší riziko akutního vzplanutí nemoci, které přináší větší rizika pro vývoj gravidity a plod než zavedená léčba. [Dignass et al., 2009; van der Woude et al., 2010; van der Woude et al., 2015] Je naprosto zásadní vést důkladný pohovor s pacientkou ještě před koncepcí v rámci zamezení svévolné manipulace v zavedené léčbě, jak samotnou nemocnou, tak jejím praktickým lékařem či gynekologem. Je nutné pacientku předem poučit, že každou změnu medikace, ač navrhovanou lékaři jiných odborností, je třeba nejdříve prodiskutovat s ošetřujícím gastroenterologem. Bylo zjištěno nízké skóre adherence k terapii v graviditě, pouze třetina nemocných s ISZ považuje svoji léčbu bezpečnou pro nenarozené dítě. Ukazuje se, že pacientka, která obdrží důkladné vysvětlení problému a má jasný léčebný plán před koncepcí, je více adherentní k zavedené terapii i v těhotenství a z toho vyplývá méně komplikací v průběhu gravidity.[Selinger et al., 2013; Vermeire et al., 2012; Ng and Mahadevan, 2014] Australská studie ověřovala znalosti pacientek s ISZ pomocí dotazníku Crohn's and Colitis Pregnancy Knowledge (CCPKnow) a zjistila, že nízké skóre CCPKnow je asociováno s malou adherencí k terapii střevního zánětu v graviditě a že pouze třetina nemocných považuje svoji léčbu bezpečnou pro nenarozené dítě.[Selinger et al., 2013] Agentura pro potraviny a léky Spojených Států (US Food and Drug Administration - FDA) a Evropská organizace pro ISZ (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) prohlašují veškerou medikaci ISZ, kromě methotrexátu (MTX) a thalidomidu, jako pravděpodobně bezpečnou, se kterou se může pokračovat v graviditě. Je prokázáno, že benefit terapie převažuje nad jejím rizikem. Víme, že komplikace v průběhu těhotenství nastávají zejména u pacientek s aktivní chorobou.[Mahadevan, 2010] Hlavním zájmem je tedy dosáhnout remise ISZ ještě před koncepcí a toto klidové stadium udržovat v průběhu gravidity adekvátní medikací. Většina preparátů buď neprokazuje ve zvířecích studiích riziko pro plod, ale chybí adekvátní studie u lidí nebo animální studie vykázaly nežádoucí účinek léku, nicméně adekvátní, dobře kontrolované studie u těhotných žen tento nežádoucí účinek nepotvrzují v prvním trimestru s možným předpokladem, že se neobjeví ani v dalším průběhu gravidity. Populační studie reportují adherenci k medikamentózní léčbě u 72% nemocných s Crohnovou nemocí a u 60% s ulcerózní kolitidou během těhotenství. Obava z negativního vlivu léků na plod je hlavní příčinou nedodržování doporučené medikace, na druhou stranu pacientky s ISZ, které správně užívají doporučenou medikaci v prekoncepčním období, zůstávají i nadále adherentní k terapii v graviditě.[Julsgaard et al., 2014] Důležitou roli hraje správná informovanost nemocných s ISZ o výhodách zavedené terapie na udržení remise onemocnění, která podporuje optimální průběh gravidity. Je známo,

že adekvátní prekoncepční péče redukuje počet relapsů ISZ v graviditě právě zvýšením adherence k užívání zavedené medikace. Terapie, která dlouhodobě udržuje remisi idiopatického střevního zánětu, by měla být ponechána před koncepcí a v graviditě z důvodu redukce rizika akutního relapsu ISZ během těhotenství. Akutní vzplanutí ISZ je ve svém důsledku více rizikové pro vývoj gravidity a plod než vlastní terapie. Ženy, které potřebovaly medikaci k dosažení a udržení remise ISZ, by měly v této terapii (kromě MTX či thalidomidu) pokračovat v průběhu gravidity beze změn.[deLima A. et al., 2016; Nielsen et al., 2010]

3.3.2 Vlastní medikamentózní terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě

3.3.2.1 Aminosalicyláty a sulfasalazin

Aminosalicyláty a sulfasalazine jsou běžně používané v terapii lehké až středně těžké UC či lehké CN. Nebylo prokázáno zvýšené riziko potratů či mimoděložních těhotenství u gravidních žen, které tyto léky užívaly.[Rahimi et al., 2008; van der Woude et al., 2015] Současně nebyla zjištěna žádná souvislost s užíváním 5 -aminosalicylové kyseliny (5-ASA) a komplikovaným průběhem těhotenství. Přesto některé práce poukazují na statisticky nesignifikantní, ale nepatrné zvýšení výskytu předčasných porodů, zamlklých těhotenství a nízké porodní hmotnosti novorozence u žen užívajících v graviditě 5-ASA, avšak ve studiích nelze zjistit, zda se na výsledcích nepodílí aktivita základního onemocnění, nelze detekovat typ a druh 5 - ASA preparátu.[Cornish et al., 2007; Norgard et al., 2003] Ve studiích nebyl zjištěn žádný teratogenní efekt mesalazinu ani sulfasalazinu.[Rahimi et al., 2008] Je třeba být na pozoru při užívání 5-ASA preparátů obsahujících dibutyl - phalate (DBP), který je komponentou obalu léku, s následnou měřitelnou koncentrací ftalátových metabolitů v moči. Vystavení vlivu vysokých dávek mesalazinu s DBP v těhotenství může vést ke kongenitální malformaci urogenitálního traktu plodů mužského pohlaví, nicméně tato komplikace byla zjištěna zejména při pokusech na zvířatech a nebyla zcela potvrzena u lidí.[Hernandez-Diaz et al., 2013; Singh A. et al., 2013] Sulfasalazin interferuje s absorpcí folátů, proto je nutné k zavedené medikaci dodat kyselinu listovou v dávce 2 mg/ den v prevenci neurologických defektů novorozence. Teoreticky se může sulfasalazin podílet na rozvoji jádrového ikteru novorozenců, ale dosud nebyl publikován žádný případ s touto komplikací.[Nielsen et al., 2014] Aminosalicyláty a sulfasalazin mohou být užívány v průběhu gravidity žen s ISZ a nejsou signifikantně spojovány s nepříznivým průběhem gravidity a vývoje plodu. Je popsána vzácná asociace užívání 5 – ASA s průjmem kojených dětí, což je možné promptně řešit ukončením kojení.[Nelis, 1989] Všeobecně platí, že koncentrace mesalazinu a sulfasalazinu

v mateřském mléce pacientek užívajících tyto preparáty v terapeutických dávkách jsou nízké a jejich užívání při kojení je bezpečné.[Nielsen et al., 2014; Vermeire et al., 2012]

3.3.2.2 Antibiotika

Antibiotika (ATB), zejména metronidazol a ciprofloxacin se běžně užívají v léčbě infekčních komplikací ISZ, k terapii perianální Crohnovy nemoci ve smyslu píštělí či abscesů a konečně i k terapii pouchitidy po ileal-pouch anální anastomóze (IPAA). Studie na zvířatech prokázaly jistý teratogenní efekt s rizikem vzniku rozštěpu rtu. Tyto nežádoucí účinky však nebyly shledány u lidí a ani recentní práce nepotvrdily, že by byl metronidazol asociován s rizikem vyššího výskytu předčasných porodů, nízké porodní hmotnosti novorozence či vrozených malformací.[Koss et al., 2012; Mylonas, 2011] Terapie metronidazolem těhotných žen s ISZ by měla být vyhrazena ke krátkodobé terapii zánětlivých komplikací jejich základního onemocnění a pouchitidy.[van der Woude et al., 2015; Vermeire et al., 2012] V minulosti bylo užívání chinolonů v graviditě spojováno s rizikem vzniku artropatie, avšak řada studií neprokázala žádné následné muskuloskeletální problémy po použití ciprofloxacinu během těhotenství, současně se nenašlo vyšší riziko kongenitálních malformací, zamlklých těhotenství, předčasných porodů či potratů. Nicméně s ohledem na znalost nežádoucích účinků ciprofloxacinu na kosti a chrupavky, není toto antibiotikum během gravidity běžně doporučováno.[Nielsen et al., 2014] Penicilinová antibiotika nejsou spojována s rizikem vrozených malformací či zhoršení průběhu gravidity a jsou běžně indikována jako ATB první volby. Amoxicilin může být využíván v terapii abscesů či jiných zánětlivých komplikací ISZ v graviditě.[Czeizel et al., 2001] Rifaximin volíme k terapii pouchitidy dle ECCO doporučení. Data, která by podpořila podávání rifaximinu v graviditě, nejsou stále k dispozici, takže jeho užívání není v tomto období všeobecně doporučováno.[Schulze et al., 2014] Ciprofloxacin a metronidazol se dostávají do mateřského mléka v nízkých hladinách a dochází k jejich významnému poklesu po 12 – 24 hodinách od požití antibiotika. Pokud je třeba tato ATB indikovat z důvodu aktivního idiopatického střevního zánětu, pak je doporučeno počkat s kojením minimálně 12 hodin po jejich užití. Metronidazol či ciprofloxacin jsou potenciální příčinou vzniku průjmů u kojených dětí. Údaje o možnosti aplikace těchto antibiotik při kojení nejsou konzistentní, všeobecně se zdají být kompatibilní s kojením, nicméně některé výsledky shledávají, že je bezpečnější je v době laktace nepodávat. Rozhodně by nemělo být indikováno dlouhodobé užívání metronidazolu během laktace.[Huang and Habal, 2014; Schulze et al., 2014; Vermeire et al., 2012]

3.3.2.3 Kortikosteroidy systémové a topické

Kortikosteroidy (KS) jsou lékem volby pro terapii středně těžkého až těžkého akutního vzplanutí idiopatického střevního zánětu v graviditě. Jsou klasifikovány jako bezpečné dle ECCO doporučení v léčbě ISZ v graviditě.[van der Woude et al., 2015] Krátkodobě působící prednison, prednisolon a methylprednisolon jsou v graviditě preferovány, sice snadno procházejí placentární bariérou, nicméně jsou konvertovány placentárním enzymem 11 - β - hydroxylázou na méně aktivní metabolit kortizol, takže je plod nakonec vystaven jen 10% mateřské dávky steroidů.[Nielsen et al., 2014] Meta-analýza dříve publikované literatury prokazuje 3,4 x zvýšené riziko orofaciálních rozštěpů při užívání KS v prvním trimestru, nicméně dle nových poznatků ze studií, které se zaměřily přímo na užívání kortikoidů v graviditě, nebylo toto riziko potvrzeno.[Park-Wyllie et al., 2000] Parenterálním kortikosteroidům, které by měly být vyhrazené pro terapii akutní středně těžkého až těžkého idiopatického střevního zánětu, nebylo prokázáno zvýšené riziko pro průběh gravidity a plod.[Reddy et al., 2008] Dle recentních prací se potvrdilo zvýšené riziko gestačního diabetu, preeklampsie a hypertenze pacientek užívajících v graviditě kortikosteroidy, dále vyšší výskyt předčasných porodů a nízké porodní hmotnosti.[Leung et al., 2015; Magadevan U. et al., 2012; Plauborg et al., 2016] O této skutečnosti je nutné předem pacientku informovat, pokud je této medikace zapotřebí k léčbě vysoké aktivity nemoci. Ukazuje se totiž, že nekontrolované akutní vzplanutí ISZ je pro vývoj plodu a průběh gravidity s podstatně vyšším rizikem než potencionální nežádoucí účinky kortikosteroidů, nicméně je vhodné indikovat nejnižší možnou účinnou dávku v co nejkratším možném období. Adrenální suprese pacientů léčených kortikosteroidy je dobře známá, na rozdíl od této skutečnosti, neonatální útlum adrenální funkce je referován jen ve sporadických případech a jedná se rozhodně o vzácnou komplikaci. Kontrola aktivity nemoci kortikosteroidy přináší také nesignifikantní zvýšení výskytu infekcí novorozenců v prvních čtyřech měsících života.[Lin K. et al., 2014] Budesonid je doporučen pro léčbu středně aktivní lokalizované ileocékální Crohnovy nemoci. Dosud existuje pouze málo informací týkající se topických steroidů, nicméně pacientky, které užívaly v graviditě 6 – 9 mg budesonidu/den nezaznamenaly rozvoj nežádoucích účinků na průběh těhotenství a plod. MMX budesonid je určen k léčbě středně aktivní levostranné UC a jeví se jako bezpečný při užívání v graviditě, nicméně chybí dostatečná data.[Beaulieu and Kane, 2011; Lichtenstein et al., 2015] Jak budesonid, tak MMX budesonid nevykazují asociaci s teratogenními riziky a jsou dobrou terapeutickou alternativou v terapii lehké až středně těžké aktivity ISZ.[Damas et al., 2015] Hladiny prednisonu a prednisolonu u

novorozence jsou závislé na sérové koncentraci léku matky, nicméně nebylo shledáno signifikantní riziko pro kojené děti matek na KS. Koncentrace prednisonu a budesonidu v mateřském mléce a stejně tak systémové hladiny u kojených dětí jsou velmi nízké a dosahují hladin pod 0,05% mateřské dávky. Prednison a budesonid jsou kompatibilní s kojením, nicméně je doporučeno, aby žena kojila až 4 hodiny po užití léku k minimalizaci expozice účinku kortikoidů užívaných matkou.[Beaulieu and Kane, 2011; van der Woude et al., 2015]

3.3.2.4 Thiopuriny

Thiopuriny jsou indikovány v terapii chronicky aktivní Crohnovy nemoci nebo ulcerózní kolitidy, které jsou dependentní nebo refrakterní na podávání kortikosteroidů. Klinická zkušenost s užíváním azathioprinu a 6 – merkaptopurinu v graviditě je letitá a bohatá, studie se stovkami pacientek s thiopuriny v medikaci během gravidity neprokázaly vyšší riziko potratů, zamlklých těhotenství, kongenitálních malformací plodů či zvýšený počet admisí novorozenců na jednotku intenzivní péče ve srovnání se ženami, které v graviditě tyto preparáty neužívaly.[Coelho et al., 2011; Magadevan U. et al., 2012] Jsou práce, které prezentovaly jisté riziko předčasných porodů a nízké porodní hmotnosti a potratů u žen užívajících v graviditě thiopuriny, nicméně spekulovaly současně o možném vlivu aktivní choroby na tyto výsledky.[Broms et al., 2014; Norgard et al., 2003] Meta-analýza zahrnující 3045 žen s ISZ, léčených v těhotenství azathioprinem, neshledala AZA rizikový stran nebezpečí nízké porodní hmotnosti či kongenitálních malformací, nicméně byl zaznamenán vyšší výskyt předčasných porodů (OR 1,67, 95% CI:1,26 – 2,20, $p < 0,001$).[Akbari et al., 2013] Některé práce poukazují na možný výskyt anemie novorozenců, které se narodí pacientkám dlouhodobě léčeným thiopuriny a vedly k otázce rutinních kontrol krevního obrazu exponovaných dětí v těsném poporodním období.[Jharap et al., 2014] Nicméně recentní studie toto riziko nepotvrdila a neshledala rozdíly v průběhu gravidity a nežádoucích výstupů pro plod u žen užívajících thiopuriny ve srovnání s kontrolami na jiné medikaci či s ženami zcela bez terapie.[Coelho et al., 2011] Současně se nepotvrdily rozdíly v komplikacích v průběhu gravidity mezi skupinami žen léčených anti – TNF α preparáty, thiopuriny a u žen bez této medikace v rozsáhlé multicentrické retrospektivní studii.[Casanova et al., 2013] Důležitým zjištěním prospektivní studie je absence jakýchkoliv funkčních poruch či imunodeficitů u intrauterinně exponovaných dětí thiopuriny až do šesti let věku.[de Meij et al., 2013] Současně nebylo prokázáno zvýšené riziko infekcí či výskytu neoplázií u dětí matek užívajících azathioprine či 6 – merkaptopurin do čtyř let

věku.[Angelberger et al., 2011; Shim et al., 2011] Thiopuriny se jeví jako bezpečné v těhotenství a je vhodné pokračovat v jejich podávání během gravidity v neměnné dávce v prevenci relapsu ISZ, který může nastat v případě jejich vysazení. Je prokázáno, že asi 90% ISZ expertů ponechává nastavenou terapii azathioprinem u pacientek s Crohnovou nemocí během těhotenství i v laktaci.[Peyrin-Biroulet et al., 2011] Užívání alopurinolu v kombinaci s nízkými dávkami AZA nebo 6 – MP je doporučeno u ISZ pacientů, kteří mají prokázanou vysokou aktivitu thiopurine -methyltransferázy (TPMT) k redukci toxicity a optimalizaci efektu thiopurinů. Pokud je tato kombinace dlouhodobě zavedená a zajišťuje remisi ISZ, pak je možné ji ponechat i v těhotenství v prevenci relapsu onemocnění.[Goel et al., 2015; Sheikh et al., 2015] Dosud se spekuluje o nutnosti vysazení thiopurinů před koncepcí z kombinace s biologiky, pokud je střevní zánět v dlouhodobé remisi, z důvodu potencionálního rizika odložené infekce novorozenců. Nedoporučuje se zahajovat terapii thiopuriny v graviditě pro jejich opožděný nástup účinku a potencionální nežádoucí efekt ve smyslu útlumu kostní dřeně či pankreatitidy.[Beaulieu and Kane, 2011; McConnell and Mahadevan, 2016] Nebylo prokázáno zvýšené riziko infertility či výskytu vrozených vad u dětí otců s ISZ užívajících v době koncepce thiopuriny.[Akbari et al., 2013; Teruel et al., 2010] Vzhledem k tomu, že koncentrace thiopurinů a jejich metabolitů je mateřském mléce a v krvi kojených novorozenců velmi nízká (kolem 1%) a dosahuje maxima v prvních čtyřech hodinách po podání medikace, není tato léčba ve standardních dávkách kontraindikována ani v době laktace, zvláště když je dodržen čtyřhodinový interval do kojení po užití thiopurinů.[Christensen et al., 2008] Současně nebyl shledán negativní vliv na dlouhodobý vývoj kojených dětí a na jejich imunitní systém, neprokázalo se zvýšené riziko infekcí kojených dětí v prvních letech života.[Angelberger et al., 2011; van der Woude et al., 2015]

3.3.2.5 Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin a takrolimus jsou kalcineurinové inhibitory, které mohou být podávány v průběhu gravidity. Nejvíce dat, zabývajících se aplikací kalcineurinových inhibitorů jsme převzali z transplantologie, kdy se v souborech, čítajících tisíce gravidních žen na kombinované imunopresi v podobě cyklosporinu nebo takrolimu společně s kortikosteroidy, nevyskytlo statisticky významně více kongenitálních malformací oproti zdravé populaci. Referuje se však vyšší výskyt předčasných porodů a nízké porodní hmotnosti, nicméně je těžké odlišit, zda nejsou výsledky ovlivněny spíše tíží nemoci než samotnou medikací. Cyklosporin ani takrolimus nemají relevantní teratogenní potenciál.[Bar Oz B. et al., 2001; Baumgart et al., 2005] Existuje malý počet studií referujících o užití

cyclosporinu v rámci záchranné terapie těžké ulcerózní kolitidy refrakterní na kortikosteroidy, nicméně je možné tento přístup zvážit, pokud to situace vyžaduje.[Reddy et al., 2008; van der Woude et al., 2015] Cyklosporin i takrolimus jsou detekovány v mateřském mléce kojících matek užívajících standardní dávky těchto preparátů. Doporučení stran kojení v době užívání cyclosporinu nejsou konzistentní. Některé práce tvrdí, že hladina kalcineurinových inhibitorů a jejich absorpce novorozencem je velmi nízká a kojení se zdá být kompatibilní s užíváním uvedené medikace.[Lahiff and Moss, 2011] Nejnovější doporučení však uvádí, že nejsou dostatečná data, která by podpořila bezpečnost kojení v době užívání cyclosporinu, zejména z důvodu nálezu terapeutických dávek této látky v krvi kojených novorozenců.[van der Woude et al., 2015]

3.3.2.6 Methotrexát a thalidomid

Methotrexát (MTX) a thalidomid byly potvrzeny v řadě studií jako významné teratogeny a jejich podávání v prekonceptci a těhotenství je přísně kontraindikováno. [Mahadevan et al., 2011; van der Woude et al., 2015; Vermeire et al., 2012] Pacienti, kteří užívají MTX v rámci udržovací terapie ISZ, většinou Crohnovy nemoci, by měli být informováni o teratogenním riziku MTX a nutnosti kontrolované koncepce vhodnou antikoncepční metodou. Pokud by tito pacienti plánovali těhotenství, pak je nutné methotrexát vysadit minimálně tři, lépe až šest měsíců před koncepcí, což platí i pro mužské pacienty. Nejsou data, která by přinesla jasná doporučení o vhodné době vysazení thalidomidu před koncepcí. Pokud dojde k otěhotnění v době užívání MTX, měla by být s pacientkou prodiskutována možnost umělého přerušování gravidity, i když není bezpodmínečně nutné interrupci realizovat, existují totiž kazuistická sdělení o normálním průběhu těhotenství i při užívání methotrexátu. Pokud k ukončení těhotenství nedojde, je nutné methotrexát okamžitě vysadit a zahájit podávání vysokých dávek kyseliny listové vzhledem k tomu, že MTX působí jako agonista syntézy folátů. [van der Woude et al., 2015; Vermeire et al., 2012] Přestože je exkrece MTX do mateřského mléka nízká (pod 10% mateřské plazmatické koncentrace), je užívání MTX v době kojení kontraindikováno pro možnou kumulaci léku v tkáních novorozence. [Johns et al., 1972; McConnell and Mahadevan, 2016; van der Woude et al., 2015]

3.3.2.7 Biologická terapie

3.3.2.7.1 Anti-TNF α protilátky a anti – integriny v graviditě

Anti-TNF α preparáty, jmenovitě infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab a certolizumab pegol (CZP) jsou běžně užívané v léčbě středně těžké až těžké Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Certolizumab pegol není dosud v České Republice registrován, ale je třeba se o něm zmínit v širším kontextu. Pro golimumab, který je indikován k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy, nejsou zatím dostatečná data týkající se bezpečnosti v graviditě. TNF α je prozánětlivý cytokin, který stimuluje produkci prostaglandinů. V těhotenství se jeho hladina významně zvyšuje a je produkován zejména placentou. TNF α je důležitý v iniciálním stadiu gravidity, kde hraje roli v rozvoji fetálního imunitního systému. Na druhou stranu, TNF α cytokin bývá současně asociován s rozvojem gestačního diabetu, preeklamsií a obezitou.[Gisbert and Chaparro, 2013; Huang and Habal, 2014; Mahadevan et al., 2013] Infliximab a adalimumab jsou IgG1 monoklonální protilátky, jejichž mechanismus účinku spočívá v neutralizaci solubilních a membránových receptorů TNF α , s následnou destrukcí lymfocytů produkujících tento cytokin. Destrukce imunitních buněk je zprostředkována Fc komponentou IgG-1 chimerické molekuly, která po navázání na cílovou buňku aktivizuje komplement. Na rozdíl od IFX a ADA je certolizumab pegol Fab (fragment antigen – binding) komponenta IgG4. Všeobecně jsou imunoglobuliny G1 velké hydrofilní molekuly, které nemohou být přeneseny prostou difuzí a vyžadují aktivní transport skrze placentu cestou specifických receptory zprostředkovaných vazeb, na rozdíl od certolizumabu pegol, který vykazuje pasivní transfer přes placentární bariéru ve třetím trimestru.[Gisbert and Chaparro, 2013] I přes jistou negativní roli TNF α v těhotenství, se léčba anti-TNF α protilátkami zdá být bezpečná v prekoncepčním období a v prvním trimestru gravidity, protože IgG protilátky ještě nepřestupují placentu. Transplacentární IgG transport se odehrává v průběhu druhého trimestru, ale zejména během posledních tří měsíců těhotenství. Mateřské imunoglobuliny G poskytují plodu dostatečnou získanou imunitu, dokud sám nedosáhne vlastního plně funkčního imunitního systému.[Vermeire et al., 2012] Strukturálně rozdílné anti-TNF α protilátky vykazují rozdílné procento placentárního transferu. Zatímco medián koncentrace IFX v pupečnickové a v krvi novorozence v době porodu dosahuje asi 160% mediánu koncentrace v krvi matky a hladina ADA je asi 153%, tak hladina CZP se pohybuje v krvi novorozence a pupečnicku pod 4%, což potvrzuje jeho pasivní a minimální transplacentární přestup.[Mahadevan et al., 2013] Všechny poznatky týkající se vztahu anti - TNF α protilátek v graviditě a jejich vlivu na plod jsou důležité v dalším managementu biologické terapie pacientek s idiopatickými střevními záněty.

Anti – integrinová agens představují natalizumab (IgG4) a vedolizumab (IgG1) monoklonální humánní protilátky, které s velkou pravděpodobností procházejí placentární bariérou stejně jako anti-TNF α protilátky. U pacientek s roztroušenou sklerózou, bylo prokázáno, že pokud byly léčeny v graviditě natalizumabem, tak se neseťkaly s vyšším výskytem předčasných porodů, nízké porodní hmotnosti či kongenitálních anomálií.[Ebrahimi et al., 2015] Existuje jen velmi nízký počet hlášených těhotenství pacientek s Crohnovou nemocí, které byly vystaveny léčbě natalizumabem, nicméně všechny uvedené gravidity byly bez zvýšeného rizika vrozených vad či spontánních abortů.[Friend et al., 2016; Magadevan et al., 2012] Do současné doby byla publikována pouze jedna studie zabývající se podáváním vedolizumabu v těhotenství. Ukazuje se, že vedolizumab nemá zvýšené riziko na průběh gravidity a plod, nicméně vykazuje až 3 x delší poločas než infliximab, což představuje možné důsledky na zvýšené působení léku na plod a z toho vyplývající nutnost zvážení úpravy dávky vedolizumabu v průběhu gravidity. Není doporučeno vysazovat terapii vedolizumabem v průběhu gravidity a podobně jako u jiných biologik, je vhodné, po zvážení individuálního rizika relapsu ISZ, ukončit tuto léčbu po 20. gestačním týdnu. [Mahadevan et al., 2017]

3.3.2.7.2 Bezpečnost biologické léčby ISZ v těhotenství

Většina léků včetně biologické terapie užívané k léčbě ISZ v graviditě byla shledána bezpečnou a kompatibilní s graviditou i kojením. Všeobecně se jeví, že ukončení trvalé medikace, která je zavedena v rámci udržení remise ISZ, připraví nebezpečí akutního vzplanutí nemoci, což je ve svém důsledku více rizikové pro vývoj gravidity a plod než vlastní léčba.[Bortlik et al., 2013; Dubinsky et al., 2008; Mahadevan et al., 2011;Ng and Mahadevan, 2014; van der Woude et al., 2010; Vermeire et al., 2012] Proto je kladen důraz na pečlivý a srozumitelný pohovor s pacientkou před koncepcí, aby pochopila nutnost užívání zavedené medikace a nedošlo k nežádoucím změnám v zavedené léčbě, jak samotnou nemocnou, tak jejím lékařem. Je nutné pacientku předem poučit, že každou změnu medikace, ač navrhovanou gynekology či pediatry, je třeba nejdříve prodiskutovat s ošetřujícím gastroenterologem.[Ng and Mahadevan, 2014] Všechny anti-TNF α preparáty, jmenovitě infliximab, adalimumab, golimumab a certolizumab pegol, jsou Administrační agenturou pro potraviny a léky Spojených Států (US Food and Drug Administration - FDA) klasifikované v graviditě do kategorie B a podle Evropské organizace pro ISZ (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) jako pravděpodobně bezpečné, což značí, že lék ve zvířecích studiích neprokázal riziko pro plod, ale nejsou adekvátní studie u lidí nebo že animální studie vykázaly nežádoucí účinek léku, ale adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen

tento nežádoucí účinek nepotvrzují v prvním trimestru s možným předpokladem, že se neobjeví ani v dalším průběhu gravidity. První publikovanou evidencí o bezpečnosti anti-TNF α v těhotenství byla retrospektivní analýza zahrnující 96 těhotenství žen léčených IFX s nálezem 15% rizika spontánní potratů, což však tehdy představovalo číslo srovnatelné s běžnou populací v USA.[Katz et al., 2004] V dalších menších, prospektivních kohortových studiích nebylo zjištěno zvýšené riziko potratů, předčasného porodu či nízké porodní hmotnosti oproti populaci žen neléčených v těhotenství anti-TNF α preparáty.[Lichtenstein et al., 2012; Schnitzler et al., 2011; Seirafi et al., 2014] Rovněž v případě terapie adalimumabem v průběhu gravidity nebyl shledán negativní vliv na průběh těhotenství a plod. U pacientek exponovaných ADA v průběhu gravidity nebyl zaznamenán výskyt kongenitálních malformací a nebyl nalezen rozdíl v počtu spontánních potratů či předčasných těhotenství ve srovnání s graviditami vystavenými jiné terapii.[Jurgens et al., 2010; McConnell and Mahadevan, 2016] Aktualizovaná analýza bezpečnosti certolizumabu pegol v těhotenství neprokazuje nežádoucí účinky na vývoj gravidity a plod.[Clowse et al., 2015] Recentní rozsáhlá metaanalýza s celkovým počtem 349 pacientek léčených v těhotenství anti-TNF α preparáty neprokázala asociaci mezi biologickou terapií aplikovanou v době gravidity a výskytem vrozených malformací plodu, zvýšeným počtem potratů, předčasných porodů ve srovnání s kontrolami neléčenými v průběhu gravidity biologiky.[Narula et al., 2014] Prospektivního registru PIANO (The Pregnancy of Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes) poskytuje průběžně velmi užitečné informace o bezpečnosti aplikace biologické terapie v těhotenství, poslední aktualizace registru proběhla v roce 2016 a čítá kolem 1500 pacientek s ISZ. Pacientky jsou rozdělené do skupin léčených imunomodulační monoterapií, biologickou léčbou bez nebo v kombinaci s imunosupresivou (IS). Ani v jedné z těchto skupin nebyl identifikován vyšší výskyt spontánních abortů, vrozených anomálií, předčasných porodů, císařských řezů či vyššího počtu admisí novorozenců na novorozenecké jednotky intenzivní péče. Je třeba mít na paměti, že však dochází ke zvýšenému výskytu infekcí narozených dětí až ve 12 měsících po porodu ve skupině žen s ISZ léčených v těhotenství kombinací imunosupresivy s biologickou terapií oproti dětem neexponovaných pacientkám. Z hlediska subpopulace ISZ, gravidní nemocné s Crohnovou nemocí nevykazují žádné nežádoucí okolnosti ve vztahu k léčbě v průběhu gravidity na rozdíl od žen s ulcerózní kolitidou, u kterých byl zaznamenán vyšší výskyt předčasných porodů a nízké porodní hmotnosti novorozence. Zajímavým zjištěním je fakt, že nemocné s ulcerózní kolitidou mají větší tendenci k relapsu v průběhu gravidity než ženy s Crohnovou nemocí.[Magadevan U. et

al., 2012] Databáze FDA sledující bezpečnost léků uvádí, že terapie anti-TNF α preparáty může být asociována s výskytem vrozených abnormalit uváděných komplexně jako VACTERL syndrom (vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac abnormalities, tracheoesophagel fistula, esophageal atresia, renal abnormalities, limb abnormalities), jedná se o výskyt mnohočetných vrozených vad týkajících se různých orgánů. Nicméně aby se mohlo hovořit o VACTERL syndromu, musí se objevit najednou minimálně tři z výše uvedených vrozených malformací, což nebylo nikdy prokázáno u novorozenců žen léčených v graviditě biologickou terapií.[Koren and Inoue, 2009; Vermeire et al., 2012] S ohledem na všechny uvedené poznatky se k bezpečnosti biologické terapie vyjadřují organizace ve svých doporučených postupech – Americká gastroenterologická asociace sledává IFX a ADA s nízkým rizikem nežádoucích účinků na průběh těhotenství a plod, se stejným závěrem přichází ECCO, nicméně připouští limitovaný počet dat k této problematice.[Mahadevan and Kane, 2006;van der Woude et al., 2015] Podobně vyznívá vyjádření Světové gastroenterologické organizace, které podporuje užívání biologik v průběhu těhotenství pro nízké riziko nežádoucího průběhu s doporučením ukončit terapii IFX a ADA v druhém trimestru, certolizumab pegol vyhodnocují jako bezpečnou medikaci po celou dobu gravidity.[Mahadevan et al., 2011]

3.3.2.7.3 Vedení biologické léčby ISZ v těhotenství

Jak již bylo uvedeno, plod je v děloze vystaven infliximabu či adalimumabu díky aktivnímu placentárnímu transferu, což může hrát roli ve vývoji jeho imunitního systému a potencovat zvýšené riziko infekce novorozence. Anti-TNF α preparáty přestupují placentu minimálně již od brzkého druhého a zejména ve třetím trimestru.[Gisbert and Chaparro, 2013] Existuje pozitivní korelace mezi výší hladiny léku v pupečnickové krvi s délkou gravidity vyjádřenou počtem gestačních týdnů v době poslední expozice, je tedy zřejmé, jak dlouho před porodem byla aplikována poslední dávka IFX či ADA.[Bortlik et al., 2013; Zelinkova et al., 2011] V době porodu dosahuje hladina IFX a ADA v pupečnickové krvi a novorozence přibližně 1,5 x vyšší hodnoty než je zjištěna u matky a lék je detekovatelný ještě v sedmém měsíci věku novorozence.[Mahadevan et al., 2013; Zelinkova et al., 2011] Anti-TNF α produkty s Fc komponentou umožňující aktivní transplacentární přestup, na rozdíl od toho, jsou preparáty bez Fc fragmentu přeneseny placentou pasivně. Tyto preparáty, kterým je např. certolizumab pegol, jsou zjištěné v pupečnickové a v krvi novorozence v nepatrném množství.[Mahadevan et al., 2013] Na základě těchto znalostí se vedou debaty o optimálním načasování ukončení anti-TNF α terapie během gravidity. Je jasné, že CZP je možné aplikovat

po celou dobu gravidity bez vlivu na plod, potažmo novorozence. Není zatím jednoznačný konsenzus, kdy ukončit ostatní anti-TNF α preparáty před porodem. Teoretické riziko vlivu léku na plod a novorozence musí převážít riziko imunizace matky, která by po vysazení remisi udržující léčby mohla dospět do významného relapsu ISZ. Relaps, jak již víme, může ohrozit vývoj plodu více než samotná terapie.[Ng and Mahadevan, 2013; Ng and Mahadevan, 2014] Pokud je nemocná v dlouhodobé hluboké remisi ISZ, někteří autoři doporučují brzké vysazení biologické terapie již ve 20. gestačním týdnu těhotenství, čímž se podaří dosáhnout minimálních hladin IFX v pupečnickové krvi bez zvýšeného rizika relapsu idiopatického střevního zánětu matky [Zelinkova et al., 2013], v další studii se jeví spolehlivým intervalem ukončení biologické terapie 22. – 24. týden gravidity.[Bortlik et al., 2013] Ukončení aplikace IFX kolem 20. gestačního týdne a ADA ve 24. týdnu gravidity u pacientek, které jsou v dlouhodobé remisi ISZ a u kterých nehrozí brzký relaps po vysazení biologik, navrhuje v recentním mezinárodním konsenzu.[Nguyen et al., 2016] V ostatních případech je načasování poslední dávky anti-TNF α preparátu nutné tak, aby se mohla pacientka ihned po porodu bezpečně vrátit ke své zavedené léčbě bez rizika nežádoucích, zejména alergických, reakcí na znovu podanou biologickou terapii. Dle recentních ECCO doporučených postupů se jeví ideální ukončení aplikace infliximabu a adalimumabu mezi 24. -26. gestačním týdnem gravidity s ohledem na minimalizaci expozice plodu těmto preparátům.[van der Woude et al., 2015] Záměna biologické léčby IFX či ADA na certolizumab pegol se v průběhu těhotenství nedoporučuje z důvodu rozdílného placentárního přenosu anti-TNF α na plod.[Friedman et al., 2013] Konečné rozhodnutí o načasování ukončení biologické terapie v těhotenství však musí být přísně individuální se zvážením rizika časného relapsu ISZ po vysazení zavedené terapie.[van der Woude et al., 2015; Vermeire et al., 2012; Zelinkova et al., 2013]

3.3.2.7.4 Novorozenec a biologická terapie matky v těhotenství

Většina anti – TNF α preparátů vykazuje zvýšení placentárního přestupu zejména v třetím trimestru a tudíž hladina léčiva je detekovatelná u exponovaných dětí nejen v době porodu, ale minimálně až do šesti měsíců života.[Mahadevan et al., 2013; Zelinkova et al., 2011] V současné době jsou již pevná data potvrzující bezpečnost biologické terapie podávané v těhotenství ve smyslu absence teratogenního efektu.[Schnitzler et al., 2011] Předběžná data z registru PIANO neukazují na vyšší výskyt vrozených malformací či závažných infekcí dětí narozených matkám na terapii imunosupresivy, anti – TNF α monoterapii, pouze na kombinační terapii IS s biologikem bylo prokázáno 1,5 vyšší riziko vyššího výskytu infekcí dítěte v jeho v prvním roce života.[Magadevan et al., 2012] Dle

závěrů dalších prací neměla biologická léčba sice vliv na poruchy růstu či psychomotorický vývoj dětí, ale dosáhlo se taktéž relativně vysokého počtu infekcí a vyšší frekvence použití antibiotik u dětí matek na biologické terapii. Sami autoři spekulují, zda má toto zjištění statistickou významnost zejména s ohledem na nepřítomnost kontrolní skupiny dětí matek s ISZ v době gravidity neléčených nebo matek bez ISZ. [Bortlik et al., 2014] Aplikace anti-TNF α preparáty v těhotenství žen s ISZ má kromě výše uvedených nežádoucích účinků také praktické důsledky pro jejich dítě. Transfer anti-TNF α protilátek do fetální krve v posledním trimestru gravidity může znamenat pro novorozence během jeho prvních měsíců života nejen potenciální riziko infekce, ale i nežádoucí odpověď na běžně zavedenou vakcinaci živými vakcínami.[Mahadevan et al., 2011; Ng and Mahadevan, 2014] Smutnou připomínkou tohoto faktu je úmrtí zdravého nekojeného novorozence, který byl kalmetizován BCG vakcínou ve třetím měsíci života a krátce po té zemřel na těžkou sepsi z důvodu diseminované tuberkulózy. Jednalo se o dítě matky s ISZ léčené po celou dobu gravidity infliximabem.[Cheent et al., 2010] Z tohoto důvodu a s ohledem na znalost vysokých hladin biologik v krvi novorozenců, byla stanovena doporučení v plánování běžného očkovacího kalendáře dětí narozených matkám s ISZ, které byly v průběhu gravidity léčeny jedním z anti-TNF α preparátů. Očkování živými vakcínami (rubeola, varicela zooster, rotavirus, poliomyelitida a BCG) musí být posunuto minimálně o tři měsíce dle ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) doporučení.[Nielsen et al., 2010; van der Woude et al., 2010; van der Woude et al., 2015] Nicméně s ohledem na recentní výzkum potvrzující dlouhodobé přetrvávání hladin anti-TNF α protilátek v krvi novorozenců, je navrženo odložení vakcinace živými vakcínami dokonce až po 6. - 7. měsíci života novorozence, do doby, kdy se již předpokládá jeho adekvátní humorální imunitní odpověď.[Friedman et al., 2013; Ng and Mahadevan, 2014; Nguyen et al., 2016; van der Woude et al., 2015; Vermeire et al., 2012] Současná vakcinační strategie s neživými vakcínami není limitována a je možné je aplikovat podle zvyklostí.[Vermeire et al., 2012; Yarur and Kane, 2013]

3.3.2.7.5 Kojení a biologická léčba

Sekrece anti-TNF α protilátek do mateřského mléka je velmi limitovaná. Všechny anti-TNF α preparáty, v našich podmínkách infliximab a adalimumab, jsou stanoveny v mateřském mléce pod detekovatelnou hranicí, tedy v zanedbatelném množství. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky u dětí kojených matkami na této terapii. Avšak vzhledem k tomu, že se jedná o výsledky prací s malými soubory, musí být terapie anti-TNF α preparáty u kojící matky pečlivě monitorována a pokud dovolí možnosti daného pracoviště, je doporučováno

měření protilátek v mléce a u novorozenců.[Nielsen et al., 2010; van der Woude et al., 2010; van der Woude et al., 2015] V posledních letech však žádné studie neprokázaly vztah mezi laktací a zvýšeným rizikem infekce kojených dětí, poukazují na bezpečnost kojení i v době léčby idiopatických střevních zánětů anti-TNF α preparáty.[Huang and Habal, 2014; van der Woude et al., 2015; Yarur and Kane, 2013]

3.3.2.7.6 Praktické shrnutí podávání biologické terapie v těhotenství

- Vysoká aktivita nemoci má nejvyšší negativní vliv na vývoj plodu a průběh gravidity.
- Biologická terapie ISZ je bezpečná v těhotenství a laktaci.
- Je vhodné ukončit léčbu infliximabem či adalimumabem mezi 24. – 26. týdnem těhotenství.
- Je možné aplikovat terapii anti-TNF α po celou dobu gravidity, pokud to vyžaduje aktivita idiopatického střevního zánětu matky.
- Jak v pupečnickové krvi, tak u novorozence jsou vysoké sérové hladiny IFX a ADA, proto by měl být upraven očkovací kalendář novorozence a aplikace živých vakcín by neměla být provedena před 6. – 7. měsícem věku dítěte.
- Není doporučována změna biologika za jiné v průběhu gravidity z důvodu rozdílného placentárního transferu.

3.5 Porod u pacientek s idiopatickými střevními záněty

Velké množství studií se soustředí na zhodnocení vlivu ISZ a jejich medikace na graviditu a plod a naopak, vlivu gravidity a porodu na průběh idiopatických střevních zánětů.[Abhyankar et al., 2013] Nicméně stále je významným problémem rozhodnutí o vedení porodu u pacientek s idiopatickými střevními záněty, a to zejména z hlediska možného porodního poranění svěračů s ohledem na současnou i budoucí funkci střeva.[van der Woude et al., 2015] Jednou z otázek zůstává, jaký vliv má porod na rozvoj poporodní inkontinence u žen s ISZ, je třeba zjistit vliv vaginálního porodu na zhoršení funkce svěračů, rozvoj perianálních komplikací jak u žen s preexistující perianální nemocí u Crohnovy choroby, tak u žen s ulcerózní kolitidou. V posledních 20 letech je dokladován vzestup prevalence porodů sekci[Allen et al., 2010; Ananthakrishnan et al., 2015; Fairley et al., 2011; Ong et al., 2007], také u pacientek s ISZ předchozí studie prokázaly vyšší výskyt porodů císařským řezem ve srovnání s běžnou populací [Kornfeld et al., 1997; Manosa et al., 2013]. Počet porodů císařským řezem je u pacientek s ISZ až dvojnásobný z elektivní indikace a 1,5 x častější v emergentní situaci oproti běžné populaci.[Broms et al., 2012] Vedení porodu vaginální

cestou nebo císařským řezem nehraje rozdíl ve výskytu symptomatického akutního perianálního či luminálního vzplanutí střevního zánětu.[Cheng et al., 2014; Grouin et al., 2015; Smink et al., 2011] I když některé studie shledali vaginální porod jako rizikový v objevení se či zhoršení perianální nemoci[Brandt et al., 1995; Ilnyckyyi et al., 1999], tak jiné dokladují, že porod císařským řezem není protektivní v prevenci akutního relapsu perianálního střevního zánětu.[Cheng et al., 2014; Grouin et al., 2015; Smink et al., 2011] Dle posledních doporučených postupů je jednoznačnou indikací k porodu císařským řezem (SC) z gastroenterologického hlediska přítomnost aktivní perianální nemoci nebo aktivního ISZ s rektálním postižením, relativní indikací k elektivnímu provedení SC je IPAA (ileal-pouch-anální anastomóza) a přítomnost ileo – rekto - anastomózy u žen po kolektomii pro refrakterní UC.[McConnell and Mahadevan, 2016; Nguyen et al., 2016; van der Woude et al., 2015] Pacientka s ileal – pouch – anální anastomózou je více závislá na intaktních svěračích a dobré funkci pánevního dna k udržení anální kontinence, proto je třeba pečlivě a individuálně zvážit dle aktuálního stavu indikaci k porodu císařským řezem. Každá pátá pacientka ve fertilním věku je kandidátkou k provedení kolektomie s IPAA a současně je známo, že nejvyšší riziko porodního poranění svěračů se vyskytuje při prvním porodu, takže i tyto skutečnosti by měly hrát roli ve zvážení možnosti vaginálního porodu. Rozhodnutí o vedení porodu by však mělo být primárně z porodnické indikace.[van der Woude et al., 2015]

3.5.1 Poporodní anorektální dysfunkce

Otázkou zůstává vedení porodu u pacientek s idiopatickými střevními záněty stran rizika rozvoje poporodní anorektální dysfunkce. Není jasný vliv typu porodu na zhoršení funkce svěračů, rozvoj perianálních komplikací, jak u žen s preexistující perianální nemocí u Crohnovy choroby, tak u žen s ulcerózní kolitidou. Anální (AI), potažmo fekální inkontinence (FI), je definována jako nedobrovolný a opakující se únik fekálního materiálu nebo plynů z análního kanálu různé tíže a frekvence s možným vlivem na kvalitu života pacientek.[Duelund-Jakobsen et al., 2016; LaCross et al., 2015; Norton et al., 2013] Dotazníky anální či fekální inkontinence sledují výše zmíněné parametry týkající se úniku stolice a plynů a informace o nutnosti užití léků proti průjmu, inkontinenčních pomůcek či přítomnost urgency na stolici, detailní informace o stavu kontinence se dají diagnostikovat z validovaných dotazníků, které hodnotí prezenci inkontinence po dosažení minimálně čtyř bodů v případě dotazníku St. Mark's skóre fekální inkontinence. [Vaizey et al., 1999; Vaizey, 2014] V běžné populaci se vyskytuje fekální inkontinence v průměru do 8% [Ditah et al., 2014], u nemocných s idiopatickými střevními záněty dosahuje přibližně 10% i u pacientů,

kteří jsou v klidové fázi střevního zánětu.[Norton et al., 2013] Rozsáhlá studie týkající se výskytu FI u ISZ populace prokázala, že až 74% pacientů s ISZ se alespoň jednou setká s projevy anální či fekální inkontinence.[Norton et al., 2013] Studie, které sledovaly ženy, které v minulosti podstoupily IPAA, v graviditě a po porodu, neshledaly nejen významné komplikace v průběhu těhotenství, ale ani závažné alterace funkce pouče po vaginálním porodu.[Farouk et al., 2000; Hahnloser et al., 2004; Seligman et al., 2011] Data týkající se rizika rozvoje anální inkontinence u žen s IPAA po porodu nejsou konzistentní, setkáváme nejen s výsledky, které deklarují vyšší výskyt anální inkontinence a zvýšení počtu stolic po porodu [Ravid et al., 2002], ale i s tvrzením, že není vyšší počet fekální inkontinence u žen s IPAA po porodu oproti neoperovaným pacientkám a není signifikantně ovlivněn typem porodu.[Lepisto et al., 2007; Seligman et al., 2011] Je evidentní, že porodní poranění análních svěračů a riziko inkontinence stolice po porodu zůstávají stále dostatečně neidentifikované. Výzkumem je ověřené, že porod představuje v běžné populaci jednu z dominantních příčin postpartální anální a fekální inkontinence, zejména tehdy, pokud je vaginální porod provázen porodním poraněním análního svěrače.[Kalis et al., 2005; Kalis et al., 2012; Nichols et al., 2005; Norton et al., 2013] Je prokázána signifikantní asociace poporodní anální inkontinence u pacientek, u kterých byla provedena epiziotomie nebo byl vaginální porod komplikován porodním poraněním třetího či čtvrtého stupně.[Eason et al., 2002; LaCross et al., 2015; Rusavy et al., 2016] Rizikem rozvoje fekální inkontinence u žen s idiopatickými střevními záněty po vaginálním porodu se dosud zabývalo málo autorů s nekonzistentními výsledky. Velká studie z UK neprokázala vliv vaginálního porodu na rozvoj fekální inkontinence u žen s idiopatickými střevními záněty [Norton et al., 2013], odlišnými výsledky se prezentuje menší studie, která zjistila statisticky zvýšené riziko rozvoje FI u žen s Crohnovou nemocí po vaginálním porodu v postpartálním období oproti zdravým kontrolám (33% vs. 2%; $p < 0,01$).[Ong et al., 2007] Epiziotomie u žen s idiopatickými střevními záněty by neměla být prováděna z důvodu rizika perineálních komplikací, zejména u žen s CN, pokud je to však možné z porodnického hlediska. Nicméně provedení epiziotomie je preferováno před nekontrolovatelným porodním poraněním hráze.[Brandt et al., 1995; van der Woude et al., 2015] Jak již bylo řečeno, vaginální porod nevykazuje zvýšené riziko rozvoje perianální nemoci oproti ženám, které rodily sekci, tudíž nelze předpokládat i riziko rozvoje anální inkontinence čistě z důvodu ISZ.[Cheng et al., 2014; Grouin et al., 2015; Smink et al., 2011; van der Woude et al., 2015] Tyto výsledky potvrdila meta – analýza 7 observačních studií, která shledala, že není zvýšené riziko zhoršení průběhu idiopatického střevního zánětu, pokud ženy rodily císařským řezem ve srovnání s vaginálním porodem. [Bruce et al., 2014] Také

výsledky naší prospektivní studie potvrzují, že pacientky s idiopatickými střevními záněty nejsou zatíženy vyšším výskytem poporodní anální inkontinence oproti zdravým kontrolám a tudíž by porod císařským řezem neměl být indikován u těchto žen z obavy z možného vzniku poporodní anální inkontinence.

3.6 Závěr

Optimální management idiopatických střevních zánětů před a během těhotenství a po porodu je nezbytný v dosažení příznivého průběhu gravidity a minimalizaci nežádoucích výstupů pro plod a novorozence. Je zcela zásadní informovat pacientku s Crohnovou nemocí či ulcerózní kolitidou o nutnosti spolupráce již před koncepcí a apelovat na adherenci nastávající matky k užívání dlouhodobé adekvátní léčby zajišťující klidovou fázi jejího onemocnění. Je třeba zdůraznit, že pokud by došlo k neuváženému vysazení udržovací terapie, nastává vysoké riziko akutního relapsu idiopatického střevního zánětu, který má ve své podstatě daleko horší důsledky na nežádoucí průběh gravidity a pro plod než samotná terapie. Naší snahou je dosažení vysokého procenta úspěšného průběhu těhotenství, zakončeného nekomplikovaným porodem zdravého novorozence pacientkám s idiopatickými střevními záněty, což je možné uskutečnit jen kvalitní multioborovou spoluprací gastroenterologa s chirurgem, gynekologem a pediatrem.

4 CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE

STUDIE I

- Ověřit riziko rozvoje anální inkontinence u žen s ISZ po vaginálním porodu oproti zdravým kontrolám během čtyřletého období
- Definovat rizikové faktory rozvoje anální inkontinence
- Analyzovat vztah přítomnosti Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy na rozvoj anální inkontinence po porodu

STUDIE II

- Zjistit rizika prenatálně aplikované biologické terapie na psychomotorický růst dítěte, výskyt infekcí, alergií, nebo vývoj imunitního systému ve tříletém období po narození dítěte
- Detekovat hladiny infliximabu a adalimumabu v pupečnickové krvi novorozence a v krvi matky při porodu

STUDIE III

- Posoudit účinnost biosimilárního infliximabu CT - P13 z hlediska odpovědi v rámci indukční léčby (zhodnocení remise, částečné odpovědi nebo žádné odpovědi) u pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou nemocí (CN) a ulcerózní kolitidou (UC)
- Zhodnotit změnu hmotnosti a sérové hladiny C - reaktivního proteinu (CRP)
- Detekovat výskyt nežádoucích účinků a zhodnotit bezpečnost biosimilárního infliximabu

STUDIE IV

- Charakterizovat průběh gravidity a sledovat rizika biologické terapie na průběh těhotenství ženy s ulcerózní kolitidou
- Podat přehledný rozbor problematiky k danému tématu

5 ETICKÉ A LEGÁLNÍ ASPEKTY STUDIÍ

Klinické studie byly řádně schváleny Etickými komisemi provádějících institucí. Od všech účastníků klinických studií byl získán informovaný souhlas s účastí ve studii. Bez ohledu na zařazení do studií byli všichni nemocní vždy léčeni dle nejnovějších a ověřených medicínských poznatků (*lege artis*).

6 STUDIE I

Riziko vzniku anální inkontinence u žen s idiopatickými střevními záněty po porodu

6.1 Design studie a soubor nemocných

Prezentovaná prospektivní srovnávací studie sledovala riziko vzniku anální inkontinence u žen s idiopatickými střevními záněty oproti zdravým kontrolám. Studie byla povolena institucionální etickou komisí a všechny účastnice podepsaly informovaný souhlas se vstupem do studie. V období mezi 1. lednem 2013 až 30. listopadem 2016 byly zahrnuty do studie všechny těhotné pacientky s idiopatickými střevními záněty z terciárního centra a zdravé kontroly bez ISZ oslovené ve spádových gynekologických ordinacích z Plzeňského a Karlovarského kraje v ČR. Zahrnující kritérium studie do skupiny s ISZ je žena ve věku 18 - 40 let s idiopatickým střevním zánětem v remisi, bez recentního perianálního a rektálního postižení. Vylučujícím kritériem je aktivní ISZ, aktivní perianální nemoc, ileal-pouch anální anastomóza (IPAA) a přítomnost ileostomie či kolostomie. V úvodu gravidity, do 6. gestačního týdne, byly ženy osloveny s žádostí o souhlas se vstupem do studie. Po podpisu informovaného souhlasu a zhodnocení všech zahrnujících a vylučovacích kritérií bylo provedeno ženám úvodní vyšetření ke zhodnocení aktivity ISZ. Současně všechny participantky vyplnily vstupní St. Mark's dotazník anální inkontinence (Tabulka), který hodnotil stav kontinence před graviditou. Fenotyp idiopatického střevního zánětu byl stanoven pomocí Montrealské klasifikace. Aktivita ulcerózní kolitidy byla hodnocena parciálním Mayo skóre se zhodnocením počtu stolic, významnosti krvácení a hodnocení vyšetřujícím lékařem. Hodnocení aktivity Crohnovy nemoci proběhlo pomocí jednoduchého Harvey- Bradshaw indexu zahrnující celkový stav pacientky, počet stolic, přítomnost bolestí břicha, nález rezistence v dutině břišní či přítomnost mimostřevních komplikací. Všechny ženy s ISZ byly po celou dobu gravidity sledovány každých 6 týdnů se zhodnocením celkového stavu a případné aktivity střevního zánětu. Typ porodu, provedení epiziotomie a eventuální přítomnost porodního poranění bylo hodnoceno porodníkem a zaznamenáno v porodnickém záznamu. Následně, 6 týdnů po porodu, všechny ženy s ISZ a zdravé kontroly opět vyplnily St. Mark's dotazník anální inkontinence, který se týkal dotazů na únik plynů, tekuté či tuhé stolice, nutnost používání hygienických vložek při úniku fekálního materiálu, nutnost užití léku proti průjmu a přítomnost fekální urgencyy s udáním četnosti potíží a vliv na omezení životního stylu pacientky.

Tabulka St. Mark's skórovací dotazník fekální inkontinence

1. Pozorujete po porodu nechtěný únik tuhé, formované stolice	0 1 2 3 4	nikdy výjimečně někdy týdně denně
2. Pozorujete po porodu nechtěný únik tekuté, průjmovité stolice	0 1 2 3 4	nikdy výjimečně někdy týdně denně
3. Pozorujete po porodu nechtěný únik plynů	0 1 2 3 4	nikdy výjimečně někdy týdně denně
4. Nutí Vás tyto potíže ke změně Vašeho životního stylu?	0 1 2 3 4	nikdy výjimečně někdy týdně denně
5. Musíte používat hygienické pomůcky (např. vložky) kvůli úniku plynů či stolice	2 0	ano ne
6. Užíváte z těchto důvodů nějaké protiprůjmové prostředky	2 0	ano ne
7. Trápí Vás tzv. fekální urgence (nemožnost oddálení stolice déle než 15 minut)	4 0	ano ne

Skóre > 4 body – anální inkontinence **Skóre = 24 bodů** - kompletní fekální inkontinence

6.2 Statistická analýza

Výsledky byly statisticky vyhodnoceny metodou analýzy rozptylu (ANOVA), dále Fischerova exaktního testu a Kruskal - Wallisova neparametrického testu (post hoc analýza pomocí Bonferroniho korekce). Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky signifikantní. Lineární korelace St. Mark's skóre inkontinence s poporodním poraněním byla stanovena pomocí Pearsonova korelačního koeficientu.

6.3 Výsledky

Do studie bylo zahrnuto v letech 2013 – 2016 celkem 57 žen, z toho 17 (29,8%) žen mělo diagnózu ulcerózní kolitidy, 23 (40,4%) bylo s Crohnovou nemocí a 17 (29,8%) zdravých žen

kontrolní skupiny, medián věku je 29 let. Všechny zařazené pacientky vyplnily správně dotazníky anální kontinence. Porod císařským řezem podstoupilo 10/57 (17,5%) pacientek s ISZ oproti žádnému porodu sekci ve skupině zdravých kontrol (Fisher exact, $p=0,04$). Počet provedených epiziotomií (UC 4/9, CN 2/9, ZK 4/9) a četnost a tíže porodního poranění hráze byl ve všech sledovaných skupinách srovnatelný (Fisher exaktní test, $\chi^2=NS$). Skóre anální inkontinence před porodem je vyšší u pacientek s CN = 3 [0 - 4] proti zdravým kontrolám = 0 [0 - 1] (Kruskal - Wallisův pořadový test s Dunnovou korekcí, $p < 0,05$). Analýza jednotlivých otázek skóre inkontinence prokázala, že se jedná o parametry týkající se úniku plynů s nutností změny životního stylu (Kruskal – Wallisův pořadový test, $p < 0,05$). Výskyt poporodní anální inkontinence je srovnatelná u všech sledovaných skupin a nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v AI ve skupině ISZ oproti zdravým kontrolám (Kruskal – Wallisův test s Dunnovou korekcí, NS). Výskyt anální inkontinence po porodu významně pozitivně koreluje s mírou porodního poranění ($R = 0,80$; $p < 0,0001$, Pearsonova lineární korelace).

6.4 Diskuze

Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida postihují běžně mladé nemocné v jejich reprodukčním věku. Velké množství studií se soustředí na studování vlivu idiopatických střevních zánětů a jejich medikace na graviditu a plod a naopak vlivu gravidity a porodu na průběh idiopatických střevních zánětů. Významným problémem je stále rozhodnutí o vedení porodu u pacientek s idiopatickými střevními záněty z hlediska možného porodního poranění svěračů s ohledem na současnou i budoucí funkci střeva.[van der Woude et al., 2015] Otázkou, na kterou jsme si chtěli odpovědět v naší studii, bylo sledování vlivu porodu na rozvoj poporodní inkontinence u žen s ISZ, potažmo jaký je vliv vaginálního porodu na zhoršení funkce svěračů, rozvoj perianálních komplikací jak u žen s preexistující perianální nemocí u Crohnovy choroby, tak u žen s ulcerózní kolitidou. V posledních 20 letech je dokladován vzestup prevalence porodů sekci.[Allen et al., 2010; Ananthakrishnan et al., 2015; Fairley et al., 2011; Ong et al., 2007] Předchozí studie prokázaly vyšší výskyt porodů císařským řezem i u pacientek s ISZ ve srovnání s běžnou populací [Kornfeld et al., 1997; Manosa et al., 2013], což potvrzuje i naše studie se signifikantně vyšším počtem porodů SC u pacientek s idiopatickými střevními záněty oproti zdravým kontrolám. Jednoznačnou indikací k porodu císařským řezem (SC) z gastroenterologického hlediska je přítomnost aktivní perianální nemoci nebo aktivního ISZ s rektálním postižením, relativní indikací k elektivnímu provedení SC je IPAA (ileal-pouch-anální anastomóza) a přítomnost ileorektoanastomózy u žen po kolektomii pro refrakterní UC.

Rozhodnutí o vedení porodu by však mělo být primárně z porodnické indikace. Anální, potažmo fekální inkontinence je definována jako nedobrovolný a opakující se únik fekálního materiálu nebo plynů z análního kanálu různé tíže, pohybující se od intermitentního úniků stolice při odchodu plynů ke kompletní ztrátě kontroly nad udržení stolice. Jedná se o stresující a vážný stav, který významně snižuje kvalitu života pacienta a má vliv na jeho pracovní, sociální a sexuální aktivity.[Duelund-Jakobsen et al., 2016; LaCross et al., 2015; Norton et al., 2013] Rozsáhlá dotazníková studie výskytu FI u ISZ populace prokázala, že až 74% pacientů s ISZ se alespoň jednou setká s projevy anální či fekální inkontinence.[Norton et al., 2013] Výskyt fekální inkontinence u pacientů s idiopatickými střevními záněty je vyšší než u běžné populace a dosahuje přibližně 10% i u pacientů, kteří jsou v klidové fázi střevního zánětu.[Norton et al., 2013] V naší studii jsme prokázali statisticky významně vyšší výskyt anální inkontinence u žen s Crohnovou nemocí před graviditou, což by mohlo být vysvětleno fenotypem CN s postižením tračníku, a i když byly všechny participantky v remisi CN, tak tato lokalizace CN mohla hrát roli ve vyšším výskytu AI. Není dosaženo konsenzu, zda do termínu fekální inkontinence (FI) zahrnovat i nedobrovolný únik plynů nebo hovořit jen o nechtěném úniku tekuté či tuhé stolice. Je pravdou, že únik plynů zaznamenává i velké množství zdravých jedinců a z toho důvodu většina autorů preferuje vyloučit únik plynů z definice FI. Dotazníky fekální inkontinence sledují všechny zmíněné parametry včetně informace nutnosti užití léků proti průjmům, inkontinenčních pomůcek či přítomnosti urgency na stolici.[Rockwood et al., 1999; Vaizey et al., 1999]. Je pravidlem, že termín fekální inkontinence se používá jen pro únik stolice různé konzistence a definice anální inkontinence v sobě zahrnuje jak únik plynů, tak únik fekálního materiálu z análního kanálu.[Norton et al., 2015] Provedený průzkum mezi pacienty prokázal, že považují únik plynů za významný ukazatel inkontinence, který značně ovlivňuje jejich kvalitu života a měl by být v definici FI zakomponován.[Norton, 2004; Norton, 2016] Také v naší studii všechny pacientky, které zaznamenaly v dotazníku nedobrovolný únik plynů, deklarovaly současně nutnost změny v životním stylu se snížením kvality života. Bylo vytvořeno mnoho skórovacích systémů ke zjištění tíže anální inkontinence různé kvality. Nejčastěji využívaným dotazníkem anální inkontinence je v současné době Wexnerovo skóre, nicméně v naší studii preferujeme ke zjištění tíže anální inkontinence užití St. Mark's skóre fekální inkontinence, jak byl validován v roce 1999.[Vaizey et al., 2014] Využívá totiž globálního průzkumu nejen právě fekální inkontinence, ale dotýká se i anální inkontinence v širším slova smyslu zahrnutím informace o nedobrovolném úniku plynů, současně respektuje nutnost užití inkontinenčních pomůcek a léků proti průjmům a sleduje i vliv na kvalitu života respondentů.[Vaizey et al., 1999; Vaizey et

al.,2014]

Porod je v běžné populaci jednou z hlavních příčin anální a fekální inkontinence u žen, zejména tehdy, pokud je vaginální porod provázen porodním poraněním análního svěrače (obstetric anal sphincter injury – OASIS). Výsledky studií sledující riziko epiziotomie a porodního poranění na rozvoj anální inkontinence nejsou zcela konzistentní, nicméně recentní metaanalýza prokazuje, že jak epiziotomie, tak 3. a 4. stupeň porodního poranění perinea jsou asociovány s vyšším výskytem poporodní anální, potažmo fekální inkontinence.[LaCross et al., 2015] Rizikem rozvoje fekální inkontinence u žen s ISZ po vaginálním porodu se dosud nezabývalo mnoho autorů. Ve velké studii z UK se vaginální porod se nejevil rizikovým faktorem rozvoje fekální inkontinence u žen s idiopatickými střevními záněty [Norton et al., 2013], odlišnými výsledky se prezentuje studie Ongové, která zjistila statisticky zvýšené riziko rozvoje FI u žen s Crohnovou nemocí po vaginálním porodu v postpartálním období oproti zdravým kontrolám.[Ong et al., 2007] Provedení epiziotomie u žen s idiopatickými střevními záněty, pokud je to z hlediska porodnického možné, není doporučováno z hlediska rizika vzniku perianálních komplikací, nicméně je preferována před nekontrolovatelným porodním poraněním hráze.[Brandt et al., 1995;van der Woude et al., 2015] Ženy po vaginálním porodu nemají zvýšené riziko vzniku perianální nemoci oproti ženám, které rodily sekci.[Ilnyckyi et al., 1999; Smink et al., 2011; van der Woude et al., 2015] Naše prezentovaná studie neprokázala statisticky významný rozdíl ve výskytu porodních poranění hráze a četnosti provedených epiziotomií mezi sledovanými skupinami. Dle našich výsledků diagnóza Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy není rizikem vzniku poporodní anální inkontinence, výsledky však naznačují, že je významná pozitivní korelace mezi St. Mark's skóre inkontinence po porodu s mírou porodního poranění (Pearsonův korelační koeficient $r = 0,80$; $p < 0,0001$). Výhodou pro sledování vztahu ISZ a typu porodu na rozvoj poporodní anální potažmo fekální inkontinence by bylo objektivní zhodnocení potencionální anorektální dysfunkce po porodu manometrií či detekcí sfinkterových poranění pomocí endoanální sonografie či dynamické magnetické rezonance, nicméně v době zahájení studie nebyly tyto vyšetřovací modalitty dostupné pro zakomponování do studie.

7 STUDIE II

Vliv anti-TNF α terapie podávané těhotným ženám s idiopatickými střevními záněty na dlouhodobý vývoj exponovaných dětí

7.1 Design studie a soubor nemocných

Prenatální expozice anti-TNF α protilátkami se zdá být bezpečná pro vývoj plodu, nicméně chybí údaje o dlouhodobé morbiditě exponovaných dětí. Cílem této multicentrické prospektivní studie bylo zhodnotit dlouhodobý postnatální vývoj dětí vystavených působení anti-TNF α během těhotenství. Studijní populaci tvořily děti starší 12 měsíců věku vystavené anti-TNF α protilátkám prenatálně pro zánětlivé střevní onemocnění matek léčených biologickou terapií ze tří center v České republice. Údaje o psychomotorickém vývoji, výskytu infekcí, užívání antibiotik, vakcinaci a přítomnost alergií dítěte byly získány dotazníkovým šetřením od matek, ošetřujících pediatriů a z očkovacích průkazů dětí. Současně se sledovaly standardizované laboratorní parametry humorální a buněčné imunity. Hladiny podávaných biologik, konkrétně infliximabu (IFX) a adalimumabu (ADA) byly analyzovány u 4 matek při porodu a v pupečnickové krvi u 7 novorozenců.

Děti byly pravidelně sledovány pediatry, při každé návštěvě byly zkoumány předem definované parametry, jako je růst, stav nutrice a neuropsychologický vývoj. Kromě toho se sledoval výskyt infekcí nebo jiných onemocnění, počet hospitalizací a používání antibiotik.

V listopadu 2011 byla zahájena spolupráce s Dětskou klinikou Fakultní nemocnice Motol v Praze, kde děti podstoupily specifické laboratorní imunologické vyšetření. Kromě biologické terapie se sledovala expozice kortikosteroidy a imunosupresivy u matek s ISZ během těhotenství. Informace o kouření žen s ISZ během gravidity byla součástí protokolu.

7.2 Statistická analýza

Získaná data byla statisticky zhodnocena, základní parametry jsou vyjádřeny jako medián s interkvartilovým rozpětím. Vliv imunosupresivní terapie v průběhu těhotenství na výskyt infekcí a použití antibiotik u kojenců byla analyzována Fisherovým exaktním testem.

7.3 Výsledky

Medián věku zařazených dvaceti pěti dětí byl 34 měsíců (14 – 70 měsíců). Dvě děti byly dizygotní dvojčata a dva další sourozenci. Dvacet dvě děti byly vystaveny IFX a tři ADA s poslední expozicí biologika ve 26. gestačního týdne (17 – 37 týdnů). Hladina IFX

v pupečníkové krvi byla změřena u 7 novorozenců s průměrnou hodnotou 13,6 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (1,8 – 25,0 $\mu\text{g} / \text{ml}$), hladiny ADA byly změřeny u dvou dětí (0,7 a 0,8 $\mu\text{g} / \text{ml}$). Dvanácti (48%) matkám byl současně podáván azathioprin, šest těhotných žen (24%) bylo vystaveno v graviditě kortikosteroidům. Pět žen (20%) kouřilo při početí, nicméně všechny ženy přerušily kouření krátce poté, co se dozvěděly o těhotenství. Dvacet (80%) dětí bylo kojeno s mediánem 6 měsíců (rozmezí 0,5 - 33 měsíců).

Růst a neuropsychologický vývoj

U jednoho chlapce z dizygotních dvojčat matky z našeho centra byla pediatrem diagnostikována retardace v psychomotorickém vývoji ve věku 6 měsíců s následným doporučením speciální neurologické a fyzické aktivity. Přestože došlo ve 33 měsíci ke zlepšení stavu, neuropsychologický nálezn však nebyl stále normalizován. Všechny zbývající děti měly normální růst a neuropsychologický vývoj.

Infekční a užívání antibiotik

U většiny dětí ($n = 20$, 80%) se vyskytla do konce sledování alespoň jedna infekce, z nichž většina byla respirační. Čtyři infekce byly vážné a vyžadovaly hospitalizaci nebo prodloužení hospitalizace – jednalo se o případ pyelonefritidy u 11 měsíční dívky (prenatálně vystavené ADA), dále jeden případ bronchopneumonie u 29 měsíců starého chlapce (prenatálně vystavený IFX), který vyvinul tuto infekci během hospitalizace z důvodu náhodného rozsáhlého popálení kůže (jednalo se o výše uvedeného mírně retardovaného chlapce matky z našeho centra), v jednom případě byla diagnostikována laryngitida u 10 měsíců staré dívky exponované IFX a případ akutní bronchitidy u 15 měsíců starého chlapce s expozicí IFX během těhotenství. Více než polovina ($n = 15$, 60%) dětí užívala jakékoliv antibiotikum (ATB), u 8 (32%) dětí se jednalo o ATB terapii v průběhu prvního roku svého života. Sedm dětí (47%) mělo pouze jeden kurz antibiotik, zatímco 8 dětí bylo ≥ 2 krát vystaveno antibiotické léčbě. Nejčastěji používaným antibiotikem byly peniciliny. Nebyl shledán žádný statisticky významný rozdíl ve výskytu infekcí a používání antibiotik v průběhu prvního roku života u dětí vystavených anti-TNF α monoterapií či kombinované terapii anti-TNF α s thiopuriny a / nebo kortikosteroidy (44% oproti 50%; $p = 1,00$ a 22.2 % vs. 37,5%, $p = 0,661$).

Očkování

Očkování inaktivovanými vakcínami byl podáván v souladu s národní očkovacím protokolem u 23 (92%) dětí. U dalších dvou jedinců byla vakcinace odložena z rozhodnutí pediatra z důvodu přítomnosti vysokých hladin IFX v pupečníkové krvi. Sedmnáct (65%) dětí podstoupilo očkování BCG vakcínou během jednoho týdne po narození. Tři děti vyvinuly

abnormální lokální (kožní) reakci, v jednom z případů byla přítomna komplikující axilární lymfadenopatie. Nicméně, všechny reakce byly vyřešeny bez nutnosti antituberkulózní terapie. Žádné jiné komplikace po podání BCG vakcíny nebyly zaznamenány.

Atopie a alergie

Klinické příznaky atopie byly pozorovány u sedmi dětí (28%), většina z nich (6 kojenců) měla atopickou dermatitidu v kombinaci s alergickým astmatem u jednoho dítěte. U žádného dítě se nediodagnostikovaly klinické symptomy imunodeficience.

7.4 Diskuze

Dostupné důkazy nasvědčují tomu, že používání anti-TNF α -blokátorů v léčbě idiopatických střevních zánětů těhotných pacientek je pravděpodobně bezpečné pro matku i dítě. [Van der Woude et al., 2015] Nicméně, údaje o dlouhodobé bezpečnosti těchto léků u dětí exponovaných během těhotenství jsou řídké. V této studii jsme nepozorovali žádnou evidenci klinicky významného nežádoucího vlivu biologické terapie na psychomotorický růst dítěte, výskyt infekcí, alergií, nebo vývoj imunitní systém v téměř tříletém období sledování po narození dítěte.

Prospektivní pozorování velké skupiny pacientů s ISZ prokázalo zvýšené riziko závažných infekcí u pacientů léčených infliximabem nebo systémovými steroidy. [Lichtenstein et al., 2012] Pokud jsou užívány dva nebo více imunosupresivní preparáty, tak riziko infekcí novorozenců stoupá. [Toruner et al., 2008] Předběžné výsledky z prospektivního registru průběhu těhotenství ze Spojených států (PIANO studie) ukazují, že kombinace biologické a imunomodulační terapie u matky v průběhu těhotenství mírně zvyšuje riziko infekcí u exponovaných dětí [Mahadevan, 2012]. Toto zvýšení výskytu infekcí bylo patrné pouze mezi 9 až 12 měsícem věku, což naznačuje možnost dysfunkce imunitního vývoje. V naší studii nebyl pozorován žádný vztah mezi kombinovanou léčbou a výskytem infekcí nebo užíváním antibiotik, ani případ jednoznačné imunodeficience. Nicméně počet zařazených pacientů neumožňuje činit jednoznačné závěry.

Atopie či alergie byla diagnostikována u 25 % sledovaných dětí, zejména se jednalo o atopickou dermatitidu. Prevalence běžných typů alergií u dětí v České republice se pohybuje kolem 30% [Kratěnová et al., 2013], tudíž u dětí v našem souboru nebyla shledána vyšší frekvence alergických onemocnění. Většina dětí byla očkována podle očkovacího protokolu, včetně BCG vakcíny podané dvou třetinám zařazených dětí. Vakcinace s BCG vakcínou byla v České republice povinná až do listopadu 2011 a všechny očkované děti ve studijní kohortě obdržely tuto vakcínu v letech 2007 až 2010, kdy byl publikován první případ diseminované

tuberkulózní (TBC) infekce po BCG vakcinaci s fatálním koncem [Cheent,2010]. Po zveřejnění české národní směrnice pro oportunní infekce a jejich prevenci v roce 2010 [Stehlík et al., 2010], která zahrnovala také doporučení k BCG vakcinaci u dětí vystavených prenatálně působení anti-TNF α , bylo očkování proti TBC odloženo dětem prenatálně vystaveným biologické terapii až do vymizení léčiva z krevního oběhu. Přestože byl počet dětí ve studii očkovaných BCG vakcínou vysoký, tak jsme zaznamenali pouze tři větší kožní reakce s jednou komplikující lymfadenopatií.

Limitací studie se jeví především absence kontrolní skupiny dětí narozených matkám s ISZ bez expozice anti-TNF α během gravidity. Také počet dětí zahrnutých v našem souboru je relativně malý, nicméně pokud je známo, tak se jedná o největší skupinu dětí sledovaných po dobu téměř tří let věku. Doba sledování je stále příliš krátká na to, aby mohly být výsledky jednoznačnými ukazateli absolutní dlouhodobé bezpečnosti použití biologické terapie během těhotenství.

Tato studie přinesla další signál nejen o krátkodobé, ale i dlouhodobé bezpečnosti biologické terapie podávané v průběhu těhotenství. Nebyl nalezen žádný vliv IFX nebo ADA na růst, neuropsychologický vývoj a výskyt infekcí. Je zřejmé, že všechny děti vystavené anti-TNF α během těhotenství zaslouží následné dlouhodobé sledování.

8 STUDIE III

Klinické sledování: biosimilární infliximab CT-P13 v léčbě Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy

8.1 Design studie a soubor nemocných

Biosimilární infliximab CT - P13 byl schválen v Evropě v léčbě idiopatických střevních zánětů (ISZ) na základě extrapolace údajů od pacientů s revmatickými chorobami. Byly vysloveny určité obavy, pokud jde o použití CT- P13 v terapii ISZ, a to zejména s ohledem na rozdíly v dávkování a používání konkomitantní terapie imunosupresivy oproti revmatologickým onemocněním. Dosud existovalo relativně málo publikovaných zpráv o klinických výsledcích terapie CT - P13 u pacientů s ISZ. Hlavním cílem této observační prospektivní studie bylo posoudit účinnost CT - P13 z hlediska odpovědi v rámci indukční léčby (zhodnocení remise, částečné odpovědi nebo žádné odpovědi) tímto preparátem u pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou nemocí (CN) nebo ulcerózní kolitidou (UC) v deseti gastroenterologických a hepatologických centrech v České republice. Po dobu 14 týdnů bylo léčeno 52 pacientů s CN (n = 30) nebo s UC (n = 22) preparátem CT- P13 v dávce 5 mg / kg v intravenózní infuzi. Účinnost léčby byla hodnocena pomocí indexu aktivity Crohnovy nemoci (CDAI) a dle Mayo skóre v případě ulcerózní kolitidy před zahájením a po 14 týdnech léčby. Cílem bylo současně zhodnotit změnu hmotnosti, sérové hladiny C - reaktivního proteinu (CRP) a výskyt nežádoucích účinků. U pacientů s CN byla remise definována jako CDAI < 150 bodů, částečná odpověď jako pokles o ≥ 70 bodů z výchozí hodnoty CDAI. U pacientů s UC se za částečnou odpověď považovalo snížení výchozího Mayo skóre o ≥ 2 a remise byla definována jako celkové Mayo skóre ≤ 2 . Pacienti, kteří nevykazovali ani částečnou odpověď na indukční terapii CT – P13, byli považováni za nonrespondéry. Ověření účinnosti biosimilárního infliximabu u pacientů s ISZ je velmi důležité, neboť se stává potencionální léčbou žen s idiopatickými střevními záněty v graviditě.

8.2 Statistická analýza

Statistická významnost rozdílů mezi muži a ženami byla analyzována pomocí Mann – Whitney U testu, nominální proměnné byly hodnoceny Fisherovým exaktním testem. Statistická významnost změn v čase byl analyzován pomocí Wilcoxonova párového testu. Hodnoty $p < 0,05$ byly přijaty za statisticky signifikantní ve všech analýzách.

8.3 Výsledky

Remise (CDAI < 150) po indukční terapii CT – P13 byla dosažena u 50 % pacientů s CN. Ostatní pacienti vykazovali částečnou odpověď (pokles CDAI o ≥ 70 bodů z výchozí hodnoty). U pacientů s UC byla remise (celkové Mayo skóre ≤ 2 body) dosažena ve 40.9% případů, parciální responze (snížení částečného Mayo skóre od výchozí hodnoty o ≥ 2) byla zaznamenána u 54.5% a efekt terapie nebyl shledán u 4.5% pacientů. Bylo zaznamenáno statisticky významné zlepšení v parametrech CDAI, Mayo skóre, sérových hodnot CRP po 14 týdnech léčby. Došlo k výskytu čtyř nežádoucích účinků ve smyslu hluboké žilní trombózy dolní končetiny, výsevu herpes simplex na rtu, zápalu plic a alergické reakce. Tato prospektivní observační studie poskytuje důkazy o účinnosti a bezpečnosti terapie biosimilárním infliximabem CT - P13 u pacientů s ISZ.

8.4 Diskuze

Infliximab je již stabilně zaveden k léčbě středně těžké až těžké aktivní CN a UC, které jsou refrakterní na konvenční léčbu, [Targan et al., 1997; Hanauer et al., 2002; Rutgeerts et al., 2005; Järnerot et al., 2005] a pro léčbu ISZ s píštělemi.[Present et al., 1999] U pacientů s UC, kteří byli léčeni IFX, byla prokázána snížení potřeby kolektomie.[Järnerot et al., 2005] V naší skupině pacientů s CN léčených CT - P13, remisí bylo dosaženo u 50% pacientů a v ostatních 50% dosáhli částečné odpovědi. Ve skupině pacientů s UC léčených biosimilárním IFX dosáhlo 40.9% pacientů remise, v 54.5% částečné odpovědi a žádné odezvy na terapii se dočkalo 4.5% nemocných. V souladu s těmito nálezy, korejská studie se 110 ISZ pacienty léčených CT - P13 (CN = 59 a UC = 51) uvedla, že do klinické remise dospělo 77.3% CN a 47.8% UC pacientů po 30 týdnech léčby.[Jung et al., 2015] Současně byly publikovány výsledky několika observačních studií z Jižní Koreje, Maďarska, Polska a Norska, které také podporují použití CT - P13 v terapii ISZ pacientů.[Kang et al., 2015; Gecse et al., 2016; Jarzebicka et al., 2015; Molnar et al., 2015] Pacienti zařazení do studie zaznamenali výrazný pokles hodnoty sérového CRP během terapie CT- P13. Tento výsledek úzce koreluje s aktivitou CN a UC [Vermeire et al., 2004] Bylo prokázáno statisticky významné snížení CDAI a Mayo skóre ve srovnání s výchozím stavem. CDAI u pacientů s CN a Mayo skóre u pacientů s UC jsou široce používané skórovací systémy hodnotící tíži a aktivity ISZ.[Dignass et al., 2012; Van Assche et al., 2010] Dodatečným cílem této studie bylo monitorovat změny hmotnosti u pacientů během léčby preparátem CT - P13, jako projev stavu výživy, přičemž je známo, že váhový úbytek je základním projevem aktivity základního onemocnění a až u 60 % pacientů s CN zaznamená významný pokles hmotnosti před zahájením terapie. V této studii

došlo po 14 týdnech sledování k významnému nárůstu hmotnosti u pacientů obou pohlaví. [Baumgart et al., 2007] Léčba anti-TNF α preparáty je relativně bezpečná, pokud je podána v adekvátní indikaci, nicméně může být spojena s potenciálně závažnými nežádoucí účinky. [Van Assche et al., 2010] V našem souboru pacientů jsme v průběhu léčby zaznamenali čtyři komplikace, nicméně nelze potvrdit, zda byly přímo spojené s podávanou terapií. Dvě z těchto komplikací byly klasifikovány jako infekce: pneumonie a herpes simplex. V nedávné CT - P13 studii se vyskytly závažné infekční nežádoucí účinky u 5,7% pacientů. [Gesce et al., 2016] Další pacient se komplikoval hlubokou žilní trombózou dolní končetiny a u jednoho pacienta proběhla alergická reakce po infuzi CT - P13, která vedla k ukončení aplikace biosimilárního infliximabu u tohoto pacienta. Akutní infuzní reakce jsou také spojeny s použitím originálního infliximabu s různou intenzitou a frekvencí výskytu. [Dignass et al., 2012; Van Assche et al., 2010] Infuzní reakce byla popsána u 6.7% [Gesce, 2016] a 5.2% [Park, 2015] pacientů léčených CT - P13 ve dvou nedávno publikovaných studiích. V našem souboru byla infuzní alergická reakce zaznamenána jen u jednoho ze všech 52 zařazených pacientů.

Hlavním přínosem biosimilárního infliximabu se zdá být snížení vysokých nákladů na biologickou léčbu. [Fiorino et al., 2014] Limitací aktuální studie je nízký počet pacientů a to, že se jednalo nerandomizovanou nezaslepenou studii. Nicméně i přes uvedená omezení, tato prospektivní observační studie poskytuje důkazy o účinnosti a bezpečnosti terapie biosimilárním infliximabem CT - P13 u pacientů s ISZ.

9 STUDIE IV

Biologická léčba nemocné s ulcerózní kolitidou v průběhu gravidity

9.1 Design studie

Jedná se o rozbor kazuistiky doplněné přehledem současných teoretických znalostí o problematice idiopatických střevních zánětů v těhotenství.

Ulcerózní kolitida (UC) patří společně s Crohnovou chorobou (CN) mezi idiopatické střevní záněty (ISZ). Velký počet pacientek s ISZ je v reprodukčním věku, a proto jsou otázky týkající se fertility, gravidity či porodu, ale také vlivu aktivity onemocnění a dopad podávané terapie na vývoj plodu a průběh těhotenství, velmi aktuální. Dosavadní, tzv. konvenční medikamentózní léčba, která je podávána ke snížení zánětlivé aktivity a k udržení remise ISZ, jako je mesalazin, kortikosteroidy a thiopurinová imunosupresiva, má již dobře prozkoumaná potenciaální rizika v graviditě a existují pravidla, jak tyto léky podávat v těhotenství a v laktaci. Od r. 2006 máme možnost využít v terapii vysoce aktivní, ev. kortikodependentní či kortikorezistentní ulcerózní kolitidy také protilátku proti TNF α – infliximab (IFX). Jeho účinnost na dosažení a udržení klinické remise byla potvrzena v kontrolovaných klinických studiích ACT1 a ACT2 (The Active Ulcerative Colitis Trial 1 a 2) i v běžné klinické praxi. Jeho podávání v graviditě však bylo donedávna považováno za kontroverzní a potenciálně rizikový postup. S narůstajícím množstvím informací o průběhu biologické léčby v těhotenství přibývají na řadě pracovišť i počty gravidních pacientek léčených biologickými preparáty. V následující kazuistice je popsán případ mladé pacientky s UC, která byla léčena infliximabem nejen před, ale i v průběhu gravidity.

9.2 Popis případu

U mladé ženy narozené v roce 1982 byla v r. 1999 diagnostikována ulcerózní kolitida extenzivně postihující tlusté střevo. V péči našeho pracoviště byla od r. 2004, kdy byla v lednu hospitalizována pro těžký relaps UC refrakterní na léčbu intravenózními kortikoidy. Z tohoto důvodu byl podán cyklosporin A v dávce 5 mg/kg i. v. s velmi dobrým efektem, pacientka se dostala do kompletní remise střevního zánětu. Odmítla však léčbu thiopuriny a pokračovala v užívání mesalazinu v dávce 4,5 g/den. Po krátké remisi se dostavil v září 2004 opět relaps UC. Vzhledem k předchozímu průběhu choroby jsme se rozhodli pro podání indukční terapie infliximabem v dávce 5 mg/kg i. v. infuzi a současně byla zahájena terapie azathioprinem 2mg /kg perorálně. Již po první infuzi došlo k promptnímu zlepšení klinického

stavu pacientky i všech laboratorních parametrů. Po třetí infuzi s IFX byla provedena endoskopická kontrola s patrným efektem na hojení slizničních lézí, v té době byl na sliznici tračníku patrný jen mírný edém. Následně pro zcela jasný efekt infliximabu na dosažení remise UC byla nemocná převedena do režimu udržovací terapie, infliximab 5 mg/kg i. v. infuzi po 8 týdnech, azathioprin vysazen po 6 měsících terapie. Nemocná byla klinicky i endoskopicky v remisi. V polovině dubna 2010 pacientka otěhotněla a po vzájemné domluvě jsme pokračovali v udržovací terapii infliximabem v běžném dávkování. V pátém týdnu gravidity nemocná pocítila náhlé, kruté bolesti v levém mezogastriu a hypogastriu, které ustoupily až po parenterální aplikaci analgetik na lékařské pohotovosti v místě bydliště. Pacientka byla ihned odeslána na Gynekologicko-porodnickou kliniku, kde byla provedena laparoskopická levostranná salpingektomie pro mimoděložní těhotenství. Po domluvě s gynekology jsme neshledali relevantní vztah mezi terapií infliximabem a touto komplikací, byl vyloučen vliv aktivity UC na průběh gravidity (nemocná byla od zahájení terapie IFX v dlouhodobé remisi). Pacientka byla odeslána k vyšetření na hematologické oddělení, kde byl vyloučen primární trombofilní stav. Vzhledem k těmto okolnostem jsme se po domluvě s nemocnou a s gynekologickým konziliářem rozhodli ponechat zavedenou terapii IFX z obavy z rychlého relapsu UC po vysazení biologika. Navíc nemocná projevila přání opět brzy otěhotnět a bylo nutné udržet střevní zánět v remisi. Pacientce se podařilo překvapivě brzy po výše uvedené komplikaci bez problémů znovu otěhotnět a současně době je v 18. týdnu gravidity, bez známek jakýchkoli problémů s vývojem plodu či komplikací v graviditě. Klinický stav nemocné je uspokojivý, má formovanou stolicí, bez patologické příměsi, bolesti břicha neguje a je afebrilní. Laboratorní parametry jsou v současné době bez známek zánětu či anémie, s normální hodnotou železa a výživových parametrů.

9.3 Diskuze

Podání biologické léčby (infliximab) u nemocných s UC je indikováno v případě chronicky aktivní UC, středně těžké nebo těžké ataky UC, která je refrakterní na dosavadní terapii kortikoidy nebo imunosupresivy, nebo není-li tato terapie tolerována, vhodnou indikací je také kortikodependentní průběh UC.[Van der Woude et al., 2010] Biologickou terapii lze podat v rámci „záchranné léčby“ u akutní těžké kolitidy refrakterní na intravenózní kortikoidy a v případě kontraindikace k podání cyclosporinu A. Cílem terapie infliximabem je indukce a udržení remise UC, kontrola extraintestinálních projevů UC, úprava nutričního stavu, zlepšení kvality života a v neposlední řadě zabránění chirurgickému řešení (nebo možnost optimálního načasování chirurgického řešení). [Lukáš et al., 2008] Většina těchto indikací byla přítomna u naší pacientky a průběh léčby potvrdil pozitivní efekt infliximabu na dosažení remise UC,

kteřá byla refrakterní na dosud podávanou terapii. Navzdory relativně omezenému množství informací se léčba anti-TNF α preparáty v těhotenství jeví jako účinná a bezpečná alternativa konvenční medikamentózní léčby. Nevykazuje signifikantně vyšší výskyt malformací plodu, vývojových vad u novorozence, předčasných porodů, spontánních abortů či ektopických gravidit ve srovnání s populací ISZ pacientek neléčených biologickými preparáty. Podle klasifikace FDA jsou anti-TNF α protilátky řazeny do skupiny B. Jde tedy o bezpečná léčiva, u kterých nebyly zjištěny žádné známky nebo signály teratogenity nebo nepříznivého vlivu na průběh gravidity. Tyto údaje vycházejí zejména z registrů TREAT a Infliximab Safety Database, které zahrnují 117, resp. 96 pacientek, kterým byl infliximab podáván v graviditě. [Lichtenstein et al., 2004] Díky charakteru molekuly infliximabu (IgG1) narůstá v průběhu gravidity množství léku, který je transportován transplacentárně do krevního oběhu plodu. Maximální přestup placentou probíhá v posledním trimestru a infliximab byl detekován v oběhu takto exponovaných dětí v období 2–7 měsíců po porodu. [Lichtenstein et al., 2004; Mahadevan et al., 2007] Z tohoto důvodu je doporučeno ukončit terapii infliximabem na konci druhého trimestru gravidity, a omezit tak přestup molekuly anti-TNF α placentární bariérou. U matek exponovaných infliximabem v graviditě se doporučuje stanovit plazmatickou hladinu léku v krvi novorozenců. V případě, že je infliximab detekovatelný v krvi novorozenců, je nutno odložit plánovaná očkování živými (i oslabenými) vakcínami až do doby, kdy bude lék z těla novorozence eliminován tj. cca 4–6 měsíců po narození. Tento postup se týká v našich podmínkách především očkování proti TBC; recentně byl popsán případ fatálního průběhu BCG sepse u novorozence exponovaného intrauterinně infliximabem. [Cheent, 2010] Není ještě zcela vyjasněna otázka bezpečnosti infliximabu jako „záchranné terapie“ v případě těžké aktivní UC refrakterní na parenterální kortikosteroidy v těhotenství, ale existují kazuistická data o nekomplikovaném podání IFX v této indikaci bez vlivu na vývoj plodu a průběh gravidity. Pokud bychom měli řešit tuto situaci u některé z našich pacientek, pak bychom se nejspíše přiklonili k podání IFX jako záchranné terapie těžké kolitidy, zejména ve snaze zabránit chirurgickému řešení, které má v graviditě významné i fatální komplikace. Pátrali jsme po možném vztahu mimoděložního těhotenství a dlouhodobě podávané terapie infliximabem, avšak dle literárních údajů není statisticky vyšší výskyt mimoděložního těhotenství u nemocných s IBD na terapii IFX oproti zdravým kontrolám. Na základě těchto skutečností jsme si kladli otázku, jak následně naložit se zavedenou biologickou terapií u výše uvedené pacientky. S ohledem na komplikovaný průběh UC s nutností opakované hospitalizace a obtížné navození remise v minulosti a vzhledem k přesvědčivému efektu IFX na udržení remise UC jsme se rozhodli biologickou léčbu na konci

2. trimestru nevysazovat, jak uvádějí poslední doporučené postupy, ale pokračovat kontinuálně po celou graviditu ve snaze zabránit relapsu UC v průběhu posledního trimestru, po porodu a v šestinedělí. Dlouhodobé pokračování biologické terapie u naší pacientky bude řešeno podle výsledků komplexního vyšetření, včetně endoskopického, s odstupem po porodu. Je pravděpodobné, že infliximab není vylučován do mateřského mléka buď vůbec, nebo jen ve stopovém množství. V současné době jsou proto oba biologické preparáty (infiximab a adalimumab) považovány za bezpečné léky i v době kojení a v indikovaných případech je jejich aplikace v tomto období vhodná.[Van der Woude et al., 2010]

10 ZÁVĚRY

Závěr 1

Projevy anální, respektive fekální inkontinence jsou po porodu srovnatelné u žen s idiopatickými střevními záněty se zdravými kontrolami, pozitivně korelují s mírou porodního poranění. Idiopatické střevní záněty se nejeví rizikovým faktorem vzniku postpartální AI po vaginálním porodu, takže ženy s ulcerózní kolitidou a Crohnovou nemocí by neměly být striktně indikovány k provedení porodu císařským řezem z obavy rozvoje poporodní anální inkontinence. Rozhodnutí o vedení porodu by mělo být, kromě specifických indikací u idiopatických střevních zánětů, zejména z porodnické indikace.

Závěr 2

Dostupné důkazy nasvědčují tomu, že používání anti-TNF α -blokátorů v léčbě idiopatických střevních zánětů těhotných pacientek je pravděpodobně bezpečné pro matku i dítě. Nicméně, údaje o dlouhodobé bezpečnosti těchto léků u dětí exponovaných během těhotenství jsou řídké. Sledování neprokázalo žádnou evidenci klinicky významného nežádoucího vlivu infliximabu nebo adalimumabu podávaného těhotným ženám s ISZ na psychomotorický růst dítěte, výskyt infekcí, alergií, nebo vývoj imunitního systému v téměř tříletém období sledování po narození dítěte. Tato studie přinesla další signál nejen o krátkodobé, ale i dlouhodobé bezpečnosti biologické terapie podávané v průběhu těhotenství. Je zřejmé, že všechny děti vystavené anti-TNF α během těhotenství by měly být následně dlouhodobě sledovány.

Závěr 3

Biosimilární infliximab CT - P13 byl schválen v Evropě v léčbě idiopatických střevních zánětů (ISZ) na základě extrapolace údajů od pacientů s revmatickými chorobami. Byly vysloveny obavy, zda lze indikovat CT- P13 v terapii ISZ, a to zejména s ohledem na rozdíly v dávkování a používání konkomitantní terapie imunosupresivy oproti revmatologickým onemocněním. Ověření účinnosti biosimilárního infliximabu u pacientů s ISZ je velmi důležité, neboť se stává potenciální léčbou i u žen s idiopatickými střevními záněty v graviditě. Tato prospektivní observační studie poskytuje důkazy o účinnosti terapie biosimilárním infliximabem CT - P13 u pacientů s ISZ z hlediska odpovědi v rámci indukční léčby (zhodnocení remise, částečné odpovědi nebo žádné odpovědi) tímto preparátem u pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou nemocí (CN) nebo ulcerózní kolitidou (UC).

Také parametry sledující výskyt a závažnost nežádoucích účinků potvrzují CT- P13 jako bezpečný lék v terapii ISZ.

Závěr 4

Popsaný případ komplikovaného případu pacientky s ulcerózní kolitidou ukazuje úspěšnou terapii střevního zánětu infliximabem v průběhu gravidity. V práci diskutujeme výhody a možná rizika biologické léčby v těhotenství. V současné době jsou oba biologické preparáty (infiximab a adalimumab) považovány za bezpečné léky nejen v těhotenství, ale i v době kojení a v indikovaných případech je jejich aplikace v tomto období vhodná ve snaze navození či udržení remise idiopatického střevního zánětu.

11 PODPORA

Dizertační práce a studie v ní obsažené byly podporovány:

- projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00669806 - FN Plzeň
- Program rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy – PRVOUK (projekt P36)

12 PODĚKOVÁNÍ

Poděkování patří v první řadě mému školiteli, prof. MUDr. Martinu Matějovičovi, Ph.D. za odborné vedení, pomoc při výběru tématu a cenné rady při tvorbě práce. Je mi velkou ctí, že se mohu podílet na společné práci v rámci klinické praxe a vědecké činnosti, která vyústila v tuto dizertační práci.

Velké díky věnuji svému gastroenterologickému vzoru, profesorovi MUDr. Petru Dítěti, DrSc. za inspiraci a pomoc s odbornými články.

Velmi oceňuji a vážím si profesní spolupráce a přátelství všech svých spolupracovníků.

V neposlední řadě děkuji svým rodičům a své dceři za jejich lásku a morální podporu.

13 LITERATURA

Abhyankar A, Ham M, Moss AC (2013). Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 38: 460-466.

Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS (2013). Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 19: 15-22.

Allen VM, Baskett TF, O'Connell CM (2010). Contribution of select maternal groups to temporal trends in rates of caesarean section. *J Obstet Gynaecol Can* 32: 633-641.

Ananthakrishnan AN, Cheng A, Cagan A, Cai T, Gainer VS, Shaw SY, Churchill S, Karlson EW, Murphy SN, Kohane I, Liao KP (2015). Mode of childbirth and long-term outcomes in women with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 60: 471-477.

Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, Dejaco C (2011). Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 5: 95-100.

Bar Oz B., Hackman R, Einarson T, Koren G (2001). Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 71: 1051-1055.

Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsdorp AJ, Lucas C, Bemelman WA (2012). Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 256: 1045-1048.

Baumgart DC, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass A (2005). Uneventful pregnancy and neonatal outcome with tacrolimus in refractory ulcerative colitis. *Gut* 54: 1822-1823.

Baumgart DC, Sandborn WJ (2007). Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 369:1641-1657.

Beaulieu DB, Kane S (2011). Inflammatory bowel disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 17: 2696-2701.

Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y (2013). A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 258: 275-282.

Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, Durilova M, Mitrova K, Hradsky O, Bronsky J, Malickova K, Lukas M (2014). Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 20: 495-501.

Bortlik M, Machkova N, Duricova D, Malickova K, Hrdlicka L, Lukas M, Kohout P, Shonova O, Lukas M (2013). Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF-alpha therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 48: 951-958.

- Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, D'Inca R, Gionchetti P, Panelli MR, Ardizzone S, Sanroman AL, Gisbert JP, Arena I, Riegler G, Marrollo M, Valpiani D, Corbellini A, Segato S, Castiglione F, Munkholm P (2011). Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Aliment Pharmacol Ther* 34: 724-734.
- Boyd HA, Basit S, Harpsoe MC, Wohlfahrt J, Jess T (2015). Inflammatory Bowel Disease and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *PLoS One* 10: e0129567.
- Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF (1995). Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 90: 1918-1922.
- Broms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H (2012). Complications from inflammatory bowel disease during pregnancy and delivery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10: 1246-1252.
- Broms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H (2014). Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis* 20: 1091-1098.
- Bruce A, Black M, Bhattacharya S (2014). Mode of delivery and risk of inflammatory bowel disease in the offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Inflamm Bowel Dis* 20: 1217-1226.
- Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, Barreiro-de AM, Bermejo F, Iglesias E, Gomollon F, Rodrigo L, Calvet X, Esteve M, Garcia-Planella E, Garcia-Lopez S, Taxonera C, Calvo M, Lopez M, Ginard D, Gomez-Garcia M, Garrido E, Perez-Calle JL, Beltran B, Piqueras M, Saro C, Botella B, Duenas C, Ponferrada A, Manosa M, Garcia-Sanchez V, Mate J, Gisbert JP (2013). Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 108: 433-440.
- Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J (2010). Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 4: 603-605.
- Cheng AG, Oxford EC, Sauk J, Nguyen DD, Yajnik V, Friedman S, Ananthakrishnan AN (2014). Impact of mode of delivery on outcomes in patients with perianal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 20: 1391-1398.
- Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K (2008). Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 28: 1209-1213.
- Clowse ME, Wolf DC, Forger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, De CD, Mahadevan U (2015). Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *J Rheumatol* 42: 2270-2278.
- Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hebuterne X, Lerebours E, Lemann M, Baumer P, Cosnes J, Bourreille A, Gendre JP, Seksik P, Blain A, Metman EH, Nisard A, Cadiot G, Veyrac M, Coffin B, Dray X, Carrat F, Marteau P (2011). Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 60: 198-203.

- Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, Tekkis PP (2007). A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 56: 830-837.
- Cornish J, Wooding K, Tan E, Nicholls RJ, Clark SK, Tekkis PP (2012). Study of sexual, urinary, and fecal function in females following restorative proctocolectomy. *Inflamm Bowel Dis* 18: 1601-1607.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J (2001). Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case-control teratologic study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 97: 188-192.
- Damas OM, Deshpande AR, Avalos DJ, Abreu MT (2015). Treating Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy: The Issues We Face Today. *J Crohns Colitis* 9: 928-936.
- de Meij TG, Jharap B, Kneepkens CM, van Bodegraven AA, de Boer NK (2013). Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 38: 38-43.
- deLima A., Zelinkova Z, Mulders AG, van der Woude CJ (2016). Preconception Care Reduces Relapse of Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 14: 1285-1292.
- Dignass A, Hartmann F, Sturm A, Stein J (2009). Management of inflammatory bowel diseases during pregnancy. *Dig Dis* 27: 341-346.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G (2012). Second European evidence based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 6: 965-990.
- Ditah I, Devaki P, Luma HN, Ditah C, Njei B, Jaiyeoba C, Salami A, Ditah C, Ewelukwa O, Szarka L (2014). Prevalence, trends, and risk factors for fecal incontinence in United States adults, 2005-2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 636-643.
- Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U (2008). Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 14: 1736-1750.
- Duelund-Jakobsen J, Worsoe J, Lundby L, Christensen P, Krogh K (2016). Management of patients with faecal incontinence. *Therap Adv Gastroenterol* 9: 86-97.
- Eason E, Labrecque M, Marcoux S, Mondor M (2002). Anal incontinence after childbirth. *CMAJ* 166: 326-330.
- Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K (2015). Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 21: 198-205.
- Fairley L, Dundas R, Leyland AH (2011). The influence of both individual and area based socioeconomic status on temporal trends in Caesarean sections in Scotland 1980-2000. *BMC Public Health* 11: 330.

- Farouk R, Pemberton JH, Wolff BG, Dozois RR, Browning S, Larson D (2000). Functional outcomes after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 231: 919-926.
- Fiorino G, Danese S (2014). The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 28: 465-471.
- Friedman S, McElrath TF, Wolf JL (2013). Management of fertility and pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a practical guide. *Inflamm Bowel Dis* 19: 2937-2948.
- Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M (2016). Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri(R) (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol* 16: 150.
- Gecse KB, Lovász BD, Farkas K (2016). Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis* 10: 133-140.
- Gisbert JP, Chaparro M (2013). Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 108: 1426-1438.
- Goel RM, Blaker P, Mentzer A, Fong SC, Marinaki AM, Sanderson JD (2015). Optimizing the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis* 6: 138-146.
- Grouin A, Brochard C, Siproudhis L, Leveque J, Bretagne JF, Poulain P, Bouguen G (2015). Perianal Crohn's disease results in fewer pregnancies but is not exacerbated by vaginal delivery. *Dig Liver Dis* 47: 1021-1026.
- Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson D, Harrington J, Farouk R, Dozois RR (2004). Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 47: 1127-1135.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P (2002). Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 359: 1541-1549.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, III (2005). Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 143: 697-706.
- Hernandez-Diaz S, Su YC, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R (2013). Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reprod Toxicol* 37: 1-5.
- Huang VW, Habal FM (2014). From conception to delivery: managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol* 20: 3495-3506.
- Ilnyckji A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN (1999). Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 94: 3274-3278.

Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B (2005). Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 128: 1805-1811.

Jarzebicka D, Banaszekiewicz A, Plocek A, Szieskowska J (2015). Preliminary assessment of efficacy and safety of switching between originator and biosimilar infliximab in paediatric Crohn disease patients. *J Crohns Colitis* 9: S224–S225.

Jharap B, de Boer NK, Stokkers P, Hommes DW, Oldenburg B, Dijkstra G, van der Woude CJ, de Jong DJ, Mulder CJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA (2014). Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 63: 451-457.

Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL (1972). Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 112: 978-980.

Julsgaard M, Norgaard M, Hvas CL, Grosen A, Hasseriis S, Christensen LA (2014). Self-reported adherence to medical treatment, breastfeeding behaviour, and disease activity during the postpartum period in women with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 49: 958-966.

Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, Kang HW, Kim JW (2015). Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 30: 1705–1712.

Jurgens M, Brand S, Filik L, Hubener C, Hasbargen U, Beigel F, Tillack C, Goke B, Ochsenkuhn T, Seiderer J (2010). Safety of adalimumab in Crohn's disease during pregnancy: case report and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 16: 1634-1636.

Kang YS, Moon HH, Lee SE, Lim YJ, Kang HW (2015). Clinical Experience of the Use of CT-P13, a Biosimilar to Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *Dig Dis Sci* 60: 951-956.

Kalis V., Rusavy Z., Prka M (2017). Episiotomy. In *Childbirth Trauma* (Doumouchtsis K. Stergios ed.), pp 69-99. London, Soringer-Verlag London.

Kalis V, Chaloupka P, Turek J, Rokyta Z (2005). [Risk factors for 3rd and 4th degree perineal ruptures during delivery]. *Ceska Gynekol* 70: 30-36.

Kalis V, Chaloupka P, Turek J, Sucha R, Rokyta Z (2003). [Vaginal delivery in primiparas and anal incontinence]. *Ceska Gynekol* 68: 312-320.

Kalis V, Laine K, de Leeuw JW, Ismail KM, Tincello DG (2012). Classification of episiotomy: towards a standardisation of terminology. *BJOG* 119: 522-526.

Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR (2004). Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 99: 2385-2392.

Koren G, Inoue M (2009). Do tumor necrosis factor inhibitors cause malformations in humans? *J Rheumatol* 36: 465-466.

Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A (1997). Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease--a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 177: 942-946.

Koss CA, Baras DC, Lane SD, Aubry R, Marcus M, Markowitz LE, Koumans EH (2012). Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 4800-4805.

Kratenova J, Zejglicova K, Maly M (2013). Allergic disorders in children. Report from the National Institute of Public Health, July 2013, Prague, Czech Republic. Available at http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/alergie/Subsystem_6_OZ_2013_2.pdf. Accessed December 7, 2013.

LaCross A, Groff M, Smaldone A (2015). Obstetric anal sphincter injury and anal incontinence following vaginal birth: a systematic review and meta-analysis. *J Midwifery Womens Health* 60: 37-47.

Lahiff C, Moss AC (2011). Cyclosporine in the management of severe ulcerative colitis while breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 17: E78.

Lepisto A, Sarna S, Tiitinen A, Jarvinen HJ (2007). Female fertility and childbirth after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 94: 478-482.

Leung YP, Kaplan GG, Coward S, Tanyingoh D, Kaplan BJ, Johnston DW, Barkema HW, Ghosh S, Panaccione R, Seow CH (2015). Intrapartum corticosteroid use significantly increases the risk of gestational diabetes in women with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 9: 223-230.

Lichtenstein GR, Cohen R, Feagan B (2004). Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000- patient TREAT Registry. *Gastroenterology* 126: A54

Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, Langholff W, Londhe A, Sandborn WJ (2012). Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 107: 1409-1422.

Lichtenstein GR, Travis S, Danese S, D'Haens G, Moro L, Jones R, Huang M, Ballard ED, Bagin R, Hardiman Y, Collazo R, Sandborn WJ (2015). Budesonide MMX for the Induction of Remission of Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Pooled Safety Analysis. *J Crohns Colitis*.

Lin K., Martin C.F., Dassopoulos T. (2014). Pregnancy Outcomes Amongst Mothers with Inflammatory Bowel Disease Exposed to Systemic Corticosteroids: Results of the PIANO Registry. *Gastroenterology* 146: S-1.

Lukáš M, Ďuricová D, Bortlík M, Kohout P, Konečný M, Koželuhová J, Novotný A, Zbořil V, Prokopová L, Douda T, Stehlík J, Šhonová O, Mareš K, Hrdlička L, Šerclová Z, Adamcová M, Nedbalová L, Drastich P (2008). Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 62(5): 285–291.

Magadevan U., Martin C.F., Sandler R.S. (2012). PIANO: A 1,000-Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women with IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 8: 1-24.

Mahadevan U (2010). Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 94: 53-73.

Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, Sandborn WJ, Colombel JF (2011). The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 106: 214-223.

Mahadevan U, Kane S (2006). American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 131: 283-311.

Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA (2007). Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 133: 1106-1112.

Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, Abhyankar B, Bhayat F, Blake A, Dubinsky M (2017). Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.*

Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT (2013). Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11: 286-292.

Manosa M, Navarro-Llavat M, Marin L, Zabana Y, Cabre E, Domenech E (2013). Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol* 48: 427-432.

Marri SR, Ahn C, Buchman AL (2007). Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 13: 591-599.

McConnell RA, Mahadevan U (2016a). Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease: Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. *Gastroenterol Clin North Am* 45: 285-301.

McConnell RA, Mahadevan U (2016b). Use of Immunomodulators and Biologics Before, During, and After Pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 22: 213-223.

Miller JP (1986). Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 79: 221-225.

Molnar T, Farkas K, Nagy F, Lakatos PL, Miheller P, Nyari T, Horvath G, Szepes Z, Marik A, Wittmann T (2010). Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 45: 1302-1306.

- Molnar T, Farkas K, Rutka M (2015). Efficacy of the new infliximab biomarker CT-P13 induction therapy on mucosal healing in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 9: S382
- Mountifield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM (2009). Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 15: 720-725.
- Mylonas I (2011). Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet* 283: 7-18.
- Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A, Sands BE, Marshall JK (2014). Anti-TNFalpha therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 20: 1862-1869.
- Nelis GF (1989). Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* 1: 383.
- Ng SW, Mahadevan U (2013). Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol* 9: 161-173.
- Ng SW, Mahadevan U (2014). My treatment approach to management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 89: 355-360.
- Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, Leontiadis GI, Tse F, Mahadevan U, van der Woude CJ (2016). The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 150: 734-757.
- Nichols CM, Ramakrishnan V, Gill EJ, Hurt WG (2005). Anal incontinence in women with and those without pelvic floor disorders. *Obstet Gynecol* 106: 1266-1271.
- Nielsen MJ, Norgaard M, Holland-Fisher P, Christensen LA (2010). Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 32: 49-58.
- Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S (1984). Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 19: 724-732.
- Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S (1983). Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 18: 735-742.
- Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J (2014). IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11: 116-127.
- Norgard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sorensen HT (2003). Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 52: 243-247.
- Norgard B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K (2007). Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 102: 1947-1954.

- Norgard B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sorensen HT (2003). Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 17: 827-834.
- Norton C, Dibley LB, Bassett P (2013). Faecal incontinence in inflammatory bowel disease: associations and effect on quality of life. *J Crohns Colitis* 7: e302-e311.
- Norton C, Dibley LB, Hart A, Duncan J, Emmanuel A, Knowles CH, Stevens N, Terry H, Verjee A, Kerry S, Hounsoms N (2015). Faecal incontinence intervention study (FINS): self-management booklet information with or without nurse support to improve continence in people with inflammatory bowel disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 16: 444.
- Norton NJ (2004). The perspective of the patient. *Gastroenterology* 126: S175-S179.
- Norton NJ (2016). Functional Bowel Disorders: A Patient's Perspective. *Am J Gastroenterol* 111: 451-452.
- Ong JP, Edwards GJ, Allison MC (2007). Mode of delivery and risk of fecal incontinence in women with or without inflammatory bowel disease: questionnaire survey. *Inflamm Bowel Dis* 13: 1391-1394.
- Oza SS, Pabby V, Dodge LE, Moragianni VA, Hacker MR, Fox JH, Correia K, Missmer SA, Ibrahim Y, Penzias AS, Burakoff R, Friedman S, Cheifetz AS (2015). In Vitro Fertilization in Women With Inflammatory Bowel Disease Is as Successful as in Women From the General Infertility Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13: 1641-1646.
- Pabby V, Oza SS, Dodge LE, Hacker MR, Moragianni VA, Correia K, Missmer SA, Fox JH, Ibrahim Y, Penzias A, Burakoff R, Cheifetz A, Friedman S (2015). In Vitro Fertilization Is Successful in Women With Ulcerative Colitis and Ileal Pouch Anal Anastomosis. *Am J Gastroenterol* 110: 792-797.
- Park SH, Kim YH, Lee JH, Kwon HJ, Lee SH, Park DI, Kim HK, Cheon JH, Im JP, Kim YS, Lee SY, Lee SJ (2015). Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 9: 35-44.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G (2000). Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 62: 385-392.
- Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, Inca D, Panelli MR, Gisbert JP, Zoli G, Lopez-Sanroman A, Castiglione F, Riegler G, Annese V, Gionchetti P, Prada A, Pont ED, Timmer A, Felley C, Shuhaibar M, Tsianos EV, Dejaco C, Baert FJ, Jess T, Lebech M, Hommes DW, Munkholm P (2013). The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther* 38: 501-512.
- Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP (2011). The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther* 33: 707-713.

Plauborg AV, Hansen AV, Garne E (2016). Use of azathioprine and corticosteroids during pregnancy and birth outcome in women diagnosed with inflammatory bowel disease. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 106: 494-499.

Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ (1999). Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 340: 1398-1405.

Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M (2008). Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 25: 271-275.

Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS (2011). Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 26: 1365-1374.

Ravid A, Richard CS, Spencer LM, O'Connor BI, Kennedy ED, MacRae HM, Cohen Z, McLeod RS (2002). Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 45: 1283-1288.

Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA (2008). Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 103: 1203-1209.

Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantonis C, Thorson AG, Wexner SD, Bliss D, Lowry AC (1999). Patient and surgeon ranking of the severity of symptoms associated with fecal incontinence: the fecal incontinence severity index. *Dis Colon Rectum* 42: 1525-1532.

Rusavy Z, Karbanova J, Jansova M, Kalis V (2016). Anal incontinence and fecal urgency following vaginal delivery with episiotomy among primiparous patients. *Int J Gynaecol Obstet* 135: 290-294.

Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF (2005). Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 353: 2462-2476.

Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van AG, Spitz B, Hoffman I, Van SK, Vermeire S, Rutgeerts P (2011). Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 17: 1846-1854.

Schulze H, Esters P, Dignass A (2014). Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 40: 991-1008.

Seirafi M, de VB, Amiot A, Seksik P, Roblin X, Allez M, Peyrin-Biroulet L, Marteau P, Cadiot G, Laharie D, Boueille A, De VM, Savoye G, Rahier JF, Carbonnel F, Bonaz B, Colombel JF, Bouhnik Y (2014). Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 40: 363-373.

Seligman NS, Sbar W, Berghella V (2011). Pouch function and gastrointestinal complications during pregnancy after ileal pouch-anal anastomosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24: 525-530.

Selinger CP, Eaden J, Selby W, Jones DB, Katelaris P, Chapman G, McDondald C, McLaughlin J, Leong RW, Lal S (2013). Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis* 7: e206-e213.

Selinger CP, Ghorayeb J, Madill A (2016). What Factors Might Drive Voluntary Childlessness (VC) in Women with IBD? Does IBD-specific Pregnancy-related Knowledge Matter? *J Crohns Colitis*.

Senates E, Colak Y, Erdem ED, Yesil A, Coskunpinar E, Sahin O, Altunoz ME, Tuncer I, Kurdas Ovunc AO (2013). Serum anti-Mullerian hormone levels are lower in reproductive-age women with Crohn's disease compared to healthy control women. *J Crohns Colitis* 7: e29-e34.

Sheikh M, Nelson-Piercy C, Duley J, Florin T, Ansari A (2015). Successful Pregnancies with Thiopurine-Allopurinol Co-Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 9: 680-684.

Shim L, Eslick GD, Simring AA, Murray H, Weltman MD (2011). The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 5: 234-238.

Singh A., Martin C.F., Kane S.V., Dubinsky M., McCabe R.P., Rubin D.T., Scherl E.J., Mahadevan U. (2013). Is Asacol Use Associated With Congenital Anomalies? Results From a Nationwide Prospective Pregnancy Registry. *Gastroenterology* 144: S-379.

Smink M, Lotgering FK, Albers L, de Jong DJ (2011). Effect of childbirth on the course of Crohn's disease; results from a retrospective cohort study in the Netherlands. *BMC Gastroenterol* 11: 6.

Stehlik J, Mares K, Lukas M, Bortlik M, Ďuricova D a Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČGS (2010). Recommendation for vaccination in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis on immunosuppressive and biological therapy. *Ces a Slov Gastroent a Hepatol* 64: 40-48.

Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, Falconer H, Ekbom A, Sorensen HT, Norgaard M (2010). Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8: 509-515.

Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, Falconer H, Ekbom A, Sorensen HT, Norgaard M (2011). Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis* 17: 795-801.

Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ (1997). A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 337:1029-1035.

- Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C (2013). Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 38: 847-853.
- Teruel C, Lopez-San RA, Bermejo F, Taxonera C, Perez-Calle JL, Gisbert JP, Martin-Arranz M, Ponferrada A, Van DM, Algaba A, Estelles J, Lopez-Serrano P, Linares PM, Muriel A (2010). Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol* 105: 2003-2008.
- Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ (2008). Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 134: 929-936.
- Vaizey CJ (2014). Faecal incontinence: standardizing outcome measures. *Colorectal Dis* 16: 156-158.
- Vaizey CJ, Carapeti E, Cahill JA, Kamm MA (1999). Prospective comparison of faecal incontinence grading systems. *Gut* 44: 77-80.
- Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskis L, Mantzaris G, Travis S, Stange E (2010). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 4: 7-27.
- Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillerat P, Mulders AG, Pedersen N, Selinger C, Sebastian S, Sturm A, Zelinkova Z, Magro F (2015). The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 9: 107-124.
- Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, Mahadevan U, Mackillop L, Dignass A (2010). European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 4: 493-510.
- Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM, Masson PL, De KF, Louis E (2012). Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 6: 811-823.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P (2004). C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 10: 661-665.
- Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD (2006). Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 55: 1575-1580.
- Yarur A, Kane SV (2013). Update on pregnancy and breastfeeding in the era of biologics. *Dig Liver Dis* 45: 787-794.
- Zelinkova Z, de HC, de RL, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, van der Woude CJ (2011). High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 33: 1053-1058.

Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, van BO, Vermeulen HG, Smalbraak HJ, Ouwendijk RJ, Hoek AC, van der Werf SD, Kuipers EJ, van der Woude CJ (2013). Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11: 318-321.

14 PŘÍLOHY

I. Koželuhová, Jana; Kotyza, Jan; Krčma, Michal; Kališ, Vladimír; Karbanová, Jaroslava; Čedíková, Miroslava; Balihar, Karel; Janská, Eva, Matějovič, Martin. Riziko vzniku anální inkontinence u pacientek s idiopatickými střevními záněty po porodu. *Bratisl Med J*, 2017; 118 (6): 328 - 333

II. Bortlik, Martin; Duricova, Dana; Machkova, Nadezda; Kozeluhova, Jana; Kohout, Pavel; Hrdlicka, Ludek; Durilova, Marianna; Mitrova, Katarina; Hradsky, Ondrej; Bronsky, Jiri; Malickova, Karin; Lukas, Milan. Impact of Anti – Tumor Necrosis Factor Alpha Antibodies Administered to Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease on Long-term Outcome of Exposed Children, *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20:495–501

III. Keil, Radan; Wasserbauer, Martin; Zádorová, Zdena; Hajer, Jan; Drastich, Pavel; Wohl, Pavel; Beneš, Marek; Bojková, Martina; Svoboda, Pavel; Konečný, Michal; Falt, Přemysl; Vaňásek, Tomáš; Pešta, Martin; Pešek, František; Bouchner, Luděk; Koželuhová, Jana; Novotný, Aleš; Bartůšková, Lucie; Špičák, Julius. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn’s disease and ulcerative colitis, *Scand J Gastroenterol*. 2016 Sep; 51(9):1062-8. doi: 10.3109/00365521.2016.1149883

IV. Koželuhová, Jana. Biologická léčba u nemocné s ulcerózní kolitidou v průběhu gravidity. *Gastroenterol a Hepatol*. 2011; 65(2): 75-77, ISSN 1804-7874.

V. Koželuhová, Jana; Balihar, Karel; Janská, Eva; Fremundová, Lucie; Matějovič, Martin. Terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě. *Interní Med*. 2015; 17(5): 218–222, ISSN 1212-7299

VI. Koželuhová, Jana; Balihar, Karel; Janská, Eva; Fremundová, Lucie; Matějovič, Martin. Biologická terapie u pacientek s idiopatickými střevními záněty v graviditě. *Vnitř Lék*. 2014; 60(7–8): 630-634, ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (online)

CLINICAL STUDY

Risk of anal incontinence in women with inflammatory bowel diseases after delivery

Kozeluhova J¹, Kotyza J¹, Balihar K¹, Krcma M¹, Cedikova M³, Karbanova J², Kalis V², Janska E¹, Matejovic M¹

1st Department of Internal Medicine, Pilsen University Hospital, Pilsen School of Medicine of the Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic. kozeluhova@fnplzen.cz

ABSTRACT

AIM: The aim of our prospective study was to evaluate the development of postpartum anal incontinence in patients with inflammatory bowel disease (IBD) compared to healthy women.

MATERIAL AND METHODS: Patients with IBD and healthy controls enrolled in the study from January 1st 2013 to November 30th 2016 and filled in the anal incontinence questionnaire before pregnancy and after vaginal delivery. The results were statistically processed using suitable tests.

RESULTS: A total of 57 women were enrolled, 17 (29.8 %) with ulcerative colitis, 23 (40.4 %) with Crohn's disease, and 17 (29.8 %) healthy controls. Incidence of postpartum anal incontinence is comparable across all groups; there was no statistically significant difference between the IBD and control groups (Kruskal–Wallis test by ranks with Dunn correction, non-significant). Postpartum anal incontinence was strongly correlated with the extent of perineal injury ($r = 0.80$; $p < 0.0001$; Pearson's linear correlation).

CONCLUSIONS: Women with inflammatory bowel disease in remission do not exhibit higher incidence of postpartum anal incontinence (PPAI) compared to healthy controls; the key correlate of PPAI appears to be the extent of obstetric injury, consistently across all study groups. These results suggest that concerns about postpartum anal incontinence development should not be an indication for Caesarean section in IBD patients (*Tab. 6, Fig. 1, Ref. 34*). Text in PDF www.elis.sk.

KEY WORDS: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, pregnancy, childbirth, anal incontinence.

List of Abbreviations: AI – Anal incontinence, CD – Crohn's disease, CS – Caesarean section, EAS – External anal sphincter, FI – Fecal incontinence, IAS – Internal anal sphincter, IBD – Inflammatory bowel disease, OASIS – Obstetric anal sphincter injury, PPAI – postpartum anal incontinence, SMIS – St. Mark's Incontinence Score, UC – Ulcerative colitis.

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) is an idiopathic condition taking the form of either Crohn's disease (CD) or ulcerative

colitis (UC). It is a chronic bowel disease affecting particularly young people in reproductive age. Young women with IBD are understandably interested in how their primary disease may affect their fertility and course of pregnancy, as well as in the effects of pregnancy on their condition. Common are concerns about the development of the fetus, the method of childbirth, and the possibility of breastfeeding. Even at present, voluntary childlessness based on concerns about pregnancy and childbirth is not uncommon among IBD patients as these are often unfoundedly presented as potentially dangerous for the primary condition (1, 2). There is a large number of studies investigating the impact of IBD and related medication on pregnancy and the fetus, as well as the impact of pregnancy and childbirth on the course of IBD (3–7). An open question is childbirth care for IBD patients, especially concerning the risk of development of post-delivery anorectal dysfunction or *de novo* perianal disease. The impact of the delivery method chosen on sphincter function and perianal complications remains unclear, both in women with pre-existent perianal disease adjuvant to Crohn's, and in women with ulcerative colitis. There are currently no clinically-relevant guidelines for childbirth in women suffering from IBD. The ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) guidelines list as an unambiguous gastroenterological indication for Caesarean section (CS) the presence of active perianal disease or active IBD affecting the rectum. Relative indications for elective CS are IPAA (ileal pouch-anal anastomosis) and the presence of ileorectal anastomosis in women who had undergone colectomy

¹1st Department of Internal Medicine, Pilsen University Hospital, Pilsen School of Medicine of the Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic, ²Department of Obstetrics and Gynecology, Pilsen University Hospital, Pilsen School of Medicine of the Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic, and ³Institute of Physiology, Pilsen School of Medicine of the Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic

Address for correspondence: J. Kozeluhova, MD, 1st Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology Section, Pilsen University Hospital, Pilsen School of Medicine of the Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic, 80 Alej svobody, CZ-304 60 Pilsen, Czech Republic.
Phone: + 420.603487174, Fax: +420.377103381

Acknowledgement: This work was supported by Ministry of Health of the Czech Republic grant no. 00669806, part of the "Conceptual Development of Research Institutions" project, awarded to the Pilsen University Hospital, Pilsen, Czech Republic.

Tab. 1. Ulcerative colitis activity based on Mayo sub-score.

Parameter	Points assigned			
	0	1	2	3
Stool Frequency	Normal number of stools for patient	1 to 2 stools per day more than normal	3 to 4 stools more than normal	≥ 5 stools more than normal
Rectal Bleeding	No blood seen	Streaks of blood with stool less than half the time	Obvious blood with stool most of the time	Blood alone passes
Physician's Global Assessment	Normal	Mild disease	Moderate disease	Severe disease

UC remission is defined as a score of < 1.

(7). Anal incontinence (AI), or fecal incontinence (FI), is defined as the involuntary and repeated leakage, of varying severity and frequency, of fecal material or flatus from the anal canal with a possible impact on the patient's quality of life (8–10). The average incidence of fecal incontinence in the general population is about 8% (11). In IBD patients, this is higher than in the general population, standing at about 10%; this includes patients currently in the quiescent phase of the disease (10). Questionnaires on AI or FI track the parameters mentioned above, including information on the need to use anti-diarrhea medication and incontinence aids and the presence of an urge to defecate (12, 13). Childbirth in the general population is one of the most frequent causes of postpartum AI or FI, especially in the case of vaginal birth with injury to the anal sphincter (10, 14–16). Statistically significant increases in the incidence of postpartum anal incontinence have been observed in patients who underwent episiotomy or had third- or fourth-degree injuries from vaginal birth (9, 17, 18). The risks of development of FI in IBD in patients after vaginal birth have so far been explored only in a small number of studies, with varying results. A large study in the United Kingdom did not show any impact of vaginal delivery on the development of FI in IBD patients (10). Another, smaller study reported different results, finding a statistically significant increase in the risk of FI development in the postpartum period in Crohn's disease patients after vaginal delivery compared to healthy controls (19). Episiotomy should not be performed in IBD patients if possible from an obstetrics point of view, as there is risk of perianal complications, particularly in CD patients. Nonetheless, episiotomy is still preferred to uncontrolled perineal injury in childbirth (7, 20). The objective of the prospective study presented in this paper was to determine whether IBD patients have higher incidence of anal incontinence after vaginal delivery compared to healthy controls.

Materials and methods

The present prospective comparative study investigated the risk of AI development in patients with IBD compared to healthy controls. The host institution's ethics committee approved the study and all enrolled patients have given their informed consent to participation. The study ran from January 1, 2013, and November 30, 2016; during this period, we enrolled all pregnant IBD patients from a tertiary care center; healthy controls were recruited in gynecological clinics and practices throughout the Pilsen and Karlsbad (Karlový Vary). Regions of Czech Republic. The enroll-

Tab. 2. Crohn's disease activity based on Harvey–Bradshaw Index (HBI).

General well-being (previous day)	Very well = 0 Slightly below par = 1 Poor = 2 Very poor = 3 Terrible = 4
Abdominal pain (previous day)	None = 0 Mild = 1 Moderate = 2 Severe = 3
Number of liquid or soft stools per day (previous day)	-----
Abdominal mass	None = 0 Dubious = 1 Definite = 2 Definite and tender = 3
Complications outside the bowel (check any that apply; score one per item except for first line)	None Arthralgia Uveitis Erythema nodosum Pyoderma gangrenosum Anal fissure Perianal fistula Perianal abscess

CD remission is defined as HBI score < 5.

ment criteria for the IBD group were: female, aged 18–40, IBD in remission, without recent perianal or rectal disease. Exclusion criteria included active IBD, active perianal disease, ileal pouch-anal anastomosis (IPAA), and the presence of ileo- or colostomy. Patients were approached with the offer to be enrolled in the early stages of pregnancy, no later than the 6th week of gestation. Once patients gave their consent, inclusion and exclusion criteria were evaluated and an initial screening to evaluate IBD activity was performed. At this time all participants filled in an entry St. Mark's Anal Incontinence Questionnaire to evaluate their continence before pregnancy. IBD phenotype was determined using the Montreal Classification (chart). Ulcerative colitis activity was evaluated using a partial Mayo Score including the frequency of defecation, scope of bleeding, and examining physician's assessment (Physical Global Assessment, PGA) (Tab. 1). Crohn's disease activity was evaluated using a simple Harvey–Bradshaw Index including the overall condition of the patient, frequency of defecation, presence of abdominal pain, finding of resistance in the abdominal cavity, and presence of complications outside the bowel (Tab. 2). All participants with IBD were screened every 6

Tab. 3. St. Mark's Fecal Incontinence Score questionnaire.

1. After delivery, do you experience involuntary leakage of solid, well-formed stool?	0	never
	1	rarely
	2	sometimes
	3	weekly
	4	daily
2. After delivery, do you experience involuntary leakage of liquid, diarrhea-like stool?	0	never
	1	rarely
	2	sometimes
	3	weekly
	4	daily
3. After delivery, do you observe involuntary flatulence?	0	never
	1	rarely
	2	sometimes
	3	weekly
	4	daily
4. If present, do these problems necessitate changes in your lifestyle?	0	never
	1	rarely
	2	sometimes
	3	weekly
	4	daily
5. Do you need to use hygiene aids (e.g. pads) for flatulence or stool leaks?	2	yes
	0	no
6. Do you need to use anti-diarrhea medication because of these issues?	2	yes
	0	no
7. Do you suffer from an urge to defecate (i.e., inability to postpone defecation for more than 15 minutes)?	4	yes
	0	no

Anal incontinence is defined as a score of 4 points or more. A score of 24 points (maximum) corresponds to total fecal incontinence.

weeks for the duration of their pregnancy to assess their overall condition and potential IBD activity. The delivery method, use of episiotomy, and the presence of any childbirth-related injury were evaluated by the obstetrician performing the delivery and recorded in the delivery record. 6 weeks after delivery, all IBD and healthy patients again filled in a St. Mark's Anal Incontinence Questionnaire, with questions concerning incontinence in the form of flatus or liquid or solid stool, the need to use pads for fecal incontinence, the need to use anti-diarrhea medication, and the presence of an urge to defecate, including information on the frequency of problems and impact on the patient's lifestyle (Tab. 3) (24).

Statistical analysis

Results were statistically evaluated using the analysis of variance (ANOVA) method, Fischer's exact test, and the Kruskal–Wallis test by ranks (*post hoc* analysis using Bonferroni corrections). The threshold for statistical significance was set at $p < 0.05$. The linear correlation of the St. Mark's Incontinence Score with delivery-related injury was estimated using Pearson's correlation coefficient.

Results

The total study population between 2013 and 2016 was 57 women, whereof 17 (29.8 %) were diagnosed with ulcerative colitis, 23 (40.4 %) with Crohn's disease, and 17 (29.8 %) were healthy and served as the control group. All IBD patients were in remission at the time of enrollment, as evaluated by a partial Mayo Score for the UC group and the Harvey–Bradshaw Index for the CD group. During the follow-up period, one UC patient showed moderate disease activity in the 16th week of gestation; this was addressed by increasing the dosage of mesalazine and the addition of topical corticosteroids to the treatment regimen; remission was re-established by the 21st week of gestation. The patient remained in UC remission through the end of gestation and post-delivery, allowing her to remain in the study without affecting the validity of results. IBD phenotype was determined using the Montreal Classification for all enrolled patients. In the UC group, 15 out of the total of 17 patients (88 %) had the extensive (E3) form of the disease; the remaining 2 patients (12 %) in this group had the left-sided (or distal) (E2) form. In the CD group the disease was predominantly ileocecal (14 out of 23; 60.8 %), with the remainder affecting the colon (9 out of 23; 39.2 %). Four of the patients whose CD affected the colon were also diagnosed with perianal disease. 9 out of the total of 40 IBD patients (22 %) had first diagnosis of IBD before the age of 17 (A1), while in the remaining 31 (78 %), IBD had first been diagnosed between the ages of 17 and 40 (A2). All IBD patients in the study had been diagnosed with the disease prior to pregnancy (Chart). The study thus consisted of three groups: a) the Crohn's disease group ($n = 23$; mean age 28.5 ± 3.9); b) the ulcerative colitis group ($n = 17$; mean age 30.71 ± 4.24); and c) the volunteer healthy control group ($n = 17$;

Tab. 4. Basic postpartum characteristics of study groups – Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), healthy controls.

		CD (n = 23)	UC (n = 17)	Control (n = 17)	<i>p</i> value
Age (mean ± SD)		28.48 ± 3.93	30.71 ± 4.24	28.00 ± 3.93	n.s.
Delivery method <i>n</i> (%)	Vaginal	18 (78)	12 (71)	17 (100)	n.s.
	CS	5 (22)	5 (29)*	0 (0)	<0.05
Obstetric perineal injury <i>n</i> (%)	None	8 (35)	9 (53)	4 (23.5)	n.s.
	1 st degree	7 (30)	2 (12)	4 (23.5)	n.s.
	2 nd degree	1 (4)	1 (6)	6 (35)	n.s.
	3 rd degree	5 (22)	3 (17)	2 (12)	n.s.
	4 th degree	2 (9)	2 (12)	1 (6)	n.s.
Episiotomy <i>n</i> (%)	Yes	2 (9)	4 (24)	4 (24)	n.s.
	No	21 (91)	13 (76)	13 (76)	n.s.

* significance level: $p < 0.05$ compared to healthy controls, evaluated by Fischer's exact test

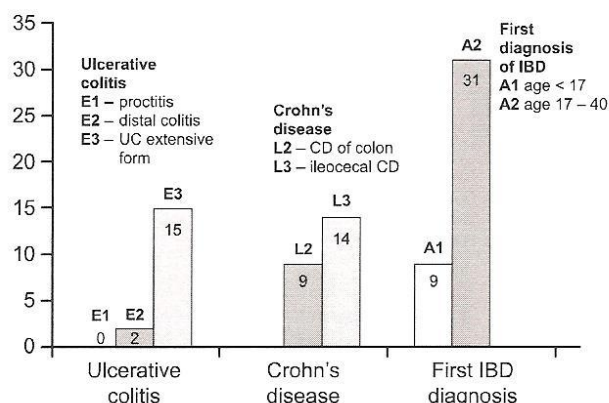


Fig. 1. IBD phenotypes according to the Montreal Classification.

mean age 28.00 ± 3.93). Monitored factors included the type of delivery (vaginal vs. Caesarean section), the degree of perineal injury in childbirth (none to 4th-degree), and the need to perform episiotomy. All patients also filled in the St. Mark's Anal Incontinence Questionnaire at the start of pregnancy (i.e., equivalent to pre-pregnancy state), and again after delivery.

The UC group had significantly higher incidence of Caesarean section births than the healthy control group ($p < 0.05$); for

Tab. 5. Results of St. Mark's Anal Incontinence questionnaire survey taken at start of pregnancy, study groups: Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), healthy controls (results are given as median and interquartile range).

	CD (n=23)	UC (n=17)	Control (n=17)	p value
Involuntary leaks – solid stool	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	n.s.
Involuntary leaks – liquid stool	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–0)	n.s.
Involuntary flatulence	1 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–0)	n.s.
Lifestyle change	1 (0–1)*	1 (0–1)	0 (0–0)	<0.05
Use of hygiene aids	1 (0–1)*	0 (0–1)	0 (0–0)	<0.05
Use of antidiarrhetics	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	n.s.
Urge to defecate	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	n.s.
Total – before delivery	3 (0–4)*	2 (0–3)	0 (0–1)	<0.05

* significance level: $p < 0.05$ compared to healthy controls, evaluated by Kruskal–Wallis non-parametric test

Tab. 6. Results of St. Mark's Anal Incontinence questionnaire survey taken after delivery, study groups: Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), healthy controls (results are given as median and interquartile range).

	CN (n=23)	UC (n=17)	ZD (n=17)	p value
Involuntary leaks – solid stool	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	n.s.
Involuntary leaks – liquid stool	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (1–1)	n.s.
Involuntary flatulence	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	n.s.
Lifestyle change	1 (0–2.5)	1 (0–2)	0 (0–0)	n.s.
Use of hygiene aids	0 (0–0)	0 (0–2)	0 (0–0)	n.s.
Use of antidiarrhetics	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	n.s.
Urge to defecate	0 (0–0)	0 (0–4)	0 (0–0)	n.s.
Total – before delivery	3 (1–7.5)	2 (1–11)	2 (2–3)	n.s.

* significance level: $p < 0.05$ compared to healthy controls, evaluated by Kruskal–Wallis non-parametric test

the CD group the significance for this indicator was marginal ($p = 0.06$). The incidence of postpartum complications and frequency of episiotomy were, on the other hand, not significantly different across the three groups. A summary of these results is given in Table 4. The assessment of the overall results of the early pregnancy questionnaire survey revealed a statistically significant difference between the CD group and the healthy control ($p < 0.05$). On an item-by-item basis, the differences were concentrated in questions regarding lifestyle changes and the use of hygiene aids for fecal incontinence. However, there were no statistically significant differences found in the assessment of the post-delivery survey. According to our results, a CD or UC diagnosis has no impact on the risk of development of postpartum anal incontinence (detailed results are shown in Tables 5 and 6). However, our results do indicate a significant correlation of the postpartum St. Mark's Score and the extent of delivery-related injury (Pearson's correlation coefficient $r = 0.80$; $p < 0.0001$).

Discussion

Crohn's disease and ulcerative colitis commonly affect young, reproductive age people. There is a large number of studies investigating the impact of inflammatory bowel disease and related medication on pregnancy and the fetus, and vice versa, the effects of pregnancy and childbirth on the course of IBD. An open question of considerable clinical significance is the optimal method of delivery in IBD patients with regards to possible sphincter injury and its impact on current and future bowel function (7). One of the unclear issues is the impact of childbirth on the development of postpartum incontinence in IBD patients; there is a need to investigate the effects of vaginal delivery on sphincter function, as well as on the development of perianal complications in patients with pre-existing perianal disease adjuvant to Crohn's and in patients with ulcerative colitis. In the last 20 years, statistics show an increase in the prevalence of Caesarean section births (19, 25–27). Prior studies have demonstrated a higher incidence of Caesarean section births in IBD patients compared to the general population (28, 29); this is also seen in our results, where the number of CS births was significantly higher in IBD patients compared to healthy controls. From a gastroenterological standpoint, a clear indication for CS is the presence of active perianal disease or active IBD affecting the rectum; relative indications for elective SC include IPAA (ileal pouch-anal anastomosis) and ileorectal anastomosis in patients who had undergone colectomy for refractory UC. Nonetheless, the decision about the method of delivery should ultimately be made based on obstetric factors.

Anal or fecal incontinence is defined as the involuntary and repeated leakage of fecal material or flatus from the anal canal; severity varies from occasional leaks of fecal material when passing flatus to complete loss of fecal continence. It is a stressful and serious condition with a significant impact on the patient's quality of life, affecting professional, social, and sexual activities (8–10). The incidence of fecal incontinence in the general population is around 8%; however, the distribution is age-asymmetric: In the age group from 20 to 29, FI prevalence in the general population

is only about 3 %, increasing to 17 % in those aged over 70 (11). An extensive questionnaire survey of IBD patients revealed that up to 74 % of IBD patients experience AI or FI symptoms at least once (10). The incidence of FI in IBD patients is higher than in the general population, standing at about 10 %, including patients in the quiescent phase of the disease (10). Our study demonstrated a significantly higher incidence of AI in female Crohn's patients before pregnancy. This may be explained by a colon-affecting CD phenotype combined with perianal disease; although all CD patients in our study were in remission, the localization of the disease may have played a role in the increased incidence of FI. There is currently a lack of consensus in the academic community as to whether the definition of fecal incontinence should also include the involuntary leakage of intestinal gas, or whether it should be limited to the involuntary leakage of liquid and solid stool. However, most authors prefer to exclude intestinal gas from their definition of FI, as flatus leakage is experienced also by a high percentage of healthy individuals. Fecal incontinence surveys track all the mentioned parameters, including the need to take anti-diarrhea medication and use incontinence aids and the presence of an urge to defecate (12, 13). As a rule, the term *fecal incontinence* is used only for the leakage of stool of varying consistency, while the definition of *anal incontinence* additionally also includes the leakage of intestinal gas from the anal canal (30). Patient surveys have shown that patients consider intestinal gas leaks to be an important sign of incontinence with a significant impact on quality of life that should be included in the definition of FI (31, 32). In our study as well, all patients who listed involuntary flatus leaks in the questionnaire also indicated the necessity of lifestyle changes on their part and lower quality of life in general. Many scoring systems for the severity of anal incontinence exist, of varying quality. The currently most commonly-used anal incontinence questionnaire is the Wexner Score; however, in this paper we preferred to use St. Mark's Fecal Incontinence Score, as defined in 1999, to determine the severity of anal incontinence (24). We have chosen this particular method because it surveys not only fecal incontinence in the narrow sense, but also touches on wider issues in anal incontinence with questions on involuntary flatus leakage, the need to use incontinence aids and anti-diarrhea medication, and impacts on patients' quality of life (13, 24).

Childbirth is one of the principal causes of anal and fecal incontinence in the general female population, particularly in the case of vaginal delivery with injury to the anal sphincter (obstetric anal sphincter injury, or OASIS). Midline episiotomy for vaginal delivery significantly increases the risk of postpartum FI development compared to vaginal delivery with an intact perineum. Mediolateral episiotomy, even with known sphincter injury (OASIS), appears to be protective against postpartum FI development (15, 33, 34). The severity of childbirth perineal injury according to perineal rupture classification is defined as: 1st degree – injury to skin and hypodermis of the perineum and the vaginal mucosa; 2nd degree – with rupture of pelvic diaphragm muscles; 3rd degree – with injury to external anal sphincter (EAS) and internal anal sphincter (IAS); 4th degree – with injury to anal sphincter complex and rectal mucosa (9, 17, 34). The results of studies on the risk of AI

development due to episiotomy and obstetric perineal injury are not completely consistent; however, a recent meta-analysis shows that both episiotomy and 3rd–4th-degree obstetric perineal injury are associated with higher incidence of postpartum AI or FI (9). The risks of FI development in IBD patients have, so far, been only rarely investigated. A large study in the United Kingdom did not show increased risk of FI development in vaginal delivery in IBD patients (10). Different results are presented in a study by Ong, which shows a statistically significant increase in risk of postpartum FI development in CD patients after vaginal delivery compared to healthy controls (19). Episiotomy, if obstetrically possible to avoid, is not recommended for IBD patients due to risk of perianal complications; however, it is still preferred to uncontrolled obstetric perineal injury (7, 20). Vaginal delivery in IBD patients is not associated with an increased risk of perianal disease compared to CS (7, 22, 23). The study presented in this paper did not show a statistically significant difference in the incidence of obstetric perineal injury and the frequency of episiotomy across our study groups. Our results suggest that a diagnosis of CD or UC does not increase the risk of postpartum AI development; however, we did find a significant positive correlation between the post-delivery St. Mark's Incontinence Score and the extent of perineal injury (Pearson's correlation coefficient $r = 0.80$; $p < 0.0001$).

There is a need for more prospective studies on the relationship of IBD, type of delivery, and development of postpartum AI or FI. These studies should objectively evaluate potential postpartum anorectal dysfunction using manometry or sphincter injury assessment with endoanal ultrasonography or dynamic MRI (10, 19).

Conclusion

The incidence of postpartum anal or fecal incontinence symptoms in patients with IBD is comparable to healthy controls. Postpartum AI or FI incidence is positively correlated with the extent of obstetric injury among IBD patients and the general population. IBD does not appear to be a risk factor for the development of postpartum AI in vaginal delivery; therefore, concerns about the development of postpartum AI should not be a strict indication for Caesarean section in patients with a diagnosis of ulcerative colitis or Crohn's disease. The decision about the method of delivery should, aside from specific indications related directly to IBD, be made primarily on the basis of obstetric factors.

References

1. Grouin A, Brochard C, Siproudhis L, Leveque J, Bretagne JF, Poulain P et al. Perianal Crohn's disease results in fewer pregnancies but is not exacerbated by vaginal delivery. *Dig Liver Dis* 2015; 47 (12): 1021–1026.
2. Selinger CP, Ghorayeb J, Madill A. What Factors Might Drive Voluntary Childlessness (VC) in Women with IBD? Does IBD-specific Pregnancy-related Knowledge Matter? *J Crohns Colitis* 2016.
3. Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38 (5): 460–466.

4. Dignass AU, Hartmann F, Sturm A, Stein J. Management of inflammatory bowel diseases during pregnancy. *Dig Dis* 2009; 27 (3): 341–346.
5. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 (12): 1736–1750.
6. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (2): 214–223.
7. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (2): 107–124.
8. Duelund-Jakobsen J, Worsoe J, Lundby L, Christensen P, Krogh K. Management of patients with faecal incontinence. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9 (1): 86–97.
9. LaCross A, Groff M, Smaldone A. Obstetric anal sphincter injury and anal incontinence following vaginal birth: a systematic review and meta-analysis. *J Midwifery Womens Health* 2015; 60 (1): 37–47.
10. Norton C, Dibley LB, Bassett P. Faecal incontinence in inflammatory bowel disease: associations and effect on quality of life. *J Crohns Colitis* 2013; 7 (8): e302–e311.
11. Ditah I, Devaki P, Luma HN, Ditah C, Njei B, Jaiyoba C et al. Prevalence, trends, and risk factors for fecal incontinence in United States adults, 2005–2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12 (4): 636–643.
12. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantonis C, Thorson AG et al. Patient and surgeon ranking of the severity of symptoms associated with fecal incontinence: the fecal incontinence severity index. *Dis Colon Rectum* 1999; 42 (12): 1525–1532.
13. Vaizey CJ, Carapeti E, Cahill JA, Kamm MA. Prospective comparison of faecal incontinence grading systems. *Gut* 1999; 44 (1): 77–80.
14. Kalis V, Chaloupka P, Turek J, Rokyta Z. Risk factors for 3rd and 4th degree perineal ruptures during delivery. *Ceska Gynekol* 2005; 70 (1): 30–36.
15. Kalis V, Laine K, de Leeuw JW, Ismail KM, Tincello DG. Classification of episiotomy: towards a standardisation of terminology. *BJOG* 2012; 119 (5): 522–526.
16. Nichols CM, Ramakrishnan V, Gill EJ, Hurt WG. Anal incontinence in women with and those without pelvic floor disorders. *Obstet Gynecol* 2005; 106 (6): 1266–1271.
17. Eason E, Labrecque M, Marcoux S, Mondor M. Anal incontinence after childbirth. *CMAJ* 2002; 166 (3): 326–330.
18. Rusavy Z, Karbanova J, Jansova M, Kalis V. Anal incontinence and fecal urgency following vaginal delivery with episiotomy among primiparous patients. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 135 (3): 290–294.
19. Ong JP, Edwards GJ, Allison MC. Mode of delivery and risk of fecal incontinence in women with or without inflammatory bowel disease: questionnaire survey. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13 (11): 1391–1394.
20. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (11): 1918–1922.
21. Cheng AG, Oxford EC, Sauk J, Nguyen DD, Yajnik V, Friedman S et al. Impact of mode of delivery on outcomes in patients with perianal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20 (8): 1391–1398.
22. Inyckyji A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (11): 3274–3278.
23. Smink M, Lotgering FK, Albers L, de Jong DJ. Effect of childbirth on the course of Crohn's disease; results from a retrospective cohort study in the Netherlands. *BMC Gastroenterol* 2011; 11:6.
24. Vaizey CJ. Faecal incontinence: standardizing outcome measures. *Colorectal Dis* 2014; 16 (3): 156–158.
25. Allen VM, Baskett TF, O'Connell CM. Contribution of select maternal groups to temporal trends in rates of caesarean section. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32 (7): 633–641.
26. Ananthakrishnan AN, Cheng A, Cagan A, Cai T, Gainer VS, Shaw SY et al. Mode of childbirth and long-term outcomes in women with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2015; 60 (2): 471–477.
27. Fairley L, Dundas R, Leyland AH. The influence of both individual and area based socioeconomic status on temporal trends in Caesarean sections in Scotland 1980–2000. *BMC Public Health* 2011; 11: 330.
28. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease—a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (4): 942–946.
29. Manosa M, Navarro-Llavat M, Marin L, Zabana Y, Cabre E, Domenech E. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48 (4): 427–432.
30. Norton C, Dibley LB, Hart A, Duncan J, Emmanuel A, Knowles CH et al. Faecal incontinence intervention study (FINS): self-management booklet information with or without nurse support to improve continence in people with inflammatory bowel disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 444.
31. Norton NJ. The perspective of the patient. *Gastroenterology* 2004; 126 (Suppl 1): S175–S179.
32. Norton NJ. Functional Bowel Disorders: A Patient's Perspective. *Am J Gastroenterol* 2016; 111 (4): 451–452.
33. Kalis V., Rusavy Z., Prka M. Episiotomy. In: Doumouchtsis K, Stergios, editor. *Childbirth Trauma*. London: Springer-Verlag, 2017, 69–99.
34. Kalis V, Chaloupka P, Turek J, Sucha R, Rokyta Z. Vaginal delivery in primiparas and anal incontinence. *Ces Gynekol* 2003; 68 (5): 312–320.

Received February 20, 2017.

Accepted March 15, 2017.

Impact of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Antibodies Administered to Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease on Long-term Outcome of Exposed Children

Martin Bortlik, MD, PhD,^{*†} Dana Duricova, MD, PhD,^{*} Nadezda Machkova, MD,^{*} Jana Kozeluhova, MD,[‡] Pavel Kohout, MD,[§] Ludek Hrdlicka, MD,^{*} Marianna Durilova, MD,^{||} Katarina Mitrova, MD,^{||} Ondrej Hradsky, MD, PhD,^{||} Jiri Bronsky, MD, PhD,^{||} Karin Malickova, MD,^{¶,**} and Milan Lukas, MD, PhD^{*,¶,**}

Background: Prenatal exposure to anti-tumor necrosis factor α (TNF- α) antibodies seems to be safe for fetal development. Data on long-term outcome of exposed children are missing. Our aim was to assess long-term postnatal development of children exposed to anti-TNF- α during pregnancy.

Methods: Consecutive children aged ≥ 12 months exposed to anti-TNFs prenatally for maternal inflammatory bowel disease in 3 centers in the Czech Republic were enrolled. Data on psychomotor development, infections, antibiotics, vaccination, and allergy were retrospectively obtained from mothers, treating pediatricians, and children's vaccination cards. Furthermore, standardized laboratory tests on humoral and cellular immunity were performed.

Results: Twenty-five children exposed to biologicals were included (median age, 34 mo; range, 14–70 mo). All children had normal growth, and all but 1 had normal psychomotor development. Majority (80%) experienced at least 1 infection (mainly respiratory), and 60% of infants received antibiotics, 32% of those within the first year of life. Vaccination was undertaken according to vaccination protocol to 23 infants (92%). Fifteen children also had tuberculosis vaccination without serious complication. Immunological investigation was performed with 17 children (68%). Cellular immunity was normal in all infants, and 7 children had mild decrease in IgA and/or IgG immunoglobulins without clinical significance. All children had a detectable serologic response to vaccination.

Conclusions: Exposure to anti-TNF- α antibodies seems to be safe for growth and psychomotor development of children, although clinical significance of relatively high frequency of infections and antibiotic use among infants remains questionable because of the lack of a control group. Continuous follow-up of exposed children is absolutely warranted.

(*Inflamm Bowel Dis* 2014;20:495–501)

Key Words: anti-TNF- α therapy, children, inflammatory bowel disease, prenatal exposure, immune system

Inflammatory bowel disease (IBD) frequently manifests in patients of childbearing age.¹ Because disease activity, either at the time of conception or during pregnancy, increases the risk

of unfavourable pregnancy outcomes, keeping pregnant IBD patients in remission is the primary goal of medical therapy.¹

A growing body of evidence supports that anti-TNF alpha (anti-TNF- α) antibodies infliximab (IFX) and adalimumab (ADA) are safe if given to pregnant IBD patients.^{2–4} A recent systematic review identified 375 pregnancy exposures to IFX or ADA in IBD patients.³ In general, the results confirmed favorable outcomes of pregnancies with anti-TNF- α exposure with rates of spontaneous abortions, stillbirths, and congenital abnormalities not exceeding those in the general population. Moreover, the live birth rate in the anti-TNF- α exposed group was even higher than that of the general population in the United States.³ In our own series of 41 pregnancies of IBD patients, we have not observed any harmful effect of IFX or ADA therapy in terms of pregnancy outcomes and newborn outcomes up to the first 30 days postpartum.²

Both IFX and ADA belong to the IgG1 class of antibodies and are capable of crossing the placental barrier particularly during the second half of pregnancy. They can be detected in the cord blood at delivery, usually in levels exceeding those in maternal serum.^{2,4–7} Moreover, both agents can be present in

Received for publication August 12, 2013; Accepted November 26, 2013.

From the ^{*}IBD Clinical and Research Centre, ISCARE, Charles University, Prague, Czech Republic; [†]Department of Internal Medicine, Military Hospital, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic; [‡]Department of Internal Medicine, University Hospital Plzen, Plzen, Czech Republic; [§]Department of Internal Medicine, Thomayer University Hospital, Prague, Czech Republic; ^{||}Department of Paediatrics, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Charles University, Prague, Czech Republic; [¶]Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; and ^{**}General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic.

Supported by the Grant IGA NT14300-3/2013.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Reprints: Martin Bortlik, MD, PhD, IBD Clinical and Research Centre ISCARE a.s. Jankovcova 1569/2c, Prague, 170 00 Czech Republic (e-mail: mbortlik@seznam.cz).

Copyright © 2014 Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc.

DOI 10.1097/01.MIB.0000440984.86659.4f

Published online 8 January 2014.

infants for several months after the birth,⁶ which raises concerns about infections, safety of vaccination, and, in general, about the development of the immune system of the child.

Hence, despite encouraging short-term data, there is insufficient evidence to prove the long-term safety of the use of anti-TNF- α antibodies during pregnancy. The results from an ongoing registry of pregnancy outcomes in IBD patients are yet to be published.⁸ Therefore, the aim of our study was to assess postnatal development of children exposed to IFX or ADA during pregnancy due to maternal IBD.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

Three centers in the Czech Republic providing anti-TNF- α therapy for IBD participated in this project. The study population comprised consecutive children exposed to anti-TNF- α in utero for maternal IBD treated with biologics in the collaborating centres since 2007. Children aged at least 1 year were eligible for the study.

Data Collection/Children Follow-up

A structured questionnaire was created and sent to all mothers and treating pediatricians. Data on women's disease location and behavior, smoking habits during pregnancy, and medical therapy, including biologics, corticosteroids, and immunosuppressive agents given to mothers during pregnancy were taken from medical records of the patients. Information on perinatal period, vaccination, mental and physical development, atopy or allergy in children and in parents, infections, and antibiotic use in children were collected using the structured questionnaire completed by both the treating pediatrician (using children's chart) and the mother. In case of uncertainty, the gastroenterologist contacted both the pediatrician and the mother to clarify all ambiguities.

Furthermore, the data were supplied from children's health and vaccination cards, which contain records of mandatory follow-up visits and of all vaccinations given to the child. In the Czech Republic, the children are regularly followed up by pediatricians starting at the first week of life with a subsequent regular visit at 6 weeks of age and then at 3, 6, 12, and 18 months. After that, the visits are scheduled every other year from the age of 3 until age of 18 or 19. At each visit, predefined parameters, such as nursing, growth, nutrition, and neuropsychological development, are examined, and any abnormalities are described.

In November 2011, our collaboration was begun with the Department of Paediatrics, University Hospital Motol in Prague, where the children underwent specific laboratory immunological investigation.

Laboratory Investigation

Venous blood samples were taken and standard laboratory methods were used for analyses. Immunological laboratory investigation included (1) full blood count with differential count on the leucocytes; (2) lymphocyte subset analysis on the numbers of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺/CD56⁺, and CD19⁺; (3) measurement

of serum immunoglobulins (IgM, IgA, IgG); and (4) response to vaccination (tetanus, diphtheria, *Haemophilus influenzae* B (HiB), *Streptococcus pneumoniae*, rubella, morbilli, parotitis). Furthermore, total IgE and specific IgE (ALATop test, radioimmunoassay screening test for atopy) and eosinophil cationic protein were measured.

Levels of IFX and ADA were measured at delivery in 4 mothers and in cord blood of 7 newborns. Drug levels were detected by the solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (Q-INFLIXI, Remicade and Q-ADA, Humira; MatriksBiotek [Ankara, Turkey], respectively). Optical densities were measured by MRXII photometer and analyzed by the Revelation software (both from Dynatech, Borehamwood, United Kingdom). Concentrations of IFX and ADA were expressed as microgram/milliliter with the lower limits for detection being 0.3 ng/mL for IFX and 0.01 ng/mL for ADA.

Statistical Analysis

Standard descriptive statistical analyses were performed, including frequency distributions for categorical data and calculation of mean or median and range for continuous variables. The impact of immunosuppressive therapy given to mothers during pregnancy on the occurrence of infections and on antibiotic use in infants was analyzed by Fisher's exact test.

Ethical Considerations

The local ethical committee approved the study, and a written informed consent was obtained from child participants' guardians.

RESULTS

Twenty-five children were included with a median age at the last follow-up being 34 months (range, 14–70 mo). Two infants were twins, and 2 others were siblings. Twenty-two children were exposed to IFX and 3 to ADA with the mean gestational age of 26 weeks (range, 17–37 wk) at the last anti-TNF- α exposure. Twenty children (80%) were breastfed for a median of 6 months (range, 0.5–33 mo). Levels of IFX in cord blood were measured in 5 children with a mean value of 13.6 $\mu\text{g/mL}$ (range, 1.8–25.0 $\mu\text{g/mL}$), whereas ADA levels were assessed in 2 infants (0.7 and 0.8 $\mu\text{g/mL}$). Clinical characteristics of the children at birth are summarized in Table 1.

Twelve mothers (48%) were receiving concomitant azathioprine, and 6 (24%) were treated with corticosteroids (4 with systemic and 2 with topical) at any time during pregnancy. Five women (20%) smoked at conception; however, all discontinued smoking shortly after becoming aware of their pregnancies. IFX levels measured in 2 mothers at the time of delivery were 0.6 and 7.5 $\mu\text{g/mL}$, respectively, whereas ADA was not detectable in any of 2 women, in whom the blood sample was taken at delivery. We have not observed any case of disease flare between the last dose of anti-TNF and delivery, and no patient thus required rescue medication during that period. Clinical characteristics of mothers' IBD is summarized in Table 2.

TABLE 1. Children Characteristics at Birth

	N = 25
Gender (M/F)	13/12
Exposure to IFX/ADA	22/3
Preterm birth	5 (gw: 34, 35, 2 \times 36, 37)
Birth weight, median (range) (g)	2940 (2350–4450)
Delivery by caesarean section, n (%)	17 (68%)
Perinatal complications	
Neonatal jaundice	10
Low birth weight	2
Congenital malformations	
Mild hip dysplasia	1
Hemangioma of skin and liver	1

M, male; F, female; gw, gestational week.

Growth and Neuropsychological Development

All but 1 child had normal growth and neuropsychological development. In 1 boy, a dizygotic twin, there was a mild delay in his psychomotor development diagnosed by his pediatrician at the age of 6 months. He required special neurological care and

TABLE 2. Clinical Characteristics of IBD in Mothers

Diagnosis of IBD, n (%)	25
Crohn's disease	19 (76)
Ulcerative colitis	6 (24)
Crohn's disease: localization, n (%) ^a	
L1	4 (21)
L2	2 (11)
L3	13 (68)
L4	1 (5)
Behavior, n (%) ^a	
B1	10 (53)
B2	5 (26)
B2 + 3	4 (21)
Perianal disease, n (%) ^a	7 (37)
Ulcerative colitis: localization, n (%) ^a	
E2	3 (50)
E3	3 (50)
Prior intestinal surgery, n (%) ^b	5 (20)
Clinical remission, n (%) ^c	
At conception	18 (72)
At delivery	21 (84)

^aMontreal classification.^bAll in Crohn's disease patients.^cAssessed by treating gastroenterologist.

physical exercise, and, although improved, was still present at the time of the last follow-up (33 mo). Otherwise, all remaining children had normal growth and neuropsychological development.

Infections and Antibiotic Use

The majority of children (n = 20, 80%) experienced at least 1 infection until the end of follow-up, most of which were respiratory (Table 3). Four infections were serious and required hospitalization or prolongation of hospitalization: there was 1 case of pyelonephritis reported in a girl at 11 months of age (prenatally exposed to ADA) and 1 case of pneumonia in a 29-month-old boy who had been exposed to IFX. This boy developed infection during hospitalization for an accidental skin burn (the boy with delayed psychomotor development mentioned above). There was also 1 case of laryngitis in a 10-month-old girl exposed to IFX, and a case of obstructive bronchitis in a 15-month-old boy who had been exposed to IFX during pregnancy. All infections resolved without any complication, and only the first 2 required antibiotic therapy.

More than half of the children (n = 15, 60%) used an antibiotic with 8 infants (32%) treated within the first year of their life. Seven infants (47%) had 1 course of antibiotics, whereas 8 children obtained ≥ 2 antibiotic treatments (range, 2–7). The most commonly prescribed antibiotics were penicillins.

No statistically significant difference in the occurrence of infections and use of antibiotics during the first year of life was observed among children exposed to anti-TNF monotherapy and combination therapy with thiopurines and/or corticosteroids (44% versus 50%, $P = 1.00\%$ and 22.2% versus 37.5%, $P = 0.661$, respectively).

Vaccination

Vaccination with inactivated vaccines was administered according to national vaccination protocol to 23 children (92%) (Table 4). Another 2 had their vaccines postponed upon pediatricians' decision because of IFX detected in cord blood. However, in both cases, gastroenterologists were not aware of this approach.

Fifteen infants (60%) also received Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination within 1 week of birth, all of them being exposed to IFX. The mean gestational week of last exposure to IFX was week 23 (range, 17–37 wk), and none of these children had IFX level measured before vaccination. Three children had large local (skin) reaction, which was complicated by axillar lymphadenopathy in 1 child. However, all reactions resolved without the need for antituberculosis therapy, and no other complication after the BCG administration was observed. BCG was the only live vaccine among the mandatory vaccinations given to infants during the first year of their lives. In November 2011, it was eventually excluded from Czech national vaccination protocol.

Serological response to vaccination was assessed in 15 children (60%). All children developed detectable antibodies against tetanus, *S. pneumoniae*, diphtheria, rubella, morbilli, and parotitis, and no case of such infection has been reported among the children. Regarding HiB, all children had measurable

TABLE 3. Infections, Antibiotic Use, and Immunoglobulin Levels in Children Exposed to Anti-TNF- α In Utero

Child	Age (mo) ^a	Anti-TNF	Anti-TNF (gw) ^b	IS Pregnancy	Infection \leq 1 yr (n)	ATB \leq 1 yr	Infection > 1 yr (n)	ATB > 1 yr	IgA	IgG
1	60	IFX	25	CS-T	URI (1)	1	URI (5), cystitis (1)	6	N	N
2	46	IFX	17	TP	—	0	URI (6)	1	—	—
3	45	IFX	18	TP	—	0	Conjunctivitis (3)	0	—	—
4	44	IFX	29	CS-S	—	0	Bronchitis (1)	1	—	N
5	43	IFX	30	TP	Bronchitis (1)	2	Bronchitis ^c (>2), URI (>5) ^c	3	N	N
6	39	IFX	22	—	—	0	—	0	—	—
7	37	IFX	25	—	—	0	—	0	N	N
8	34	IFX	30	TP	URI (1), bronchitis (1)	1	URI (>2)	2	N	N
9	28	IFX	21	CS-T	—	0	Bronchitis (1)	0	N	N
10	19	IFX	30	—	—	0	—	0	—	—
11	21	IFX	31	CS-S	—	0	URI (1)	1	—	—
12	21	IFX	22	TP	—	0	Chickenpox (1)	0	—	—
13	20	IFX	30	TP, CS-S	—	0	URI (1)	0	N	N
14	18	IFX	24	—	—	0	—	0	—	—
15	70	IFX	—	—	—	0	URI (1)	1	—	—
16	14	IFX	26	—	Cystitis (1), URI (1)	1	—	0	—	—
17	17	IFX	24	—	Pyelonephritis (1) ^c	2	URI (1), aphthous stomatitis (1)	0	—	—
18	14	ADA	35	TP	URI (1)	0	—	0	N	N
19	14	ADA	31	TP, CS-S	—	0	—	0	—	—
20	34	ADA	17	TP	Bronchitis (1), URI (1)	1	Tracheobronchitis (2), cystitis (1)	3	N	N
21	34	IFX	17	TP	Enteritis (1), URI (2),	1	Enteritis (2), cystitis (2), pneumonia (1) ^c	3	N	—
22	21	IFX	22	TP	URI (1), gastroenteritis (1)	1	—	0	N	N
23	64	IFX	37	TP	URI (2)	0	URI (>5), bronchitis (1)	4	N	N
24	24	IFX	35	—	URI (1) ^c	0	URI (>3)	2	—	—
25	34	IFX	30	—	—	0	URI (1)	1	N	N

M, male; F, female; IS, immunosuppressants taken by mother during pregnancy; CS-T, corticosteroids topical; CS-S, corticosteroids systemic; TP, thiopurines; URI, upper respiratory infection (nasopharyngitis, tonsillitis, laryngitis, otitis); ATB, antibiotics; N, normal level; gw, gestational week.

^aAge at the last follow-up in months.

^bGestational week of last anti-TNF- α exposure.

^cRequiring hospitalization.

TABLE 4. Mandatory Vaccination of Children in the Czech Republic

Disease	Time of Vaccination
TBC ^a	Between day 4 and week 6
Diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, <i>H. influenzae</i> type B	First dose—2 mo
	Second dose—3 mo
	Third dose—4 mo
	Fourth dose—up to 18 mo
Measles, rubella, mumps	First dose—15 mo
	Second dose—6 to 10 mo after first dose
Diphtheria, tetanus, pertussis	5–6 years
Diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis	10–11 years

^aOptional since November, 2011.

Optional vaccination: rotavirus vaccine since week 6 and pneumococcal vaccine since week 9.

antibodies, although 6 of them had levels below 1.00 mg/L, which is considered a threshold for reliable protection against the infection. However, antibodies were not assessed within the constant interval from vaccination. One child had recurrent laryngitis with intermittent positivity of *H. influenzae* upon microbiological examination, but no specification of the type of bacteria was performed.

Atopy and Allergy

Clinical signs of atopy were observed in 7 children (28%). The majority of them (6 infants) have atopic dermatitis, with one of them also experiencing allergic bronchial asthma. One child developed an allergy to nuts. However, 4 children have positive family history of atopy in at least 1 parent.

Laboratory tests for atopy were performed in 17 children and revealed 5 positive results (29%). All 5 infants had increased

IgE antibodies overall and specific IgE to particular antigens, and 2 infants also had higher levels of eosinophil cationic protein. In 4 infants, the laboratory and clinical signs of atopy correlated well.

Immunological Examination

None of the children demonstrated any clinical sign of immunodeficiency as defined by Slatter and Gennery.⁹ Seventeen children (68%) were prospectively examined at a pediatric clinic and underwent laboratory immunological investigation. In all infants, the blood count including absolute counts on lymphocytes subpopulation did not reveal any significant abnormalities. Regarding immunoglobulins, 7 children (41%) had their levels mildly below the lower limits of normal range: 5 infants had low levels of IgA and 4 of them in combination with low IgG. One child had low level of IgG only, and the other had low level of IgM (Table 5). There was no increase in infection rate or antibiotic use among these children (Table 3).

Other Diseases

One child underwent surgery for an inguinal hernia at the age of 33 months. Another one had clinical symptoms suggesting a cow's milk allergy, but the diagnosis was not confirmed by means of the challenge test.

DISCUSSION

Available evidence indicates that using anti-TNF- α blockers to treat pregnant IBD patients is probably safe for both mother and newborn.¹ However, data regarding long-term safety of these medications for children exposed during pregnancy are sparse. In the present study, we aimed to assess the effect of biologics on children's growth, incidence of infections, allergies, or development of immunological system during a median follow-up period of almost 3 years after birth.

All children in our group had normal growth with no case of growth retardation. There was only 1 case (4%) of mildly delayed psychomotor development in a boy born as a dizygotic

TABLE 5. Levels of Immunoglobulins in Children With Hypogammaglobulinemia

Child	Age (mo) ^a	IgA (g/L)	IgA Norm ^b	IgG (g/L)	IgG Norm ^b	IgM	IgM Norm ^b
1	12	0.15	0.33–0.91	4.2	5.53–10.2	N	—
2	44	0.52	0.58–1.16	N	—	N	—
3	13	0.15	0.33–0.91	3.56	5.53–10.2	N	—
4	9	0.09	0.12–0.62	2.64	3.64–7.73	N	—
5	23	0.24	0.33–0.91	4.89	5.53–10.2	N	—
6	33	N	—	5.43	5.53–10.2	N	—
7	36	N	—	N	—	0.28	0.47–1.67

N, normal level.

^aChildren age at blood sampling.

^bAdjusted for age.

twin. A special neurological care and exercise led to improvement, but the disorder was still apparent at the age of 33 months.

Although most children experienced at least 1 infection during the follow-up, the majority were mild-to-moderate upper respiratory tract infections. This is quite common and usually not a serious infection in this age category. Nevertheless, 4 cases were considered serious and required hospitalization. All 4 resolved promptly, and most importantly, all occurred at the time when the biologic almost certainly had disappeared from the infants' circulation (between 10 and 29 mo). In addition, one of these cases was a direct consequence of hospitalization for relatively serious injury (a skin burn), which further minimizes the potential impact of prenatal exposure to biologic on this complication.

No apparent negative impact of anti-TNFs on the development of the immune system has been observed in our cohort. None of the children had clinical signs of immunodeficiency as defined by Slatter and Gennery.⁹ Two thirds of children in our cohort underwent a detailed immunological laboratory workup, and no abnormality in cellular immunity was found. Although a substantial proportion of children had decreased levels of IgA and/or IgG immunoglobulins (41% of those examined), these cases were rather mild, and no severe decrease in immunoglobulins was found. Children with low immunoglobulins in our cohort most likely fulfill the criteria of so-called transient hypogammaglobulinemia of infancy.⁹ In the study by Dalal et al,¹⁰ the majority of such cases fully recovered in terms of immunoglobulin levels, and both the absence of invasive infections and the protective levels of tetanus antibodies at presentation were identified as predictors of immunoglobulin normalization. As there was no increase of severe infections among our children and all developed protective tetanus antibodies, it seems that clinical relevance of their hypogammaglobulinemia is not considerable. However, continued follow-up of all children is definitely warranted.

Prospective observation of the large cohort of IBD patients confirmed an increased risk of serious infections in patients treated with IFX or systemic steroids,¹¹ and the risk was even higher when 2 or more immunosuppressive agents were used.¹² Also, preliminary results from a prospective registry of pregnancy outcomes in the United States (PIANO study) indicate that a combination of biologic and immunomodulator therapy in mothers during pregnancy slightly increases the risk of infections among exposed children.⁸ This increase in infections was apparent only among children between 9 and 12 months of age, suggesting the possibility of dysfunctional immune development. In our series, no relationship between combination therapy and occurrence of infections was observed. Nor did we find a relationship with the use of antibiotics or with unequivocal immunodeficiency. However, the sample size was too small to draw any firm conclusions.

Another type of immune dysfunction—atopy and allergy—was diagnosed in more than 25% of children, which manifested in the majority as typical atopic dermatitis. As the prevalence of common types of allergy among children in the Czech Republic reaches more than 30%, the frequency of allergic disorders was not increased in our cohort.¹³ Moreover, 4 of 7 affected children

had a positive family history of allergy for at least 1 parent that might also contribute to this result.

The majority of children received vaccination according to vaccination protocol, including BCG vaccine given to two thirds of them. Vaccination with BCG was mandatory in the Czech Republic till November 2011, and all vaccinated children in our cohort received this vaccine between 2007 and 2010, when a report on the first case of lethally disseminated BCG infection was published.¹⁴ Upon publication of the Czech national guidelines for opportunistic infections and their prophylaxis in 2010,¹⁵ which included also recommendation on BCG vaccination in children exposed to anti-TNFs in utero, BCG vaccination was postponed in exposed children until the disappearance of the drug from the infants' circulation. Although the number of children in our cohort inappropriately vaccinated with BCG was high, there were only 3 larger skin reactions and 1 lymphadenopathy. Nevertheless, it has to be emphasized that BCG vaccination is contraindicated when anti-TNFs (IFX or ADA) are detected in the infant's circulation. Regarding other vaccines, all induced a detectable serological response, although the *H. influenzae* vaccine induced only a low titre of antibodies in 40% of children. Regardless of this fact, the case of repetitive *H. influenzae* infections in 1 child was most likely caused by a different type, as no case of infection with type B of *Haemophilus* has been identified in the Czech Republic since the time when mandatory vaccination started.

Limitations of our study include, first of all, the absence of a control group of children born to IBD mothers and not exposed to anti-TNFs in utero. The number of children included in our cohort is relatively small, and data on drug levels in cord blood are also limited. Finally, the duration of the follow-up is still too short to be definitively convincing regarding the absolute long-term safety of biologics use during pregnancy.

In summary, we believe that the present study brought another signal about both short- and long-term safety of biologics administered during pregnancy. We have not found any impact of IFX or ADA on children's growth or neuropsychological development, and most infections observed among our children were clinically not serious. Likewise, mild hypogammaglobulinemia in 40% of children does not seem to affect substantially their general health status. As neither control group of children unexposed to anti-TNFs nor relevant data on infections in the background pediatric population is available, the long-term clinical significance of relatively high frequency of respiratory infections is difficult to assess. Therefore, all children exposed to anti-TNFs during pregnancy deserve a close and long-term follow-up.

REFERENCES

1. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4:493–510.
2. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF-alpha therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:951–958.

3. Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19:2591–2602.
4. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin K, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:318–321.
5. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286–292.
6. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, et al. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1255–1258.
7. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1053–1058.
8. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology*. 2012;142:S149.
9. Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol*. 2008;152:389–396.
10. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, et al. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr*. 1998;133:144–146.
11. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1409–1422.
12. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134:929–936.
13. Kratenova J, Zejglicova K, Maly M. Allergic disorders in children. Report from the National Institute of Public Health, July 2013, Prague, Czech Republic. Available at http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/alergie/Subsystem_6_OZ_2013_2.pdf. Accessed December 7, 2013.
14. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4:603–605.
15. Stehlik J, Mares K, Lukas M, et al. Recommendation for vaccination in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis on immunosuppressive and biological therapy. *Ces a Slov Gastroent a Hepatol*. 2010;64:40–48.

Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis

Radan Keil^a, Martin Wasserbauer^a, Zdena Zádorová^b, Jan Hajer^b, Pavel Drastich^c, Pavel Wohl^c, Marek Beneš^c, Martina Bojková^d, Pavel Svoboda^d, Michal Konečný^e, Přemysl Falt^f, Tomáš Vaňásek^g, Martin Pešta^h, František Pešekⁱ, Luděk Bouchner^j, Jana Koželuhová^j, Aleš Novotný^j, Lucie Bartůsková^k and Julius Špičák^c

^aDepartment of Internal Medicine, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; ^b2nd Department of Internal Medicine, 3rd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, FNKV, Prague, Czech Republic; ^cDepartment of Hepatogastroenterology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; ^dClinic of Internal Medicine, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic; ^e2nd Department of Internal Medicine, University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic; ^fDigestive Diseases Center, Vítkovice Hospital, Ostrava, Czech Republic; ^g2nd Department of Internal Medicine-Gastroenterology, University Hospital Hradec Králové, Hradec Králové, Czech Republic; ^hDepartment of Internal Medicine, Hospital Na Bulovce, Prague, Czech Republic; ⁱ2nd Department of Internal Medicine, University Hospital Plzeň-Bory, Plzeň, Czech Republic; ^j4th Department of Internal Medicine – Clinic of Gastroenterology and Hepatology, The General University Hospital in Prague, 1st Medical Faculty, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic; ^kDepartment of Economic and Social Policy, University of Economics, Prague, Czech Republic

ABSTRACT

Objective The infliximab biosimilar CT-P13 (Remsima[®], Inflectra[®]) was approved in Europe for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) based on extrapolation of data from patients with rheumatic disease. Because there are limited published reports on clinical outcomes for IBD patients treated with CT-P13, we monitored responses to induction treatment with this biosimilar in patients with Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC) in centres across the Czech Republic. **Material and methods** Fifty-two patients with CD ($n=30$) or UC ($n=22$) were treated with 5 mg/kg CT-P13 for up to 14 weeks. Effectiveness of therapy was evaluated with the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) or the Mayo Scoring System (MSS) in patients with CD or UC, respectively, before and after 14 weeks. Additional goals were to evaluate weight changes, serum C-reactive protein (CRP) levels, and complications/adverse events. **Results** In patients with CD, remission (CDAI <150) was achieved in 50.0% of cases, and partial response (≥ 70 -point decrease in CDAI score from baseline) in the remaining 50.0%. In patients with UC, remission (total score on partial Mayo index ≤ 2 points) was achieved in 40.9% of cases, partial response (≥ 2 -point decrease in partial Mayo score from baseline) in 54.5%, and no response in 4.5%. There were statistically significant improvements in CDAI, MSS and CRP serum levels after 14 weeks of therapy, and body weight increased. Four adverse events were identified ($n=1$ each): lower-extremity phlebotrombosis, herpes labialis, pneumonia and allergic reaction. **Conclusions** This prospective observational study provides evidence of the effectiveness of CT-P13 in IBD.

ARTICLE HISTORY

Received 13 December 2015
Revised 26 January 2016
Accepted 31 January 2016

KEYWORDS

Biosimilar; CT-P13;
inflammatory bowel disease;
infliximab

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is a chronic inflammatory disorder of the gastrointestinal tract.[1,2] Activation of T cells and a broad spectrum of inflammatory mediators, especially tumour necrosis factor (TNF), results in pathological inflammation of the intestinal mucosa and plays an essential role in the pathogenesis of IBD.[1–3] The interference of this inflammatory pathway with biological therapies has revolutionised the treatment of IBD. Infliximab, the first anti-TNF agent, is a chimeric monoclonal antibody (comprising 75% human and 25% murine sequences), which has a high specificity and affinity to TNF, thereby neutralising its activity. However, while anti-TNF therapy provides undeniable benefits to patients' health,[4] it also significantly increases the cost of treatment.

Biosimilars are products that are highly similar to their originator biological drug, or 'reference medicinal product (RMP)'. However, biosimilars are not the same as generic versions of small-molecule drugs. Generics have relatively simple chemical structures and can thus be manufactured to be identical to their originator drug. In contrast, biological drugs are large, structurally complex proteins produced in living systems. Therefore, it is not possible for biosimilars to be completely identical to their RMP. Comprehensive and extensive comparability programmes are required by regulatory authorities for biosimilar approval.[5] This comparability assessment includes information on product quality, as well as non-clinical and clinical data. Biosimilars represent an opportunity to reduce health care costs, while offering a similar level of efficacy and safety to that of their RMPs.[5] Currently, around 20

Table 2. Montreal classification in CD patients at enrolment (total number of patients = 30).

	<i>n</i>
A – age at diagnosis, years	
A1 (<16)	2
A2 (17–40)	20
A3 (>40)	8
L – localisation at diagnosis	
L1 (ileal)	3
L2 (colonic)	5
L3 (ileocolonic)	22
L4 indicator (upper gastrointestinal tract)	1
B – behaviour	
B1 (nonstricturing, nonpenetrating)	22
B2 (stricturing)	6
B3 (penetrating)	2
p indicator (perianal disease)	9

CD: Crohn's disease.

Table 3. Montreal classification in UC patients at enrolment (total number of patients = 22).

	<i>n</i>
E – extent	
E1 (proctitis)	1
E2 (left-sided colitis)	9
E3 (pancolitis)	12
S – severity	
S0 (clinical remission)	0
S1 (mild)	3
S2 (moderate)	17
S3 (severe)	2

UC: ulcerative colitis.

Patients who did not show a partial response or remission were considered non-responders.

Statistical analyses

Standard summary statistics were used to describe primary data; median supplemented by minimum and maximum was used for cardinal data, absolute and relative frequencies for nominal variables. The statistical significance of differences between men and women was analysed using a Mann–Whitney *U* test (cardinal data) and Fisher's exact test (nominal variables). Statistical significance of time-related changes in pair-wise comparisons was analysed using the Wilcoxon paired test for detailed comparisons of two time points. The value $\alpha = 0.05$ was adopted as a level of statistical significance in all analyses. Analyses were performed using SPSS 22 (IBM Corporation, 2013).

Results

Patient demographics and disposition

Fifty-two eligible patients (29 men and 23 women) who had been diagnosed with IBD (30 with CD, 22 with UC) were enrolled (Table 1). Patients were between 18 and 71 years of age, and the median age before biological treatment of IBD was 37 years for men and 39 years for women. The median age of patients at first diagnosis of IBD was 30.0 years for men and 28.5 years for women (Table 1). Affected areas in patients with CD were small intestine (23 patients), colon (22 patients), perianal fistula (9 patients) and other types of fistula (2 patients) (Table 1). Only the colon was affected in patients with UC. In the UC group before enrolment, pancolitis was present in 12 patients, left-sided colitis in 9 patients, and proctitis in 1 patient. Montreal classification status was noted in all patients (CD and UC groups) prior to enrolment (Tables 2 and 3).

Initial symptoms of disease were diarrhoea (reported by 50 patients), difficult defaecation (8 patients) and other symptoms (14 patients). Finally, extraintestinal manifestations of IBD were reported by 16 patients (skin was affected in 2 patients, joints in 13 patients and 1 patient reported other extraintestinal manifestations).

Prior to biological therapy with CT-P13, 47 patients had received 5-aminosalicylates, 46 oral corticosteroids, and 39 azathioprine; other therapy was used in 10 patients. In terms of concomitant therapy during CT-P13 treatment; 40 patients were treated with 5-aminosalicylates, 14 with low-dose systemic corticosteroids, 29 with azathioprine, and 4 with other therapy (Table 1).

The majority of patients received 5 mg/kg intravenous infusions of CT-P13 at Week 0, 2, 6 and 14 (eight patients received only three doses of the therapy). Two of the 52 enrolled patients (both in the UC group) discontinued therapy prior to Week 14; one because of allergic reaction and one because of inefficiency of the therapy after the third dose (this patient also suffered with pneumonia).

Effectiveness in patients with CD

In the CD group ($n = 30$), all patients achieved either remission ($n = 15$) or partial response ($n = 15$) after 14 weeks of therapy. In patients who achieved remission, the most noticeable effect was observed after the second dose of therapy. In patients who showed partial response, the most noticeable effect was observed after the third dose of therapy.

The median CDAI value in the CD group before therapy was 186.0 for men and 283.0 for women and this decreased to 74.0 ($p = 0.012$) and 100.5 ($p = 0.001$), respectively, after 14 weeks of therapy (Figure 1A). CT-P13 treatment in patients with fistulas resulted in both clinical and laboratory improvements, demonstrated by a reduction in fistula activity and a decrease in CRP levels, respectively.

Effectiveness in patients with UC

In the UC group ($n = 22$), remission was achieved in nine patients, and partial response was observed in 12 patients after 14 weeks of treatment. One patient showed no response to therapy. In patients who achieved remission, the most noticeable effect was observed after the second dose of therapy. In patients with partial responses, the most noticeable effect was observed after the third dose of therapy.

The median MSS value in the UC group before therapy was 4.0 for men and 8.0 for women, and this decreased to 0.0 in both men and women ($p = 0.013$ and $p = 0.043$, respectively) after 14 weeks of therapy (Figure 1B).

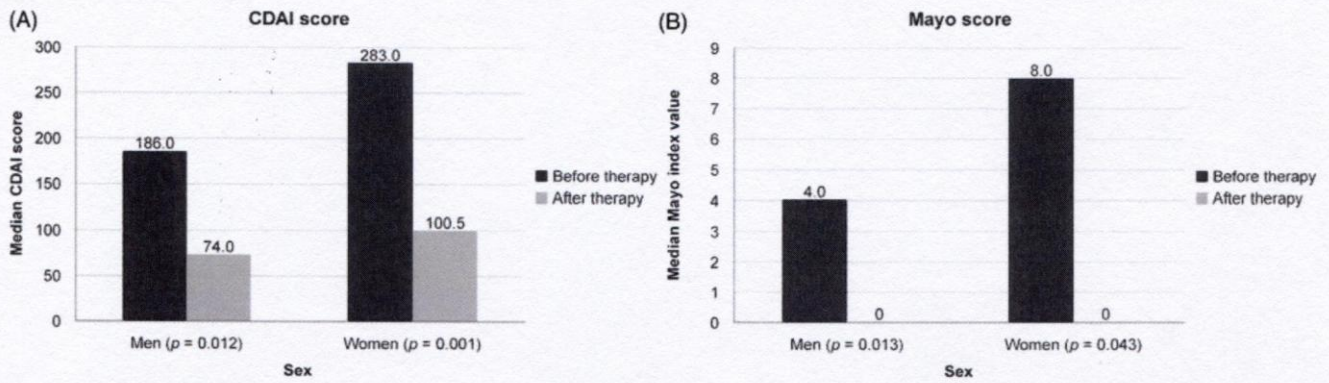


Figure 1. Median disease activity scores at baseline and after 14 weeks of treatment with CT-P13. (A) Crohn's Disease Activity Index (CDAI) score in patients with Crohn's disease. (B) Mayo score in patients with ulcerative colitis.

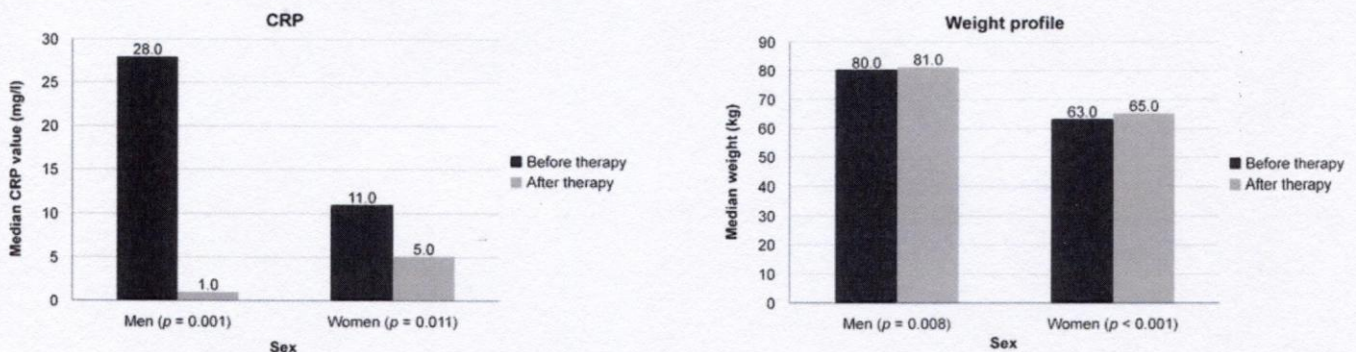


Figure 2. Median levels of C-reactive protein (CRP) at baseline and after 14 weeks of treatment with CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease.

Figure 3. Median weight at baseline and after 14 weeks of treatment with CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease.

Effectiveness in all patients as measured by CRP levels (CD and UC groups combined)

The median CRP level was 28.0 mg/L for men and 11.0 mg/L for women before therapy and this decreased to 1.0 mg/L for men ($p=0.001$) and 5.0 mg/L for women ($p=0.011$) after 14 weeks of therapy (Figure 2).

Weight changes

Median weight before the therapy was 80.0 kg in men and 63.0 kg in women. This increased to 81.0 kg ($p=0.008$) and 65.0 kg ($p<0.001$), respectively, after 14 weeks of therapy (Figure 3).

Safety and tolerability

Four complications were identified during the therapy: phlebotrombosis of the lower extremity (one patient), herpes labialis (one patient), pneumonia (one patient) and an allergic reaction (one patient).

Discussion

Infliximab is well established for the treatment of moderate to severe active CD that is refractory to conventional treatment,[9,10] and for the treatment of fistulising disease.[11] Infliximab is also used for patients with moderate to severe

active UC who have an inadequate response to conventional therapy.[12–14]

In our group of patients with CD treated with the infliximab biosimilar CT-P13, remission was achieved in 50% of cases and partial response in the other 50%. In the group of patients with UC treated with CT-P13, remission was achieved in 40.9% of cases, partial response in 54.5% and there was no response in 4.5%. In line with these findings, a Korean study of 110 IBD patients treated with CT-P13 (CD, $n=59$ and UC, $n=51$) reported that clinical remission rates of 77.3% and 47.8% were achieved in TNF-antagonist-naïve CD and UC patients, respectively, after 30 weeks of treatment.[15] Several reports from other observational studies in countries including South Korea, Hungary, Poland and Norway now also support the use of CT-P13 in IBD patients.[16–22]

The effectiveness of infliximab RMP in patients with IBD has been demonstrated in many studies. A response rate at Week 4 of 81% was seen in patients with CD after treatment with 5 mg/kg infliximab RMP, compared with 17% in the placebo group; 48% of patients treated with infliximab RMP and 12% of patients in the placebo group showed a response at Week 12.[9] In another study involving patients with CD, 89% of patients showed a response after induction therapy with infliximab RMP.[23] There are also published studies evaluating the effectiveness of infliximab RMP in UC, including ACT 2, which has reported Week 8 response (clinical remission) rates of 29.3% for patients in the placebo group and 64.5%

for patients treated with 5 mg/kg infliximab RMP.[13] A reduced need for colectomy in patients with UC who were treated with infliximab RMP has also been reported.[12]

In addition to the response data collected in the current study, our patients also showed a significant decrease in CRP values during CT-P13 treatment. This measure closely correlates with CD and UC disease activity.[24,25] Furthermore, in our patients, statistically significant decreases in CDAI and MSS were seen, compared with baseline. CDAI in patients with CD and MSS in patients with UC are classification systems of IBD activity and severity, which are used worldwide and which also influence the management of patients.[26,27]

An additional goal of this study was to monitor the weight profile of patients during therapy with CT-P13. Both sexes showed a significant weight gain after Week 14. IBD affects nutritional status in patients and weight loss is a fundamental symptom of the disease.[28,29] Indeed, weight loss is seen in about 60% of patients with CD before diagnosis [27] and is also a marker of disease activity used in calculating the CDAI. Again, our findings with respect to weight are aligned with historical results with infliximab RMP. Treatment of CD with infliximab RMP has been reported to result in weight gain [30,31] and also to improve growth and bone health in paediatric patients with IBD.[32]

Treatment with an anti-TNF agent is relatively safe if used for appropriate indications [27] but can be associated with potentially serious adverse effects. Four complications occurred in our group of patients during treatment; however, it cannot be confirmed whether these were treatment-related. Two of these complications were classified as infectious events: pneumonia and herpes simplex. The development of pneumonia during treatment with infliximab RMP has been described in the literature.[33] In a recent CT-P13 study, serious infectious adverse events occurred in 5.7% of all patients.[22] In the current study, pneumonia together with an inadequate effect of the biosimilar after the third dose led to termination of therapy by one patient. Another patient was affected by deep vein thrombosis and one experienced an allergic reaction after infusion of CT-P13, which led to the termination of use by this patient. Acute infusion reactions are also associated with the use of infliximab RMP.[26,27,33] These reactions can have different frequencies and severities. One infusion centre reported that infusions of infliximab RMP caused at least one infusion reaction in 9.7% of patients and that 6.1% of infusions were complicated by infusion reactions.[34] Infusion-related reactions were present in 6.7% [22] and 5.2% [35] of patients treated with CT-P13 in two recent studies. In our study, this complication presented in 1 of the 52 patients.

Biosimilars are defined by the EMA as biological medicinal products that are similar to authorised biological medicines.[5] CT-P13 is biologically similar to the original infliximab RMP. It is produced in the same type of cell line and has an identical amino acid sequence to infliximab RMP. However, any small difference in the production process (growth conditions, purification process or storage conditions) of a biosimilar may alter the function of this agent.[5,36] Important considerations concern not only the existence of any differences, but also their clinical impact. Both medications must be

clinically comparable and interchangeable especially in safety, efficacy and immunogenicity across all indications. Importantly, therefore, randomised controlled clinical studies have been performed to compare the pharmacokinetics (PKs), efficacy and safety of CT-P13 and original infliximab RMP, with these conclusions:

1. The PK profiles of CT-P13 and infliximab RMP were equivalent in patients with active ankylosing spondylitis. CT-P13 was well tolerated by patients, with an efficacy and safety profile comparable to that of infliximab RMP up to Week 30.[7]
2. CT-P13 demonstrated equivalent efficacy to infliximab RMP in patients with rheumatoid arthritis (RA) at Week 30, with a comparable PK and immunogenicity profile. CT-P13 was well tolerated, with a safety profile comparable with that of infliximab RMP.[8]

According to EMA biosimilar guidelines, extrapolation from one indication to another can be considered without the need for additional trials if biosimilarity has been demonstrated by a comprehensive comparability assessment – including efficacy, safety and immunogenicity – in a sensitive indication that is suitable to detect potential clinical differences between the biosimilar and its RMP. This means that a biologically similar drug can be registered for use in all the indications for which it has not been clinically tested, providing it has demonstrated clinical comparability in a key, sensitive indication, and if the original product has been registered for these indications. In this respect, the EMA agreed that RA is the key indication for CT-P13 and approved the extrapolation of CT-P13 across all the same indications as infliximab RMP (including IBD) based on data in this RA patient population. The main benefit of infliximab biosimilars seems to be the reduction of high costs of biological treatment.[5]

Limitations of the current study included a small patient number, and that this was a non-randomised, non-blinded study. However, despite these limitations, our results show positive clinical outcomes following administration of CT-P13 to IBD patients. A multicentre, randomised, double-blind clinical phase 3 study has been initiated to assess safety and non-inferiority of efficacy of CT-P13 and infliximab RMP in adults with CD (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02096861). Also, a global registry study for adults or children with active CD and adults with fistulising CD or UC (NCT02326155) has been initiated. The results from these studies are expected to be available in 2016 or 2017.

Conclusion

In conclusion, with the arrival of biological therapy that selectively blocks the inflammatory cascade, we entered a new era of IBD management. The beginning of the next era in the treatment of CD and UC may be the introduction and use of biosimilars.

Our prospective observational study has provided one of the first sets of evidence of the effectiveness of infliximab

biosimilars in the treatment of IBD. However, in the absence of a comparative study, some concerns remain about the equality of CT-P13 and infliximab RMP in the indication of IBD. Therefore, large, double-blind, randomised, prospective studies are needed, and are indeed ongoing, to compare the clinical effectiveness and safety of the biosimilar versus infliximab RMP in this indication.

Disclosure statement

Dr. Vaňásek reports receipt of personal fees from CELLTRION, Inc. for advisory board participation, outside of the submitted work. All other authors have no financial conflict of interest to declare.

Funding information

The study was supported by EGIS s.r.o. and Celltrion Healthcare Co., Ltd (only financial support for statistical analysis, language correction and publication charges).

References

- [1] Feldman M, Friedman L, Bramdt L, Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 9th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2010. p. 1941–2013.
- [2] Baumgart D. Crohn's disease and ulcerative colitis from epidemiology and immunobiology to a rational diagnostic and therapeutic approach. 1st ed. New York (NY): Springer; 2012. p. 3–74.
- [3] Plevy SE, Landers CJ, Prehn J, et al. A role for TNF-alpha and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol*. 1997;159:6276–6282.
- [4] Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:451–463.
- [5] Fiorino G, Danese S. The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:465–471.
- [6] Grabowski H, Guha R, Salgado M. Biosimilar competition: lessons from Europe. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:99–100.
- [7] Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1605–1612.
- [8] Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1613–1620.
- [9] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029–1035.
- [10] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–1549.
- [11] Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398–1405.
- [12] Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19:CD005112.
- [13] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462–2476.
- [14] Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805–1811.
- [15] Jung YS, Park DI, Kim YH, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:1705–1712.
- [16] Kang YS, Moon HH, Lee SE, et al. Clinical experience of the use of CT-P13, a biosimilar to infliximab in patients with inflammatory bowel disease: a case series. *Dig Dis Sci*. 2015;60:951–956.
- [17] Gecse K, Farkas K, Lovasz B, et al. Biosimilar infliximab in inflammatory bowel diseases: first interim results from a prospective nationwide observational cohort. *J Crohns Colitis*. 2015;9:S234–S235.
- [18] Jarzebicka D, Banaszkiwicz A, Plocek A, et al. Preliminary assessment of efficacy and safety of switching between originator and biosimilar infliximab in paediatric Crohn disease patients. *J Crohns Colitis*. 2015;9:S224–S225.
- [19] Jarzebicka D, Plocek A, Sieczkowska J, et al. First observations of the use of biosimilar infliximab for treatment of ulcerative colitis in paediatric population. *J Crohns Colitis*. 2015;9:S307–S308.
- [20] Molnar T, Farkas K, Rutka M, et al. Efficacy of the new infliximab biomarker CT-P13 induction therapy on mucosal healing in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis*. 2015;9:S382.
- [21] Sieczkowska J, Banaszkiwicz A, Plocek A, et al. Assessment of safety and efficacy of biosimilar infliximab in children with Crohn disease: a preliminary report. *J Crohns Colitis*. 2015;9:S295.
- [22] Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohns Colitis*. 2016;10:133–140.
- [23] Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58:492–500.
- [24] Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*. 1982;12:351–359.
- [25] Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:661–665.
- [26] Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:965–990.
- [27] Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4:7–27.
- [28] Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369:1641–1657.
- [29] Satsangi J, Sutherland LR, editors. Inflammatory bowel diseases. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 169–181.
- [30] Wiese D, Lashner B, Seidner D. Measurement of nutrition status in Crohn's disease patients receiving infliximab therapy. *Nutr Clin Pract*. 2008;23:551–556.
- [31] Vadan R, Gheorghe LS, Constantinescu A, et al. The prevalence of malnutrition and the evolution of nutritional status in patients with moderate to severe forms of Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Nutr*. 2011;30:86–91.
- [32] Pichler J, Hanslik A, Huber WD, et al. Paediatric patients with inflammatory bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health. *Acta Paediatr*. 2014;103:e69–e75.

- [33] Stone JH. Tumor necrosis factor alpha inhibitors: an overview of adverse effects; 2014 [cited 2015 Jul 16]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-an-overview-of-adverse-effects>.
- [34] Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1315–1324.
- [35] Park SH, Kim YH, Lee JH, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:35–44.
- [36] Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015; 8:66–82.

Biologická léčba nemocné s ulcerózní kolitidou v průběhu gravidity

Biological treatment of patient with ulcerative colitis during pregnancy

J. Koželuhová

I. interní klinika FN a LF Plzeň

Souhrn: Popsán případ komplikovaného průběhu pacientky s ulcerózní kolitidou, která byla úspěšně léčena infliximabem. Po dosažení remise choroby pacientka neplánovaně otěhotněla, jednalo se však o ektopickou graviditu. Pacientka se musela podrobit urgentnímu chirurgickému výkonu, při kterém byla provedena laparoskopicky levostranná salpingektomie. V následujícím průběhu bylo pokračováno v udržovací léčbě infliximabem, při této terapii došlo k novému otěhotnění, které se vyvíjí zdárně a bez komplikací na uvedené léčbě. Autorka diskutuje výhody a možná rizika biologické léčby v graviditě.

Klíčová slova: ulcerózní kolitida – gravidita – infliximab

Summary: A case report is presented, of a young woman with severe ulcerative colitis that proved steroid-refractory, successfully treated with infliximab. Once complete remission had been achieved, an unexpected ectopic pregnancy was detected. Urgent laparoscopic surgery had to be undertaken and a left sided salpingectomy performed. Long-term infliximab therapy continued after surgery and a further pregnancy followed within a few months. The course of second pregnancy is physiologically without complication. The author touches upon the benefits and potential hazards arising out of biological therapy in pregnant women.

Key words: ulcerative colitis – pregnancy – infliximab

Ulcerózní kolitida (UC) patří společně s Crohnovou chorobou (CN) mezi idiopatické střevní záněty (IBD). Velký počet pacientek s IBD je v reprodukčním věku, a proto jsou otázky týkající se fertility, gravidity či porodu, ale také vlivu aktivity onemocnění a dopad podávané terapie na vývoj plodu a průběh těhotenství, velmi aktuální.

Dosavadní (tzv. konvenční) medikamentózní léčba, která je podávána ke snížení zánětlivé aktivity a/nebo k udržení remise IBD, jako je mesalazin, kortikosteroidy a thiopurinová imunosupresiva, má již dobře prozkoumaná možná rizika v graviditě a existují pravidla, jak tyto léky podávat v těhotenství a v laktaci. Od roku 2006 máme možnost využít v terapii vysoce aktivní, event. kortikodependentní či kortikorezistentní UC také protilátku proti

TNF α – infliximab (IFX). Jeho účinnost na dosažení a udržení klinické remise byla potvrzena v kontrolovaných klinických studiích ACT1 a ACT2 (The Active Ulcerative Colitis Trial 1 a 2) i v běžné klinické praxi. Jeho podávání v graviditě však bylo donedávna považováno za kontroverzní a potenciálně rizikový postup. S narůstajícím množstvím informací o průběhu biologické léčby v těhotenství přibývají na řadě pracovišť i počty gravidních pacientek léčených biologickými preparáty.

V následující kazuistice je popsán případ mladé pacientky s UC, která byla léčena infliximabem nejen před, ale i v průběhu gravidity.

Popis případu

U mladé ženy narozené v roce 1982 byla v roce 1999 diagnostikována UC

extenzivně postihující tlusté střevo. V péči našeho pracoviště byla od roku 2004, kdy byla v lednu hospitalizována pro těžký relaps UC refrakterní na léčbu intravenózními kortikoidy. Z tohoto důvodu byl podán cyklosporin A v dávce 5 mg/kg i.v. s velmi dobrým efektem, pacientka se dostala do kompletní remise střevního zánětu. Odmítla však léčbu thiopuriny a pokračovala v užívání mesalazinu v dávce 4,5 g/den.

Po krátké remisi se dostavil v září 2004 opět relaps UC (obr. 1). Vzhledem k předchozímu průběhu choroby jsme se rozhodli pro podání indukční terapie infliximabem v dávce 5 mg/kg i.v. v infuzi a současně byla zahájena terapie azathioprinem 2 mg/kg p.o. Již po první infuzi došlo k promptnímu zlepšení klinického stavu pacientky i všech laboratorních parametrů. Po třetí in-

fuzi s IFX byla provedena endoskopická kontrola s patrným efektem na hojení slizničních lézí, v té době byl na sliznici tračnicku patrný jen mírný edém (obr. 2). Následně pro zcela jasný efekt infliximabu na dosažení remise UC byla nemocná převedena do režimu udržovací terapie, infliximab 5 mg/kg i.v. v infuzi po 8 týdnech, azathioprin vysazen po 6 měsících terapie. Nemocná byla klinicky i endoskopicky v remisi.

V polovině dubna 2010 pacientka otěhotněla a po vzájemné domluvě jsme pokračovali v udržovací terapii infliximabem v běžném dávkování. V pátém týdnu gravidity nemocná pocítila náhlé, kruté bolesti v levém mezogastriu a hypogastriu, které ustoupily až po parenterální aplikaci analgetik na lékařské pohotovosti v místě bydliště. Pacientka byla ihned odeslána na gynekologicko-porodnickou kliniku, kde byla provedena laparoskopická levostranná salpingektomie pro mimoděložní těhotenství. Po domluvě s gynekology jsme neshledali relevantní vztah mezi terapií infliximabem a touto komplikací, byl vyloučen vliv aktivity UC na průběh gravidity (nemocná byla od zahájení terapie IFX v dlouhodobé remisi). Pacientka byla odeslána k vyšetření na hematologické oddělení, kde byl vyloučen primární trombofilní stav. Vzhledem k těmto okolnostem jsme se po domluvě s nemocnou a s gynekologickým konziliářem rozhodli ponechat zavedenou terapii IFX z obavy z rychlého relapsu UC po vysazení biologika. Navíc nemocná projevila přání opět brzy otěhotnět a bylo nutné udržet UC v remisi.

Pacientce se podařilo překvapivě a bez problémů brzy po výše uvedené komplikaci znovu otěhotnět a v současné době je v 18. týdnu gravidity, bez známek jakýchkoli problémů s vývojem plodu či komplikací v graviditě. Klinický stav nemocné je uspokojivý, má formovanou stolici, bez patologické příměsi, bolesti břicha nejuje a je afebrilní. Laboratorní parametry jsou v současné době bez známek zánětu



Obr. 1. Aktivní fáze ulcerózní kolitidy se spontánním krvácením a plošnými ulceracemi (Mayo skóre 3).

Fig. 1. Acute phase of ulcerative colitis with spontaneous bleeding and superficial ulcerations (Mayo score 3).



Obr. 2. Klidová fáze ulcerózní kolitidy s granulovanou sliznicí a nepřítomností cévní kresby (Mayo skóre 1).

Fig. 2. Ulcerative colitis in quiet phase with mucosal granularity and decreased vascular pattern (Mayo score 1).

či anémie, s normální hodnotou železa a výživových parametrů.

Diskuze

Podání biologické léčby (infliximab) u nemocných s UC je indikováno v případě chronicky aktivní UC, středně těžké nebo těžké ataky UC, která je refrakterní na dosavadní terapii kortikoidy nebo imunosupresivy, nebo není-li tato terapie tolerována. Vhodnou indikací je také kortikodependentní průběh UC [1]. Biologickou terapii lze podat i jako „záchrannou léčbu“ u akutní těžké kolitidy refrakterní na intravenózní kortikoidy a v při-

padě kontraindikace k podání cyclosporinu A. Cílem terapie infliximabem je indukce a udržení remise UC, kontrola extraintestinálních projevů UC, úprava nutričního stavu, zlepšení kvality života a v neposlední řadě zabránění chirurgickému řešení (nebo možnost optimálního načasování chirurgického řešení) [2]. Většina těchto indikací byla přítomna u naší pacientky a průběh léčby potvrdil pozitivní efekt infliximabu na dosažení remise UC, která byla refrakterní na dosud podávanou terapii.

Navzdory relativně omezenému množství informací se léčba anti-TNF α preparáty v těhotenství jeví jako účinná a bezpečná alternativa konvenční medikamentózní léčby. Nevykazuje signifikantně vyšší výskyt malformací plodu, vývojových vad u novorozence, předčasných porodů, spontánních abortů či ektopických gravidit ve srovnání s populací IBD pacientek neléčených biologickými preparáty. Podle klasifikace FDA jsou anti-TNF protilátky řazeny do skupiny B. Jde tedy o bezpečná léčiva, u kterých nebyly zjištěny žádné známky nebo signály teratogenity nebo nepříznivého vlivu na průběh gravidity. Tyto údaje vycházejí zejména z registrů TREAT a Infliximab Safety Database, které zahrnují 117, resp. 96 pacientek, kterým byl infliximab podáván v graviditě [3].

Díky charakteru molekuly infliximabu (IgG1) narůstá v průběhu gravidity množství léku, který je transportován transplacentárně do krevního oběhu plodu. Maximální přestup placentou probíhá v posledním trimestru a infliximab byl detekován v oběhu takto exponovaných dětí v období 2–7 měsíců po porodu [3,4]. Z tohoto důvodu je doporučeno ukončit terapii infliximabem na konci druhého trimestru gravidity, a omezit tak přestup molekuly anti-TNF α placentární bariérou [4]. U matek exponovaných infliximabu v graviditě se doporučuje stanovit plazmatickou hladinu léku v krvi novorozenců. V případě, že je infliximab detekovatelný v krvi novoro-

zenců, je nutno odložit plánovaná očkování živými (i oslabenými) vakcínami až do doby, kdy bude lék z těla novorozence eliminován tj. cca 4–6 měsíců po narození. Tento postup se týká v našich podmínkách především očkování proti TBC; recentně byl popsán případ fatálního průběhu BCG sepse u novorozence exponovaného intrauterinně infliximabu [5].

Není ještě zcela vyjasněna otázka bezpečnosti infliximabu jako „záchranné terapie“ v případě těžké aktivní UC refrakterní na parenterální kortikosteroidy v těhotenství, ale existují kazuistická data o nekomplikovaném podání IFX v této indikaci bez vlivu na vývoj plodu a průběh gravidity. Pokud bychom měli řešit tuto situaci u některé z našich pacientek, pak bychom se nejspíše přiklonili k podání IFX jako záchranné terapie těžké kolitidy, zejména ve snaze zabránit chirurgickému řešení, které má v graviditě významné i fatální komplikace.

Pátrali jsme po možném vztahu mimoděložního těhotenství a dlouhodobě podávané terapie infliximabem, avšak dle literárních údajů není statisticky vyšší výskyt mimoděložního těhotenství u nemocných s IBD na terapii IFX oproti zdravým kontrolám.

Na základě těchto skutečností jsme si kladli otázku, jak následně naložit se zavedenou biologickou terapií u výše uvedené pacientky. S ohledem

na komplikovaný průběh UC s nutností opakované hospitalizace a obtížné navození remise v minulosti a vzhledem k přesvědčivému efektu IFX na udržení remise UC jsme se rozhodli biologickou léčbu na konci 2. trimestru nevysazovat, jak uvádějí poslední doporučení, ale pokračovat kontinuálně po celou graviditu ve snaze zabránit relapsu UC v průběhu posledního trimestru, po porodu a v šestinedělí.

Dlouhodobé pokračování biologické terapie u naší pacientky bude řešeno podle výsledků komplexního vyšetření, včetně endoskopického, s odstupem po porodu. Je pravděpodobné, že infliximab není vylučován do mateřského mléka buď vůbec, nebo jen ve stopovém množství. Navíc jeho perorální požití vede s velkou pravděpodobností k rychlé degradaci v kyselém žaludečním prostředí. V současné době jsou proto oba biologické preparáty (infliximab a adalimumab) považovány za „pravděpodobně bezpečné“ léky i v době kojení a v indikovaných případech je jejich aplikace v tomto období vhodná [1].

Literatura

1. van der Woude JC, Kolacek S, Dotan I et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 493–510.
2. Lukáš M, Ďuricová D, Bortlík M et al. Doporučení pro podávání biologické te-

rapie u idiopatických střevních zánětů. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2008; 62(5): 285–291.

3. Lichtenstein G, Cohen R, Feagan B et al. Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000-patient TREAT Registry. *Gastroenterology* 2004; 126(Suppl 4): A54.

4. Mahadevan U, Terdiman J, Church J et al. Infliximab levels in infants born to women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 132 (Suppl 2): A144.

5. Cheent K, Nolan J, Shariq S et al. Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 603–605.

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Doručeno/Submitted: 2. 3. 2011

Přijato/Accepted: 22. 3. 2011

MUDr. Jana Koželuhová

Gastroenterologické

a hepatologické oddělení

I. interní klinika FN a LF v Plzni

Alej svobody 80, 304 60 Plzeň

kozeluhova@fnplzen.cz

Terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě

MUDr. Jana Koželuhová, MUDr. Karel Balihar, MUDr. Eva Janská, MUDr. Lucie Fremundová,
prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Gastroenterologické a hepatologické oddělení, I. Interní klinika FN a LF v Plzni

Idiopatické střevní záněty (ISZ) postihují zejména mladé jedince v jejich reprodukčním věku. Z toho důvodu má jejich základní diagnóza hlavní vliv v plánování založení rodiny. Řešení ISZ v těhotenství vyžaduje citlivé balancování mezi optimální kontrolou aktivity nemoci a bezpečností zvolené terapie. Studie týkající se tohoto tématu ukazují, že chybí dostatečná informovanost jak pacientů, tak lékařů v oblasti reprodukce pacientek s ISZ. Cílem této souhrnné práce je objektivně posoudit výzkumná data týkající se bezpečnosti a účinnosti dostupné terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě a poporodním období.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, těhotenství, kojení, medikamentózní terapie.

Therapy of inflammatory bowel disease during pregnancy

Inflammatory bowel diseases (IBD) can affect mainly young people in their reproductive years. IBD therefore has a major impact on patient's family planning decisions. Management of IBD in pregnancy requires a challenging balance between optimal disease control and drug safety. Studies have shown a lack of knowledge among both patients and physicians regarding reproductive issues in IBD. The aim of this article is to objective review available research data regarding the safety of IBD medication during pregnancy and postpartum period in women with inflammatory bowel disease.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, pregnancy, breastfeeding, drug treatment.

Interní Med. 2015; 17(5): 218–222

Seznam zkratk:

ISZ – idiopatické střevní záněty

IBD – inflammatory bowel disease

CN – Crohnova nemoc

UC – ulcerózní kolitida

FDA – Food and Drug Administration

ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation

MTX – methotrexát

5 – ASA – 5 – aminosalicilová kyselina

DBP – dibutyl-phtalate

KS – kortikosteroidy

ATB – antibiotika

IPAA – ileal-pouch anální anastomóza

Úvod

Idiopatické střevní záněty (ISZ) jsou chronická zánětlivá onemocnění, jmenovitě se jedná o Crohnovu nemoc (CN) a ulcerózní kolitidu (UC). Jak Crohnova nemoc, tak ulcerózní kolitida postihují zejména mladé nemocné v jejich reprodukčním věku. Mladé ženy s ISZ pochopitelně vyjadřují zájem o vliv jejich základní choroby na fertilitu a průběh těhotenství a také o vliv gravidity na průběh jejich nemoci. Obávají se o vývoj plodu, zajímá je vedení porodu a možnost kojení. Ani v současné době není výjimkou dobrovolná bezdětnost u pacientek s ISZ, která je dána obavou z gravidity, která jim byla v minulosti nepodloženě prezentována jako potenciálně nebezpečná (1, 2). Zájem lékařů i pacientek je dosáhnout optimálního průběhu gravidity

za bezpečné kontroly idiopatického střevního zánětu. Je třeba minimalizovat riziko svévolného ukončení terapie ISZ pacientkou z obavy z nežádoucích účinků na graviditu a plod, a tím vystavení nemocné nebezpečí akutního vzplanutí základní nemoci, které by ve svém důsledku mohlo být pro průběh gravidity a vývoj plodu daleko větším nebezpečím než samotná medikace. Cílem přehledné práce je zhodnotit bezpečnost léčby podávané pacientkám s ISZ v graviditě a současně rozebrat aspekty týkající se léčby idiopatických střevních zánětů ve vztahu k prekoncepčnímu období, graviditě a vlivu na plod. Práce poskytuje praktická doporučení přístupu ke graviditě pacientek s ISZ a k terapii během těhotenství ve snaze předcházet komplikacím s využitím poznatků specializovaného centra pro pacienty s idiopatickými střevními záněty.

Přístup k léčbě ISZ během těhotenství

Většina léků užívaných k léčbě ISZ v těhotenství není spojena s nežádoucím vlivem na plod, nevyskytuje se zvýšené riziko kongenitálních malformací a terapie byla shledána bezpečnou a kompatibilní s graviditou i kojením. Je prokázáno, že ukončení nastavené medikace, která dlouhodobě zajišťuje remisi ISZ, přináší riziko akutního vzplanutí nemoci, které je ve svém důsledku více rizikové pro vývoj gravidity a plod než vlastní terapie (3–5). Je naprosto

esenciální vést důkladný pohovor s pacientkou ještě před koncepcí v rámci zamezení svévolné manipulace v zavedené léčbě, jak samotnou nemocnou, tak jejím praktickým lékařem či gynekologem. Je nutné pacientku předem poučit, že každou změnu medikace, ač navrhovanou lékaři jiných odborností, je třeba nejdříve prodiskutovat s ošetřujícím gastroenterologem. Je zjištěno nízké skóre adherence k terapii v graviditě, pouze třetina nemocných s ISZ považuje svoji léčbu bezpečnou pro nenarozené dítě. Ukazuje se, že pacientka, která obdrží důkladné vysvětlení problému a má jasný léčebný plán před koncepcí, je více adherentní k zavedené terapii i v těhotenství a z toho vyplývá méně komplikací v graviditě (6).

Agentura pro potraviny a léky Spojených Států (US Food and Drug Administration – FDA) a Evropská organizace pro ISZ (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) prohlašují veškerou medikaci ISZ, kromě methotrexátu (MTX), za pravděpodobně bezpečnou, se kterou se může pokračovat v graviditě. Je prokázáno, že benefit terapie převažuje nad jejím rizikem. Víme, že komplikace v průběhu gravidity nastávají zejména u pacientek s aktivní chorobou (4). Hlavním zájmem je tedy dosáhnout remise ISZ ještě před koncepcí a toto klidové stadium udržovat v průběhu gravidity adekvátní medikací. Většina preparátů buď neprokazuje ve zvířecích studiích riziko pro plod, ale chybí adekvátní studie u lidí, ne-

Tabulka 1. Medikace a riziko v těhotenství – kategorizace léčiva dle FDA

FDA kategorie	Podrobný popis
A	Adekvátní a dobře kontrolované studie demonstrující riziko pro plod v prvním trimestru gravidity, žádné evidence o riziku v dalším průběhu gravidity
B	Animální studie neprokazují riziko pro plod, ale chybí adekvátní a kontrolované studie u těhotných žen, nebo studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod, který nebyl v kontrolovaných studiích prokázán u těhotných žen během prvního trimestru, nejsou evidence jeho rizika v dalších dvou trimestrech
C	studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod, nejsou adekvátní, kontrolované studie u lidí, avšak výhoda léku v graviditě je akceptovatelné i přes jeho potenciační riziko, nebo nejsou studie na zvířatech ani adekvátní, kontrolované humánní studie
D	Jsou evidence o riziku léku na plod z hlášení o nežádoucích účincích léku z výzkumných a marketingových zkušeností u lidí, nicméně potenciační benefit užití léku v graviditě je akceptovatelné i přes potenciační riziko
X	Zvířecí i humánní studie demonstrují kongenitální malformace nebo je evidence rizika léku na plod z výzkumné nebo marketingové zkušenosti nebo obou a riziko užití léku v graviditě jednoznačně převažuje možný benefit

Tabulka 2. Terapie ISZ a riziko v těhotenství – kategorizace léčiva dle ECCO

Léčivo bezpečné	Pravděpodobně bezpečné	Kontraindikované
Orální 5-ASA	Infliximab	Methotrexát
Topické 5-ASA	Adalimumab	Thalidomid
Sulfasalazine	Certolizumab	6-thioguanin
Kortikosteroidy	Cyclosporin	
Azathioprine	Tacrolimus	
6-merkaptopurin	Budesonide	
	Metronidazol	
	Ciprofloxacín	

bo animální studie vykazaly nežádoucí účinek léku, nicméně adekvátní, dobře kontrolované studie u těhotných žen tento nežádoucí účinek nepotvrzují v prvním trimestru s možným předpokladem, že se neobjeví ani v dalším průběhu gravidity (tabulka 1). Tabulka 2 a tabulka 3 poskytují přehled léků užívaných v terapii idiopatických střevních zánětů společně s uvedením rizika dle ECCO a FDA, které je asociováno s jejich užitím v graviditě. Populační

studie reportují adherenci k medikamentózní léčbě u 72% nemocných s Crohnovou nemocí a u 60% s ulcerózní kolitidou během těhotenství. Obava z negativního vlivu léčby na plod je hlavní příčinou nedodržování doporučené medikace u pacientek s ISZ (7). Pacientky s ISZ, které správně užívají doporučenou medikaci v prekoncepčním období, zůstávají i nadále adherentní k terapii v graviditě (7). Důležitou roli hraje správná informovanost nemocných

s ISZ o výhodách zavedené terapie na udržení remise onemocnění, která podporuje optimální průběh gravidity. Ženy, které potřebovaly medikaci k dosažení a udržení remise ISZ, by měly v této terapii (kromě MTX) pokračovat v průběhu gravidity (8).

Medikamentózní terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě

Aminosaliciláty a sulfasalazine

Aminosaliciláty a sulfasalazine jsou běžně používané v terapii lehké až středně těžké UC či lehké CN. Nebylo prokázáno zvýšené riziko potratů či předčasných porodů u gravidních žen, které tyto léky užívaly (4, 9). Současně nebyla zjištěna žádná souvislost s užíváním 5-aminosalicylové kyseliny (5-ASA) a komplikovaným průběhem těhotenství (9–11). Nicméně metaanalýza, zabývající se medikací 5-ASA v graviditě, prokazuje, i když statisticky nesignifikantní, ale přesto nepatrné zvýšení kongenitálních malformací, zamlklých těhotenství, potratů a předčasných porodů. V této metaanalýze však nelze zjistit, zda se na výsledcích nepodílí aktivita základního onemocnění, nelze detekovat druh 5-ASA preparátu a typ nemoci (11). Je třeba být na pozoru při užívání 5-ASA preparátů obsahujících dibutylphalate (DBP), který je komponentou obalu léku (např. Asacol) s měřitelnou koncentrací ftalátových metabolitů v moči. Vystavení vlivu vysokých dávek mesalazinu s DBP v těhotenství může vést ke kongenitální malformaci urogenitálního traktu plodů mužského pohlaví (5). Sulfasalazine inhibuje syntézu folátů, proto je nutné k zavedené medikaci dodat

Tabulka 3. Terapie ISZ a riziko v těhotenství – kategorizace léčiva dle FDA

Léčivo	FDA kategorie	Klinické doporučení
Aminosaliciláty	B	Není zvýšené riziko NÚ v graviditě
Sulfasalazine	C	Kombinovat sulfasalazine s kyselinou listovou
Metronidazol	B	Neprokázané vrozené malformace, v jedné populační studii prokázáno mírně zvýšené riziko rozvoje rozštěpu rtu
Chinolony	C	V humánních studiích nejsou data o zvýšeném riziku abortu nebo kongenitálních malformací. Vhodné vynechat v prvním trimestru z důvodu rizika kongenitální artropatie
Anti-TNFa	B	Možno použít v prvních dvou trimestrech. IFX, ADA možno ponechat při kojení, u GLM nejsou data
Natalizumab	C	Neznámá bezpečnost během gravidity a laktace. K dispozici limitovaná data
Kortikosteroidy	C	Užití v prvním trimestru vede k riziku orálního rozštěpu. Je zvýšené riziko adrenální insuficience u novorozence
Cyclosporine	C	Nejeví se jako hlavní teratogen, možné ho použít v graviditě i při laktaci v rámci rescue léčby akutního vzplanutí u steroid-refrakterní UC
Azathioprine	D	Ponechat v udržení remise během těhotenství i laktace
Tacrolimus	C	Je možné užít v graviditě a laktaci. Užití v rámci rescue léčby akutního vzplanutí u steroid-refrakterní UC
Methotrexát	X	Kontraindikován v graviditě
Thalidomide	X	Kontraindikován v graviditě

kyselinu listovou v běžném dávkování v prevenci neurologických defektů novorozence. Teoreticky se může sulfasalazin podílet na rozvoji jádrového ikteru novorozenců, ale dosud nebyl publikován žádný případ s touto komplikací (12). Aminosalicyláty a sulfasalazine mohou být užívány v průběhu gravidity žen s ISZ a nejsou signifikantně spojovány s nepříznivým průběhem gravidity a vývoje plodu. Koncentrace mesalazinu a sulfasalazinu v mateřském mléce pacientek užívajících tyto preparáty v terapeutických dávkách jsou nízké a jejich užívání při kojení je bezpečné (4, 5).

Kortikosteroidy a budesonid

Kortikosteroidy (KS) jsou lékem volby pro terapii akutního vzplanutí idiopatického střevního zánětu v graviditě a jsou klasifikovány jako bezpečné dle ECCO doporučení v léčbě ISZ v graviditě (3, 4). Snadno procházejí placentární bariérou, nicméně jsou konvertovány placentárními enzymy na méně aktivní metabolity dexamethason a betamethason (3). Některé studie na zvířatech ukázaly zvýšené riziko výskytu rozštěpu rtu a patra, avšak data z humánních studií nejsou přesvědčivá a výsledky nejsou konzistentní (13). O této skutečnosti je nutné předem pacientku informovat, pokud je medikace zapotřebí. Ukazuje se totiž, že nekontrolované akutní vzplanutí ISZ je pro vývoj plodu a průběh gravidity podstatně vyšším rizikem než potencionální nežádoucí účinky kortikosteroidů. Adrenální suprese pacientů léčených kortikosteroidy je dobře známá, na rozdíl od této skutečnosti, neonatální adrenální suprese je referována jen ve sporadických případech a jedná se rozhodně o vzácnou komplikaci. Prednison, prednisolon a methylprednisolon jsou v graviditě preferovány, všeobecně není zvýšené riziko kongenitálních abnormalit při jejich použití (12). Budesonid je doporučen pro léčbu středně aktivní lokalizované ileocékální Crohnovy nemoci (14). Existuje pouze jedna retrospektivní studie s malým počtem pacientek, užívajících v graviditě 6–9 mg budesonidu/den, bez rozvoje nežádoucích účinků na graviditu a plod (15). MMX budesonid, technologicky zcela nové léčivo určené k léčbě středně aktivní levostranné UC, se jeví jako bezpečný při užívání v graviditě, nicméně chybí dostatečná data (16). Hladiny prednisonu a prednisolonu novorozence jsou závislé na sérové koncentraci léku matky, nicméně nebylo shledáno signifikantní riziko pro kojené děti matek na KS. Plazmatické koncentrace budesonidu matek,

stejně tak systémové hladiny u kojených dětí jsou velmi nízké, tudíž se jeví užívání budesonidu v laktaci bezpečné, nicméně bychom měli indikovat tuto terapii kojícím matkám přísně individuálně (4, 5).

Thiopuriny

Thiopuriny jsou indikovány v terapii chronicky aktivní Crohnovy nemoci nebo ulcerózní kolitidy, které jsou dependentní nebo refrakterní na podávání kortikosteroidů. Klinická zkušenost s užíváním thiopurinů v graviditě je letitá a bohatá, studie se stovkami pacientek s thiopuriny v medikaci během gravidity neprokázaly vyšší riziko potratů, zamlklých těhotenství, malformací plodů či předčasných porodů ve srovnání se ženami, které v graviditě tyto preparáty neužívaly. Současně nebyl shledán negativní vliv na dlouhodobý vývoj dětí ani na jejich imunitní systém. Thiopuriny se jeví jako bezpečné v těhotenství a je vhodné pokračovat v jejich podávání během gravidity v neměnné dávce v prevenci relapsu ISZ. Studie Peyrin-Birouleta prokázala, že asi 90 % ISZ expertů ponechává nastavenou terapii azathioprinem u pacientek s Crohnovou nemocí během těhotenství i v laktaci (17). Vzhledem k tomu, že koncentrace thiopurinů a jejich metabolitů je v mateřském mléce a v krvi kojených novorozenců velmi nízká (kolem 1 %), není tato medikace ve standardních dávkách kontraindikována ani v době laktace (4, 18).

Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin, potažmo takrolimus, jsou kalcineurinové inhibitory, které by měly být v graviditě využívány zejména v terapii těžké UC nereagující na úvodní parenterální podání kortikosteroidů. Nejvíce dat, zabývajících se aplikací kalcineurinových inhibitorů, jsme přebrali z transplantologie, kdy se v souborech čítajících tisíce gravidních žen na kombinované imunosupresi v podobě cyclosporinu nebo takrolimu společně s kortikosteroidem nevyskytlo statisticky více kongenitálních malformací oproti zdravé populaci (19). Zdá se, že ani cyclosporin, ani tacrolimus nemají relevantní teratogenní potenciál (13). European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) doporučení uvádí, že je možné použít kalcineurinové inhibitory jako záchrannou terapii pro těžkou, steroid-refrakterní ulcerózní kolitidu. Je však pravdou, že data o bezpečnosti užívání cyclosporinu či takrolimu v graviditě jsou limitovaná pouze na nekontrolované studie či jednotlivé zprávy o jednotlivých případech. Cyclosporin i takrolimus mohou být

detekovány v mateřském mléce kojících matek užívajících standardní dávky těchto preparátů. Hladina kalcineurinových inhibitorů a jejich absorpce novorozencem je však velmi nízká s kojením se zdá být kompatibilní s užíváním uvedené medikace (4, 20).

Methotrexát

Methotrexát byl potvrzen v řadě studií jako významný teratogen a jeho podávání v těhotenství je přísně kontraindikováno (4, 12). Pacienti, kteří užívají MTX v rámci udržovací terapie ISZ, většinou CN, by měli být informováni o nutnosti kontrolované koncepce vhodnou antikoncepční metodou. Pokud by tito pacienti plánovali těhotenství, pak je nutné methotrexát vysadit minimálně 3 měsíce před koncepcí. Přestože je exkrece MTX do mateřského mléka nízká, užívání MTX se v době kojení nedoporučuje pro možnou kumulaci léku v tkáních novorozence (1, 4).

Antibiotika

Antibiotika (ATB), zejména metronidazol a ciprofloxacin se běžně užívají v léčbě infekčních komplikací ISZ, k terapii perianální Crohnovy nemoci ve smyslu píštělí či abscesů a konečně i k terapii pouchitidy po ileal-pouch anální anastomóze (IPAA). Studie na zvířatech prokázaly jistý teratogenní efekt s rizikem vzniku rozštěpu rtu (12). Tyto nežádoucí účinky však nebyly shledány u lidí (21). Metronidazol není asociován s rizikem vyššího výskytu předčasných porodů, nízké porodní hmotnosti novorozence či vrozených malformací (21). Terapie metronidazolem těhotných žen s ISZ by měla být vyhrazena ke krátkodobé terapii zánětlivých komplikací jejich základního onemocnění a pouchitidy (5). V minulosti bylo užívání chinolonů v graviditě spojováno s rizikem vzniku artropatie, avšak řada studií neprokázala žádné následné muskuloskeletální problémy po použití ciprofloxacinu během těhotenství, současně nebylo shledáno vyšší riziko kongenitálních malformací, zamlklých těhotenství, předčasných porodů či potratů. Nicméně s ohledem na znalost nežádoucích účinků ciprofloxacinu na kosti a chrupavky není toto antibiotikum během gravidity běžně doporučováno (12). Penicilinová antibiotika nejsou spojována s rizikem vrozených malformací či zhoršení průběhu gravidity a jsou běžně indikována jako ATB první volby. Amoxicilin může být využíván v terapii abscesů či jiných zánětlivých komplikací ISZ v graviditě (12). Rifaximin volíme k terapii pouchitidy dle ECCO doporučení. Data,

která by podpořila podávání rifaximinu v graviditě, však stále chybějí, takže jeho užívání není v tomto období všeobecně doporučováno (4, 13). Ciprofloxacín a metronidazol se dostávají do mateřského mléka v nízkých hladinách a dochází k jejich významnému poklesu po 12–24 hodinách od požití antibiotika. Pokud je třeba tato ATB indikovat z důvodu aktivního idiopatického střevního zánětu, pak je doporučeno počkat s kojením minimálně 12 hodin po jejich užití. Metronidazol či ciprofloxacín jsou potencionální příčinou vzniku průjmů u kojených dětí. Údaje o možnosti aplikace těchto antibiotik při kojení jsou nekonzistentní, všeobecně se zdají být kompatibilní s kojením, nicméně některé výsledky sledávají bezpečnější je v době laktace nepodávat. Rozhodně by nemělo dojít k dlouhodobému užívání metronidazolu během laktace (1, 5, 13).

Biologická terapie

Všechny anti-TNF α preparáty, konkrétně infliximab, adalimumab, golimumab a certolizumab-pegol jsou podle Evropské organizace pro ISZ (ECCO) klasifikované v graviditě jako pravděpodobně bezpečné (tabulka 2) a Administrační agenturou pro potraviny a léky Spojených států (US Food and Drug Administration – FDA) zařazené do kategorie B (Tab. 3), což značí, že animální studie neprokazují riziko pro plod, ale chybí adekvátní a kontrolované studie u těhotných žen, nebo studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod, který nebyl v kontrolovaných studiích prokázán u těhotných žen během prvního trimestru, a nejsou evidence jeho rizika v dalších dvou trimestrech lék ve zvířecích studiích (tabulka 1). Recentní rozsáhlá systematická metaanalýza zahrnující 58 publikací s celkovým počtem 472 pacientek léčených v těhotenství biologiky neprokázala vztah mezi anti-TNF alfa preparáty aplikovanými v době gravidity a výskytem vrozených malformací plodu ani zhoršení průběhu těhotenství (12, 22–24). Předběžná analýza z roku 2013 neukázala zvýšený výskyt vrozených malformací, není větší riziko závažných infekcí do 1 roku života novorozence, nebyl sledán rozdíl v porodní výšce či hmotnosti novorozence ve vztahu k výše uvedené léčbě. Ve skupině pacientek léčených kombinací anti-TNF alfa s azathioprinem je vyšší riziko předčasného porodu ve srovnání s ženami, které nejsou léčené ani jedním z uvedených preparátů. Gravidní nemocné s Crohnovou nemocí nevykazují žádné nežádoucí okolnosti ve vztahu k léčbě v průběhu gravidity na rozdíl od žen s ulce-

rozní kolididou, u kterých je zaznamenán vyšší výskyt předčasných porodů a nízké porodní hmotnosti novorozence. Zajímavým zjištěním je fakt, že nemocné s ulcerózní kolididou mají tendenci mít vyšší procento aktivity nemoci než ženy s Crohnovou nemocí (1, 5). Databáze FDA sledující bezpečnost léků uvádí, že terapie anti-TNF alfa preparáty může být asociována s výskytem mnohočetných vrozených vad nazývaných komplexně jako VACTERL syndrom (vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac abnormalities, tracheoesophagel fistula, esophageal atresia, renal abnormalities, limb abnormalities), jedná se o výskyt mnohočetných vrozených vad týkajících se různých orgánů. Nicméně aby se mohlo hovořit o VACTERL syndromu, musí se najednou objevit minimálně tři z výše uvedených vrozených malformací, což nebylo nikdy prokázáno u novorozenců žen léčených v graviditě biologickou terapií (5, 12).

Strategie podávání biologické léčby v graviditě

Anti-TNF alfa preparáty přestupují placentu minimálně již od brzkého druhého a zejména ve třetím trimestru (25). Existuje pozitivní korelace mezi výší hladiny léku v pupečnickové krvi s délkou gravidity na biologiku vyjádřenou počtem gestačních týdnů v době poslední expozice (26, 27). Při porodu dosahuje hladina IFX a ADA v pupečnickové krvi a novorozence přibližně 1,5x vyšší hodnoty, než je zjištěna u matky, a lék je detekovatelný ještě v 6. měsíci věku novorozence (27, 28). Anti-TNF alfa produkty s Fc komponentou (IFX, ADA) jsou transportovány placentou aktivně, na rozdíl od toho je u preparátů bez Fc fragmentu zaznamenán pasivní transplacentární přestup. Tyto preparáty, kterým je např. certolizumab, jsou zjištěny v pupečnickové krvi novorozence v nepatrném množství (28). Na základě těchto znalostí je nutné optimálně načasovat ukončení anti-TNF alfa terapie během gravidity. Je jasné, že certolizumab je možné aplikovat po celou dobu gravidity bez vlivu na plod, potažmo novorozence. Zatím není zcela evidentní, kdy ukončit ostatní anti-TNF alfa preparáty před porodem. Teoretické riziko vlivu léku na plod a novorozence musí převážít riziko imunizace matky, která by po vysazení remise udržující léčby mohla dospět do významného relapsu ISZ. Relaps, jak již víme, může ohrozit vývoj plodu více než samotná terapie (5, 12). Pokud je nemocná v dlouhodobé hluboké remisi ISZ, někteří autoři doporučují brzké vysazení biologické terapie

již ve 20. gestačním týdnu těhotenství (24), v další studii se jako nejspolehlivější interval ukončení zdá být 22.–24. týden gravidity (29). V ostatních případech je načasování poslední dávky anti-TNF alfa preparátu nutné tak, aby se mohla pacientka ihned po porodu bezpečně vrátit ke své zavedené terapii bez rizika nežádoucích reakcí. Změna terapie na certolizumab v průběhu těhotenství se nedoporučuje, pokud je žena s ISZ v remisi na IFX či ADA, z důvodu placentárního přenosu anti-TNF alfa na plod. Rozhodnutí o načasování ukončení biologické terapie v těhotenství musí být přísně individuální (3, 5, 12). Aplikace anti-TNF alfa preparáty v těhotenství žen s ISZ má však i praktické důsledky pro jejich dítě. Transfer anti-TNF alfa protilátek do fetální krve v posledním trimestru gravidity může znamenat pro novorozence během jeho prvních měsíců života potencionální riziko infekce a nežádoucí odpovědi na běžně zavedenou vakcinaci (22). Byl prezentován případ úmrtí zdravého nekojeného novorozence, který byl kalmetizován BCG vakcinou ve 3. měsíci života a krátce poté zemřel na těžkou sepsi z důvodu diseminované tuberkulózy. Jednalo se o dítě matky s ISZ léčené po celou dobu gravidity infliximabem (30). Z tohoto důvodu a s ohledem na znalost vysokých hladin biologik v krvi novorozenců byla stanovena doporučení v plánování běžného očkovacího kalendáře dětí narozených matkám s ISZ, které byly v průběhu gravidity léčeny jedním z anti-TNF alfa preparátů. Očkování vakcínami (rubeola, varicela zooster, rotavirus, poliomyelitida a BCG) musí být posunuto minimálně o 3 měsíce dle ECCO doporučení (4). Avšak v průběhu let a se znalostí dlouhodobého přetrvávání hladin anti-TNF alfa protilátek v krvi novorozenců je navrženo odložení vakcinace živými vakcínami až po 6.–7. měsíci života novorozence, do doby, kdy se již předpokládá adekvátní humorální imunitní odpověď. Současná vakcinační strategie s neživými vakcínami není limitována a je možné je aplikovat podle zvyklostí (4, 5, 23). Všechny anti-TNF alfa preparáty jsou detekovány v mateřském mléce v zanedbatelném množství. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky u dětí kojených matkami na této terapii. Avšak vzhledem k tomu, že se jedná o výsledky prací s malými soubory, musí být terapie kojící matky anti-TNF alfa preparáty pečlivě monitorována, a pokud by bylo možné, je doporučováno měření protilátek v mléce a u novorozenců. Recentně žádné studie nezjistily vztah mezi kojením a zvýšeným rizikem

infekce dítěte a shledávají kojení při terapii anti-TNF alfa preparáty bezpečným (1, 4, 23).

Závěr

Pacientky s idiopatickými střevními záněty mají srovnatelnou fertilitu se zdravou populací. Vysoká aktivita nemoci má významný negativní vliv na vývoj plodu a průběh gravidity, proto je naší klíčovou snahou dosažení klidového stadia ISZ před koncepcí a tuto remisi udržovat po celou dobu těhotenství s ohledem na redukci rizikového průběhu gravidity. Většina ISZ medicína je bezpečně podávána v průběhu gravidity a laktace. Terapie je dobře tolerována, bez vedlejších účinků na průběh těhotenství a plod. Léčebné možnosti v posledních letech významně pokročily, zejména na poli biologické terapie. Pro gastroenterology a ostatní lékaře starající se o těhotné ženy s ISZ je důležité znát všechna data týkající se terapie idiopatických střevních zánětů v průběhu gravidity, aby jejich následná doporučení vedla k úspěšnému průběhu těhotenství a narození zdravého dítěte. Některé důležité praktické body pro léčbu ISZ pacientek před, v průběhu gravidity a po porodu jsou sumarizovány v tabulce 4 (5). Další prospektivní sledování by měla přinést informace umožňující optimalizovat terapii těhotných pacientek s idiopatickými střevními záněty.

Podpořeno MZ ČR – RVO

(Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).

Literatura

- Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol* 2014; 20(13): 3495–3506.
- Mahadevan U. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 2010; 94(1): 53–73.
- van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 493–510.
- Van AG, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De VM, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 63–101.
- Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM, Masson PL et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012; 6(8): 811–823.
- Selinger CP, Eaden J, Selby W, Jones DB, Katelaris P, Chapman G et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis* 2013; 7(6): e206–e213.
- Julsgaard M, Norgaard M, Hvas CL, Grosen A, Hasseriis S, Christensen LA. Self-reported adherence to medical treatment, breastfeeding behaviour, and disease activity during the postpartum period in women with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49(8): 958–966.
- Nielsen MJ, Norgaard M, Holland-Fisher P, Christensen LA. Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(1): 49–58.

Tabulka 4. Praktická doporučení pro léčbu ISZ pacientek před, v průběhu gravidity a po porodu

Před koncepcí
Dosažení remise ISZ
Diskutovat s pacientkou nutnost nastavené terapie k udržení remise ISZ
Zjistit a léčit potencionální nutriční deficity (kyselina listová, železo, vitamin B12)
Během těhotenství
Monitorování pacientek minimálně á 8–12 týdnů s kontrolou klinického stavu a laboratorních parametrů (zejména pacientky na azathioprinu či anti-TNFa preparátech)
Vysadit anti-TNFa, pokud možno, ve 20.–24. týdnu gravidity
Pokud dojde k akutnímu relapsu ISZ i. v. kortikosteroidy
Antibiotikem první volby v terapii infekcí v graviditě je preferenčně amoxicilin/kyselina klavulanová
Po porodu
Těsné monitorování ISZ z důvodu vyššího rizika akutního relapsu po porodu
Dle aktuálního stavu pacientky zvážit, jestli a kdy restartovat anti-TNFa
Diskutovat s pacientkou možnost kojení
Informovat pediatriy o terapii pacientky v době gravidity (zejména anti-TNFa) s ohledem na možné konsekvence vyplývající pro novorozence – úprava očkovacího kalendáře novorozence

9. Ng SW, Mahadevan U. My treatment approach to management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(3): 355–360.

10. Marteau P. IBD and pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(Suppl 2): S43–S44.

11. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25(2): 271–275.

12. Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11(2): 116–127.

13. Schulze H, Esters P, Dignass A. Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(9): 991–1008.

14. Dignass AU, Hartmann F, Sturm A, Stein J. Management of inflammatory bowel diseases during pregnancy. *Dig Dis* 2009; 27(3): 341–346.

15. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2011; 17(22): 2696–2701.

16. Lichtenstein GR, Travis S, Danese S, D'Haens G, Moro L, Jones R et al. Budesonide MMX for the Induction of Remission of Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Pooled Safety Analysis. *J Crohns Colitis* 2015.

17. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(6): 707–713.

18. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(10): 1209–1213.

19. Baumgart DC, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Uneventful pregnancy and neonatal outcome with tacrolimus in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54(12): 1822–1823.

20. Lahiff C, Moss AC. Cyclosporine in the management of severe ulcerative colitis while breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(7): E78.

21. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(1): 7–18.

22. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(2): 214–223.

23. Yarur A, Kane SV. Update on pregnancy and breastfeeding in the era of biologics. *Dig Liver Dis* 2013; 45(10): 787–794.

24. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, van BO, Vermeulen HG, Smalbraak HJ et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 318–321.

25. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(9): 1426–1438.

26. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(3): 495–501.

27. Zelinkova Z, de HC, de RL, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(9): 1053–1058.

28. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 286–292.

29. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, Malickova K, Hrdlicka L, Lukas M et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF-alpha therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(8): 951–958.

30. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kitho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 603–605.

Článek přijat redakcí: 23. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2015

MUDr. Jana Kozeluhová

Gastroenterologické a hepatologické oddělení
I. Interní klinika FN a LF Plzeň
Alej svobody 80, 304 60 Plzeň
kozeluhova@fnplzen.cz

Biologická terapie u pacientek s idiopatickými střevními záněty v graviditě

Jana Koželuhová, Karel Balihar, Eva Janská, Lucie Fremundová, Martin Matějovič

Gastroenterologické a hepatologické oddělení I. interní kliniky LF UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Souhrn

Předmětem této práce je objektivně posoudit dostupná výzkumná data týkající se bezpečnosti biologické terapie v těhotenství a kojení pacientek s idiopatickými střevními záněty. Biologická léčba se zdá být v graviditě bezpečná bez zvýšeného rizika vrozených malformací. Dostupné klinické údaje naznačují, že účinnost infliximabu a adalimumabu v dosažení klinické odpovědi a udržení remise těhotných pacientek převažuje teoretické riziko ohrožení plodu těmito léky. Terapie anti-TNFa preparáty by měla být, pokud je to možné, ukončena na konci 2. trimestru pro transplacentární přestup a z toho vyplývající riziko pro plod. Užití infliximabu a adalimumabu je pravděpodobně slučitelné s kojením.

Klíčová slova: adalimumab – idiopatické střevní záněty – infliximab – kojení – těhotenství

Biological therapy in women with inflammatory bowel disease during pregnancy

Summary

The aim of this article is to objective review available research data regarding the safety of biological therapies during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. Biological therapies appear to be safe in pregnancy, as no increased risk of malformations has been demonstrated. Available clinical results suggest that the efficacy of infliximab and adalimumab in achieving clinical response and maintaining remission in pregnant patients might outweigh the theoretical risks of drug exposure to the fetus. If possible, anti-TNF therapy should be stopped by the end of the second trimester due to transplacental transfer and potential risk for the fetus. The use of infliximab and adalimumab is probably compatible with breastfeeding.

Key words: adalimumab – breastfeeding – inflammatory bowel disease – infliximab – pregnancy

Úvod

Idiopatické střevní záněty (ISZ) jsou chronická zánětlivá onemocnění střev, která se dělí do dvou základních forem: Crohnova nemoc (CN) a ulcerózní kolitida (UC). Jak Crohnova nemoc, tak ulcerózní kolitida postihují zejména mladé nemocné v jejich reprodukčním věku. Mladé ženy s ISZ pochopitelně vyjadřují zájem o vliv jejich základní choroby na fertilitu a průběh těhotenství a také o vliv gravidity na průběh jejich nemoci. Obávají se o vývoj plodu, zajímá je vedení porodu a možnost kojení. Ani v současné době není u pacientek s ISZ výjimkou dobrovolná bezdětnost, která je dána obavou z gravidity, která jim byla v minulosti nepodloženě prezentována jako potencionálně nebezpečná [1,2]. Předmětem zájmu jak lékařů, tak pacientek je samozřejmě také vliv chronické medikace na fertilitu, graviditu a plod. Je třeba se zbavit mýtů, které vedou v neuvážené ukončení terapie ISZ z obavy z rizik na graviditu a plod, a tím vystavení nemocné nebezpečí akutního

vzplanutí základní nemoci, které by ve svém důsledku mohlo být pro průběh gravidity a vývoj plodu daleko větším nebezpečím než samotná medikace. Cílem přehledného referátu je detailně zhodnotit bezpečnost léčby podávané pacientkám s ISZ v graviditě se zaměřením na užití biologické terapie. Současně rozebíráme aspekty týkající se léčby idiopatických střevních zánětů ve vztahu k prekoncepčnímu období, graviditě a vlivu na plod vyústující v praktická doporučení ve snaze předcházet komplikacím s využitím všech poznatků specializovaného centra pro pacienty s idiopatickými střevními záněty.

Anti-TNFa protilátky v graviditě

Anti-TNFa preparáty, jmenovitě infliximab, adalimumab, golimumab a certolizumab, jsou běžně užívané v léčbě středně těžké až těžké Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Certolizumab není dosud v České republice registrován, ale je třeba se o něm v širším kontextu

zmínit. Pro golimumab nejsou zatím dostatečná data týkající se bezpečnosti v graviditě. TNF α je prozánětlivý cytokin, který stimuluje produkci prostaglandinů. V těhotenství se jeho hladina významně zvyšuje a je produkován zejména placentou. TNF α je důležitý v iniciálním stadiu gravidity, kde hraje roli v rozvoji fetálního imunitního systému. Na druhou stranu, TNF α cytokin bývá současně asociován s rozvojem gestačního diabetu, preeklampsii a obezitou [3–5]. Infliximab (IFX) a adalimumab (ADA) jsou IgG1 monoklonální protilátky s Fc komponentou, zatímco certolizumab je Fab fragment IgG1. Imunoglobuliny jsou velké hydrofilní molekuly, které nemohou být přeneseny prostou difuzí a vyžadují aktivní transport skrze placentu cestou specifických receptorů zprostředkovaných vazeb [3]. I přes jistou roli TNF α v těhotenství, léčba anti-TNF α protilátkami se zdá být bezpečná v prekoncepčním období a v 1. trimestru gravidity, protože IgG protilátky ještě nepřestupují placentu. Transplacentární IgG transport se odehrává v průběhu 2. trimestru, ale zejména během 3. trimestru. Mateřské imunoglobuliny G poskytují plodu dostatečnou získanou imunitu, dokud nedosáhne vlastního plně funkčního imunitního systému [6]. Strukturálně rozdílné anti-TNF α protilátky vykazují rozdílné procento placentárního transferu. Zatímco medián koncentrace IFX v pupečnickové a v krvi novorozence v době porodu dosahuje asi 160 % mediánu koncentrace v krvi matky a hladina ADA je asi 153 %, tak hladina certolizumabu se pohybuje v krvi novorozence a pupečnicku pod 4 % [5]. Všechny poznatky týkající se vztahu anti-TNF α protilátek v graviditě a jejich vlivu na plod jsou důležité v dalším managementu biologické terapie pacientek s idiopatickými střevními záněty.

Bezpečnost biologické léčby ISZ v graviditě

Většina léků včetně biologické terapie užívaná k léčbě ISZ v graviditě byla shledána bezpečnou a kompatibilní s graviditou i kojením. Všeobecně se jeví, že ukončení trvalé medikace, která je zavedena v rámci udržení remise ISZ, připraví možnost akutního vzplanutí nemoci, což je ve svém důsledku více rizikové pro vývoj gravidity a plod než vlastní medikace [1,2,6–9]. Proto je všeobecně doporučeno provést důkladný pohovor s pacientkou před koncepcí, aby nedošlo k nežádoucím změnám v zavedené léčbě jak samotnou nemocnou, tak jejím lékařem. Je nutné pacientku předem poučit, že každou změnu medikace, ač navrhovanou gynekologem či pediatry, je třeba nejdříve prodiskutovat s ošetřujícím gastroenterologem. Australská studie ověřovala znalosti pacientek s ISZ pomocí dotazníku Crohn's and Colitis Pregnancy Knowledge (CCPKnow) a zjistila, že nízké skóre CCPKnow je asociováno s malou adhezencí k terapii v graviditě a že pouze 1/3 nemocných považuje svoji léčbu bezpečnou pro nenarozené dítě [10]. Ukazuje se, že pacientka, která obdrží důkladné vysvětlení problému a má jasný léčebný plán před koncepcí, je více adherentní k zavedené terapii i v těhotenství a z toho vyplývá méně komplikací v graviditě [1].

Všechny anti-TNF α preparáty, jmenovitě infliximab, adalimumab, golimumab a certolizumab, jsou Administrací agenturou pro potraviny a léky Spojených států (US Food and Drug Administration – FDA) klasifikované v graviditě do kategorie B (tab. 1) a podle Evropské organizace pro ISZ (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) jako pravděpodobně bezpečné (tab. 2), což značí, že lék ve zvířecích studiích neprokázal riziko pro plod, ale nejsou adekvátní studie u lidí nebo že animální studie vykazaly nežádoucí účinek léku, ale adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen tento nežádoucí účinek nepotvrzují v 1. trimestru s možným předpokladem, že se neobjeví ani v dalším průběhu gravidity (tab. 1). Publikované evidence o bezpečnosti anti-TNF α v těhotenství se skládají zejména z kazuistických sdělení a kohortových studií, nicméně recentní rozsáhlá systematická metaanalýza zahrnující 58 publikací s celkovým počtem 472 pacientek léčených v těhotenství biologickou léčbou neprokázala asociaci mezi anti-TNF α preparáty aplikovanými v době gravidity a výskytem vrozených malformací plodu [11] ani zhoršení průběhu těhotenství [9,12,13]. Prospektivní registr PIANO (The Pregnancy of Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes), které do této doby čítá kolem 1 200 těhotných pacientek léčených různými biologickými léky bez nebo v kombinaci s imunosupresivou, hlásí 357 pacientek léčených biologickou terapií, navíc 109 nemocných s ISZ je na kombinované terapii jednoho z anti-TNF α preparátů s azatioprinem. Z biologické léčby užívá 264 gravidních žen s ISZ infliximab, 151 adalimumab a 67 na certolizumab.

Tab. 1. Biologická terapie ISZ a riziko v těhotenství – kategorizace léčiva dle FDA

léková skupina	FDA kategorie	komentář
anti-TNF α infliximab adalimumab certolizumab	B	není zaznamenán transfer placentou na plod během 1. trimestru může být bezpečně využito v terapii ISZ v prvních 2 trimestrech gravidity

Tab. 2. Biologická terapie ISZ a riziko v těhotenství – kategorizace léčiva dle ECCO

léčivo bezpečné	pravděpodobně bezpečné	kontraindikované
orální 5-ASA	infliximab	metotrexát
topické 5-ASA	adalimumab	talidomid
sulfasalazin	certolizumab	6-thioguanin
kortikosteroidy	cyklosporin	
azatioprine	takrolimus	
6-merkaptopurin	budesonid	
	metronidazol	
	ciprofloxacín	

Předběžná analýza ze září roku 2013 neukázala zvýšený výskyt vrozených malformací, není větší riziko závažných infekcí do 1 roku života, ani rozdíl v porodní výšce či hmotnosti novorozence ve vztahu k výše uvedené léčbě. Ve skupině pacientek léčených kombinací anti-TNF α s azatioprinem je vyšší riziko předčasného porodu ve srovnání s ženami, které nejsou léčené ani jedním z uvedených preparátů. Z hlediska subpopulace ISZ gravidní nemocné s Crohnovou nemocí nevykazují žádné nežádoucí okolnosti ve vztahu k léčbě v průběhu gravidity na rozdíl od žen s ulcerózní kolitidou, u kterých je zaznamenán vyšší výskyt předčasných porodů a nízké porodní hmotnosti novorozence. Zajímavým zjištěním je fakt, že nemocné s ulcerózní kolitidou mají tendenci mít vyšší procento aktivity nemoci než ženy s Crohnovou nemocí [14]. Databáze FDA sledující bezpečnost léků uvádí, že terapie anti-TNF α preparáty může být asociována s výskytem mnohočetných vrozených vad uváděných komplexně jako VACTERL syndrom (vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac abnormalities, tracheoesophagus fistula, esophageal atresia, renal abnormalities, limb abnormalities), jedná se o výskyt mnohočetných vrozených vad týkajících se různých orgánů. Nicméně aby se mohlo hovořit o VACTERL syndromu, musí se najednou objevit minimálně 3 z výše uvedených vrozených malformací, což nebylo nikdy prokázáno u novorozenců žen léčených v graviditě biologickou terapií [6,15].

Vedení biologické léčby v graviditě

Jak jsme již uváděli, plod je v děloze vystaven infliximabu (IFX) či adalimumabu (ADA) díky aktivnímu placentárnímu transferu, což může hrát roli ve vývoji jeho imunitního systému a potencovat zvýšené riziko infekce novorozence po porodu. Anti-TNF α preparáty přestupují placentu minimálně již od brzkého 2. a zejména ve 3. trimestru [3]. Existuje pozitivní korelace mezi vyšší hladinou léku v pupečnickové krvi s délkou gravidity vyjádřenou počtem gestačních týdnů v době poslední expozice, tedy jak dlouho před porodem byla aplikována poslední dávka IFX či ADA [7,16]. V době porodu dosahuje hladina IFX a ADA v pupečnickové krvi a novorozence přibližně 1,5krát vyšší hodnoty, než je zjištěna u matky, a lék je detekovatelný ještě v 6. měsíci věku novorozence [5,16]. Anti-TNF α produkty bez Fc komponenty umožňující aktivní transplacentární přestup, na rozdíl od toho jsou preparáty bez Fc fragmentu přeneseny placentou pasivně. Tyto preparáty, kterým je např. certolizumab, jsou zjištěné v pupečnickové a v krvi novorozence v nepatrném množství [5]. Na základě těchto znalostí se vedou debaty o optimálním načasování anti-TNF α terapie během gravidity. Je jasné, že certolizumab je možné aplikovat po celou dobu gravidity bez vlivu na plod, potažmo novorozence. Není zatím zcela evidentní, kdy ukončit ostatní anti-TNF α preparáty před porodem. Teoretické riziko vlivu léku na plod a novorozence musí převážet riziko imunizace matky, která by po vysazení remisi

udržující léčby mohla dospět do významného relapsu ISZ. Relaps, jak již víme, může ohrozit vývoj plodu více než samotná terapie [1,17]. Pokud je nemocná v dlouhodobé hluboké remisi ISZ, někteří autoři doporučují brzké vysazení biologické terapie již ve 20. gestačním týdnu těhotenství [18], v další studii se jako nejspolehlivější interval ukončení zdá být 22.–24. týden gravidity [7]. V ostatních případech je načasování poslední dávky anti-TNF α preparátu nutné tak, aby se mohla pacientka ihned po porodu bezpečně vrátit ke své zavedené terapii bez rizika nežádoucích reakcí. Ideální je ukončení aplikace infliximabu mezi 30.–32. gestačním týdnem a u adalimumabu, s ohledem na jeho kratší poločas, se pokračuje až do 36.–38. týdne gravidity. Změna terapie na certolizumab v průběhu těhotenství se nedoporučuje, pokud žena s ISZ v remisi užívá IFX či ADA, z důvodu placentárního přenosu anti-TNF α na plod [19]. Rozhodnutí o načasování ukončení biologické terapie v těhotenství musí být přísně individuální [2,6,9,20].

Novorozenec a biologická terapie matky v graviditě

Nízké riziko vrozených malformací dětí pacientek léčených biologickými léky již bylo prezentováno. Předběžná data z registru PIANO neukazují na vyšší výskyt závažných infekcí dětí v 1. roce života [12,13]. Dle výsledků jiných autorů neměla biologická léčba sice vliv na poruchy růstu či psychomotorický vývoj dětí, ale dosáhlo se relativně vysokého počtu infekcí a vyšší frekvence použití antibiotik u dětí matek na biologické terapii. Sami autoři spekulují, zda má toto zjištění statistickou významnost zejména vzhledem k nepřítomnosti kontrolní skupiny dětí matek s ISZ neléčených nebo matek bez ISZ [21]. Aplikace anti-TNF α preparáty v těhotenství žen s ISZ má však i praktické důsledky pro jejich dítě. Transfer anti-TNF α protilátek do fetální krve v posledním trimestru gravidity může znamenat pro novorozence během jeho prvních měsíců života potencionální riziko infekce a nežádoucí odpovědi na běžně zavedenou vakcinaci [1,9]. Smutnou přípomínkou tohoto faktu je úmrtí zdravého nekojeného novorozence, který byl kalmetizován BCG vakcínou ve 3. měsících života a krátce po té zemřel na těžkou sepsi z důvodu diseminované tuberkulózy. Jednalo se o dítě matky s ISZ léčené po celou dobu gravidity infliximabem [22]. Z tohoto důvodu a s ohledem na znalost vysokých hladin biologických léčiv v krvi novorozenců, byla stanovena jednoznačná doporučení v plánování běžného očkovacího kalendáře dětí narozených matkám s ISZ, které byly v průběhu gravidity léčeny jedním z anti-TNF α preparátů. Očkování vakcínami (rubeola, varicela zoster, rotavirus, poliomyelitida a BCG) musí být posunuto minimálně o 3 měsíce dle ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) doporučení [2,23]. Avšak v průběhu let a se znalostí dlouhodobého přetrvávání hladin anti-TNF α protilátek v krvi novorozenců, je navrženo odložení vakcinace živými vakcínami až po 6.–7. měsíci života novorozence, do doby,

kdy se již předpokládá adekvátní humorální imunitní odpověď [1,6,19,24]. Současná vakcinační strategie s neživými vakcínami není limitována a je možné je aplikovat podle zvyklostí [6,13].

Kojení a biologická léčba

IgA je predominantní imunoglobulin v mateřském mléce a sekrece anti-TNF α protilátek v mléce je velmi limitovaná. Všechny anti-TNF α preparáty, v našich podmínkách tedy infliximab a adalimumab, jsou zjišťovány v mateřském mléce opakovaně pod detekovatelnou hranicí, tedy v zanedbatelném množství. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky u dětí kojených matkami na této terapii. Avšak vzhledem k tomu, že se jedná o výsledky prací s malými soubory, musí být terapie kojící matky anti-TNF α preparáty pečlivě monitorována a pokud by bylo možné, je doporučováno měření protilátek v mléce a u novorozenců [2]. V posledních letech však žádné studie neprokázaly vztah mezi kojením a zvýšeným rizikem infekce, poukazují na bezpečnost kojení i v době terapie anti-TNF α preparáty [4,13].

Praktické shrnutí

- vysoká aktivita nemoci má nejvyšší negativní vliv na vývoj plodu a průběh gravidity
- většina léků užívaných v terapii ISZ je bezpečná v těhotenství a laktaci
- infliximab je možné ponechat v graviditě do konce 2. nebo do počátku 3. trimestru
- adalimumab může bezpečně pokračovat v aplikaci do 36.-38. týdne gravidity
- je možné aplikovat terapii anti-TNF α po celou dobu gravidity, pokud to vyžaduje aktivita idiopatického střevního zánětu
- jak v pupečnickové krvi, tak u novorozence jsou vysoké sérové hladiny IFX a ADA, proto by měl být upraven očkovací kalendář novorozence a aplikace živých vakcín by neměla být provedena do 6.–7. měsíce věku dítěte
- není doporučována změna biologického léčiva za jiné v průběhu gravidity z důvodu placentárního transferu

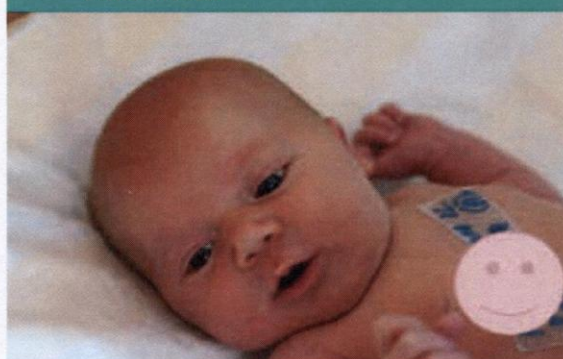
Závěr

Idiopatické střevní záněty postihují často mladé ženy v jejich reprodukčním věku. Pacientky s idiopatickými střevními záněty mají téměř stejnou šanci otěhotnět jako ženy zdravé. Ideální je dosažení klidového stadia ISZ před koncepcí a tuto remisi udržovat po celou dobu těhotenství s ohledem na redukci rizika spontánních abortů a předčasného porodu. Většina ISZ medikace je bezpečně podávána v průběhu gravidity a laktace. Biologická terapie je dobře tolerována, bez vedlejších účinků na průběh těhotenství a plod. Ukončení podávání anti-TNF α terapie v posledním trimestru je ve snaze o snížení hladiny IFX, potažmo ADA v krvi novorozence. Léčebné možnosti v posledních 2 dekádách významně pokročily, zejména na poli biologické

Obr. 1. Zdravý novorozenec, chlapec narozený pacientce s ISZ v graviditě léčené adalimumabem



Obr. 2. Zdravý novorozenec, dívka narozená pacientce s ISZ v graviditě léčené infliximabem



terapie. Pro gastroenterology a ostatní lékaře pečující o těhotné ženy s idiopatickými střevními záněty je důležité znát všechna data týkající se biologické terapie ISZ v průběhu gravidity, aby jejich následná doporučení vedla k úspěšnému průběhu těhotenství a narození zdravého dítěte (obr. 1 a 2). Je nutné, aby probíhaly další multicentrické prospektivní studie, jejichž výsledky by měly přinést gastroenterologům informace umožňující optimalizovat terapii těhotných pacientek s idiopatickými střevními záněty.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).

Literatura

1. Ng SW, Mahadevan U. My treatment approach to management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(3): 355–360.
2. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 493–510.

3. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(9): 1426–1438.
4. Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol* 2014; 20(13): 3495–3506.
5. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 286–292.
6. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012; 6(8): 811–823.
7. Bortlik M, Machkova N, Duricova D et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF-alpha therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(8): 951–958.
8. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(12): 1736–1750.
9. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(2): 214–223.
10. Selinger CP, Eaden J, Selby W et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis* 2013; 7(6): e206–e213.
11. Nielsen OH, Loftus jr. EV, Jess T. Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2013; 11: 174.
12. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(9): 1846–1854.
13. Yarur A, Kane SV. Update on pregnancy and breastfeeding in the era of biologics. *Dig Liver Dis* 2013; 45(10): 787–794.
14. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS. PIANO: A 1,000-Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women with IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. A special meeting review edition: Highlights in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Digestive Disease Week 2012 May 19–22, 2012, San Diego, California. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 8(8 Suppl 5): 1–24.
15. Koren G, Inoue M. Do tumor necrosis factor inhibitors cause malformations in humans. *J Rheumatol* 2009; 36(3): 465–466.
16. Zelinkova Z, Pierik MJ, Kuipers EJ et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(9): 1053–1058.
17. Ng SW, Mahadevan U. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(2): 161–173.
18. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 318–321.
19. Friedman S, Mc Elrath TF, Wolf JL. Management of fertility and pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a practical guide. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(13): 2937–2948.
20. Mahadevan U. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 2010; 94(1): 53–73.
21. Bortlik M, Duricova D, Machkova N et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(3): 495–501.
22. Cheent K, Nolan J, Shariq S et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 603–605.
23. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3(2): 47–91.
24. Rahier JF, Magro F, Abreu C et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8(6): 443–468.

MUDr. Jana Koželuhová

✉ kozeluhova@fnplzen.cz

Gastroenterologické a hepatologické oddělení

I. interní kliniky LF UK a FN Plzeň, PLZEŇ

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 2. 4. 2014