

TRUDNOĆA U BOLESNICE S REUMATOIDNIM ARTRITISOM LIJEČENE METOTREKSATOM I INFLIKSIMABOM

PREGNANT PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH METHOTREXATE AND INFLIXIMAB

Marija Bakula, Mislav Cerovec, Krešimir Rukavina, Nada Čikeš, Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Marija Bakula, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb, Kišpatićeva 12

tel. 01 2388 335

e-mail: marijaandrassy@gmail.com

Primljeno: 03. 06. 2015.

Prihvaćeno: 12. 10. 2015.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatoidni artritis – farmakoterapija; Metotreksat – terapijska primjena, neželjeni učinci; Antireumatici – terapijska primjena, neželjeni učinci; Infliksimab – terapijska primjena, neželjeni učinci; Biološki lijekovi – terapijska primjena, farmakokinetika, neželjeni učinci; Faktor nekroze tumora-alfa – antagonisti i inhibitori; Komplikacije trudnoće; Ishod trudnoće

SAŽETAK. Inhibitori faktora nekroze tumora-alfa već se dugu niz godina rabe u liječenju reumatoidnog artritisa. Prema potencijalnoj štetnosti u trudnoći spadaju u skupinu lijekova kategorije „B”. Testiranja na životinjama nisu dokazala njihovu štetnost u trudnoći, a testiranja na ljudima nisu provedena. Vrlo se često u kombinaciji s biološkom terapijom primjenjuju i lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, od kojih je metotreksat dokazano učinkovit u liječenju reumatoidnog artritisa. Ovaj antimetabolit spada u skupinu lijekova kategorije „X” s poznatim teratogenim djelovanjem. Incidencija upalnih reumatskih bolesti znatno je veća u žena te do danas postoje brojni prikazi bolesnica liječenih biološkom terapijom, često i kombiniranom s lijekovima koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti, za vrijeme začeća i trudnoće. Štetni utjecaj takve terapije tema je rasprave, često s oprečnim zaključcima. Prikazujemo slučaj bolesnice s reumatoidnim artritisom koja je neplanirano zanjela; trudnoća je otkrivena tek u 31. tjednu, a u tom je razdoblju kontinuirano liječena metotreksatom i infliksimabom, bez štetnih utjecaja na razvoj djeteta.

KEYWORDS: Arthritis, rheumatoid – drug therapy; Methotrexate – therapeutic use, adverse effects; Antirheumatic agents – therapeutic use, adverse effects; Infliximab – therapeutic use, adverse effects; Biological products – therapeutic use, pharmacokinetics, adverse effects; Tumor necrosis factor-alpha – antagonists and inhibitors; Pregnancy complications; Pregnancy outcome

ABSTRACT. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors have become an established therapeutic regimen for patients with rheumatoid arthritis. Regarding their harmful potential they are classified as category B medications. Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are often used in combination with biological therapy and treatment with methotrexate has shown good results. This antimetabolite is classified as a category X drug and its teratogenic effect is well known. The incidence of inflammatory rheumatic diseases is significantly higher in women. There are many reports on pregnant patients treated with biological therapy, often in combination with DMARDs. The effects of such a therapy on reproductive health is a theme of debate, with controversial views on the matter. We present a patient with rheumatoid arthritis whose pregnancy was discovered at 31 weeks of gestation. During that period she had been treated with methotrexate and infliximab, with no adverse effects.

Uvod

Biološka se terapija već dulje od desetljeća rabi u liječenju reumatoidnog artritisa (RA). Najčešće se daju inhibitori faktora nekroze tumora-alfa (engl. *Tumor Necrosis Factor inhibitors* – TNFi), obično u kombinaciji s lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease modifying antirheumatic drugs* – DMARDs); takva je terapija učinkovita u ranim fazama RA, kao i kod progresivne bolesti. Sigurnosni profil bioloških lijekova dobro je istražen.¹ No, informacije o sigurnosti njihove uporabe tijekom začeća, trudnoće i laktacije ograničene su na nekontrolirane prikaze bolesnica i nekoliko preglednih članaka. Podatci o stotinama trudnoća u pacijentica koje boluju od upalnog artritisa ili upalne bolesti crijeva upućuju na to da izloženost TNFi za vrijeme začeća i u prvom tromjesečju ne rezultira povećanim rizicima od neželjenih događaja.² Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) kategorizira TNFi kao lijek kategorije „B”, što znači da testiranja na životinjama nisu pokazala rizik za fetus, no ne postoje odgovarajuće i kontrolirane studije na trudnicama.

Metotreksat (MTX), antagonist folne kiseline, često je upotrebljavan lijek u reumatologiji, učinkovit u terapiji reumatoidnog artritisa i ostalih upalnih reumatskih bolesti. U trudnoći je kontraindiciran. Prema FDA-u kategoriziran je kao „X”, teratogeni lijek, a u višim dozama može se rabiti u ginekologiji kao abortivno sredstvo u slučaju izvanmaterničnih trudnoća. Većina podataka o štetnosti MTX-a dolazi iz testiranja na životinjama, no postoje i izvještaji o primjeni MTX-a za vrijeme trudnoće u žena, s oprečnim rezultatima o njegovoj štetnosti.³

Iz etičkih razloga randomizirane studije o utjecaju biološke terapije na trudnoću ne mogu se provoditi na ljudima. Ipak, neizbježna je činjenica da će neke bolesnice neplanirano zanijeti tijekom uzimanja biološke terapije, kao i terapije lijekovima koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti. U ovom radu opisujemo takav slučaj pacijentice s reumatoidnim artritismom, koja je uz terapiju TNFi, infliksimabom (IFX) i MTX-om uredno iznijela neplaniranu trudnoću.

Prikaz bolesnice

Bolesnici (rođenoj 1974. g.) postavljena je u dobi od 23 godine dijagnoza seronegativnog erozivnog artritisa uz sumnju na preboljeli virusni hepatitis C, ali i trajno uredne nalaze vrijednosti transaminaza. Liječenje je započeto sulfasalazinom i niskim dozama glukokortikoida uz dobar učinak. Do 2001. g. bolesnica je bila u neredovitim kontrolama, a artritis je uz navedenu terapiju bio u remisiji. Od 2001. do 2009. godine nije bila na kontrolama u Zavodu. U tom je razdoblju dijagnostificirana ovisnost o intravenskim opijatima te je liječena u zatvorenoj zajednici uz supstitucijsku terapiju metadonom. U razdoblju bez kontrola samoinicijativno je prekinula liječenje artritisa. Bolesnica je bila u dobrom općem stanju, bez bolnih i otečenih zglobova, uz mirne upalne parametre (DAS28-CRP: 2,53), no nađena je znatna radiološka pro-

gresija artritisa, s pozitivnim nalazima reumatoidnog faktora (RF) i anticitrulinirajućih proteina (anti-CCP) te je postavljena definitivna dijagnoza reumatoidnog artritisa (RA). Godine 2009. potvrđena je dijagnoza hepatitisa C, zbog čega je liječena pegiliranim interferonom i ribavirinom, uz dobar učinak i remisiju virusnog hepatitisa. Zbog jasne, prije utvrđene radiološke progresije bolesti u listopadu 2010. godine započeto je liječenje MTX-om u dozi od 15 mg na tjedan i metilprednizolonom. Uz navedenu terapiju bolest je bila u remisiji oko godine dana, nakon čega se bolesničinu stanje pogoršalo (DAS28-CRP: 6,86). Zbog klinički trajno aktivne bolesti te zbog radiološke progresije u studenom 2011. g. postavljena je indikacija za primjenu biološke terapije te je u veljači 2012. g. započeto s primjenom lijeka IFX-a, u dozi od 3 mg/kg tjelesne mase, uz nastavak primjene MTX-a (15 mg na tjedan) i metilprednizolona. Nakon treće aplikacije lijeka došlo je do jasnoga kliničkog poboljšanja (DAS28-CRP: 2,84) pa su se ciklusi provodili u standardnim razdobljima od svakih 8 tjedana. Naglašavamo da je tijekom cijelog razdoblja liječenja bolesnica navodila redovite menstrualne cikluse. Prilikom kliničkog pregleda u veljači 2013. godine, prije 9. primjene lijeka, pregledom trbuha postavljena je sumnja na trudnoću. Hitnim ginekološkim pregledom u Klinici za ženske bolesti i porode potvrdio se poodmakli graviditet (31. tjedan trudnoće), nakon čega je odmah prekinuta primjena MTX-a i IFX-a uz nastavak liječenja prednizonom i analgeticima. U sklopu ginekološke obrade učinjen je ultrazvučni pregled kojim nisu nađene malformacije fetusa. Početkom travnja 2013. g. bolesnica je u 36. tjednu trudnoće prirodno rodila zdravo muško dijete. U daljnjim kontrolama kod pedijatra dijete se normalno razvija, bez komplikacija. Krajem svibnja 2013. g. došlo je do pogoršanja aktivnosti bolesti, s bolima u gotovo svim perifernim zglobovima, jutarnjom zakočenosti i povišenim upalnim parametrima (DAS28-CRP: 3,98). Zbog toga, a uz prethodno dobar odgovor na liječenje, u bolesnice je, nakon ablaktacije, nastavljena primjena IFX-a, MTX-a i metilprednizolona. Bolesnica redovito prima navedenu terapiju te se za sada prati dobar klinički odgovor uz nisku aktivnost bolesti (DAS28-CRP: 2,95).

Rasprava

Uporaba lijekova za vrijeme začeća i u trudnoći svakodnevni je problem bolesnicama i liječnicima. Od početka njezine primjene biološka se terapija pokazala visoko učinkovitom u liječenju autoimunskih upalnih bolesti, posebice u reumatologiji i gastroenterologiji. S obzirom na visoku incidenciju tih bolesti u žena generativne dobi, iznimno je važno izabrati prikladnu terapiju koja neće naštetiti reproduktivnom zdravlju. Za sada ni FDA ni Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency* – EMA) nisu proglasile nijedan biološki lijek sigurnim u vrijeme trudnoće i laktacije^{4,5} te proizvođači bioloških lijekova preporučuju izbjegavanje takve terapije u navedenom razdoblju.^{6,7}

Ipak, sve je više dokaza o sigurnosti primjene biološke terapije tijekom trudnoće. Poznati su mehanizmi prolaska kroz placentu i poluživot pojedinih TNFi te se preporuke o njihovoj primjeni trebaju individualizirati. Postoje mnogi izvještaji, kao i pregledi literature o slučajevima kada su trudnice, katkad i tijekom cijele trudnoće, primale i biološku terapiju i terapiju lijekovima koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti.^{3,4,7-10,20} Svakako je potrebno naglasiti da ishod trudnoće ovisi o više čimbenika: o samoj trudnici, osnovnoj bolesti i aktivnosti bolesti u vrijeme trudnoće te o prisutnosti komorbiditeta.^{10,11} Tako je, kada je riječ o reumatoidnom artritisu, opisan veći rizik od malformacija i prijevremenog porođaja u usporedbi sa ženama iz opće populacije.¹¹ Skupina stručnjaka koja se bavi teratologijom u SAD-u i Kanadi (engl. *Organization of Teratology Information Specialists – OTIS*) u prospektivnoj studiji prati trudnice na terapiji TNFi. Jednu kontrolnu skupinu čine trudnice oboljele od RA koje nisu na biološkoj terapiji, a u drugoj su kontrolnoj skupini zdrave trudnice. Prema dosadašnjim rezultatima, učestalost malformacija ne razlikuje se u skupini oboljelih i zdravoj populaciji, dok su prijevremeni porođaj i niska porođajna masa učestaliji u skupini oboljelih, nezvano uz to koju terapiju uzimaju.^{12,13} S druge strane, u dostupnoj literaturi objavljena je studija koja povezuje TNFi s kongenitalnim anomalijama iz spektra VACTERL (engl. kratica za anomalije kralježnice (*Vertebral*), atreziju anusa, srčane (*Cardiac*) defekte, Traheozofagealnu fistulu i/ili Ezofagealnu atreziju, bubrezne (*Renal*) anomalije i defekte udova (*Limb*)).¹⁴ Studija se temelji na podacima FDA o neželjenim događajima, no nije poznat ukupan broj trudnica na terapiji TNFi, a u literaturi su objavljene samo trudnoće s neželjenim ishodima.⁴ Opisano je 41 dijete sa 61 kongenitalnom anomalijom (najčešća anomalija bila je srčani defekt), a kao najvjerojatnije teratogeno sredstvo navodi se TNFi. Dvadeset dvije trudnice liječene su etanerceptom (ETN), a 19 trudnica IFX-om. U drugim studijama nije dokazana povezanost malformacija s navedenom terapijom.

Struktura molekula koje sadržavaju humani imunoglobulin G1 omogućava prolazak malog broja tih molekula kroz placentu u prvom tromjesečju trudnoće.¹⁵ IFX, adalimumab (ADA) i golimumab (GOL) jesu IgG1-monoklonska protutijela koja lako prolaze kroz placentu. Prolazak kroz placentarnu barijeru u prvom tromjesečju ograničava citotrofoblast, no od 14. tjedna na trofoblastima se počinju stvarati Fc-receptori te se s napredovanjem trudnoće povećava aktivni transport IgG-podskupine.¹⁶ Zbog toga se postavlja pitanje sigurnosti bioloških lijekova u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. Studije su pokazale oprečne rezultate o serumskoj razini IFX-a u izložene novorođenčadi, od negativnih rezultata¹⁷ do tri puta viših koncentracija lijeka u krvi iz pupkove majki koje su primale terapiju do 26. tjedna i detektabilnih koncentracija lijeka tijekom prvih 6 mjeseci života.^{16,18,19} ADA ima nešto kraći poluživot od IFX-a i prolazi kroz placentarnu barijeru, a njegova je koncentracija u novorođenčeta viša nego u majke.²⁰ Prema studijama koje opisuju trudnoće u žena oboljelih od upalnih bolesti crijeva, sugerira se prekinuti davanje ADA u

drugom tromjesečju trudnoće, odnosno 6 – 8 tjedana prije termina porođaja.¹⁶ ETN ima kratak poluživot i veže se s manjim afinitetom na placentarni Fc-receptor pa su njegove koncentracije mnogo niže u novorođenčeta nego u majke (1:30 – 1:14). Stručnjaci preporučuju prekid terapije navedenim lijekom do 32. tjedna gestacije.² Abatacept (ABA) također ima modificiranu Fc-regiju IgG1. U studijama na životinjama koncentracija lijeka u fetalnoj krvi je 1,2 – 2,4 puta niža od majčine.¹⁶

Prema novijim istraživanjima, lijek koji bi se bez većih opasnosti mogao primjenjivati u trudnica jest certolizumab pegol (CZP).²¹⁻²³ CZP je jedini pegilirani TNF-inhibitor, nema Fc-fragment, već ima monovalentni Fab-fragment.²¹ Farmakodinamske studije pokazale su da se CZP veže za TNF-molekulu s većim afinitetom od ADA i IFX-a. Uz to, zbog svoje drugačije strukture sporo prolazi kroz placentu, najvjerojatnije pasivnom difuzijom, pa su koncentracije lijeka u krvi pupkove niske.^{20,23} Iz navedenoga proizlazi da bi bolesnice tijekom cijele trudnoće bez rizika od znatnoga placentarnog prijenosa mogle primati CZP. Razina CZP-a u novorođenčeta je niska, a u majčinu mlijeku lijek se ne detektira, zbog čega nema ni opasnosti od cijepljenja novorođenčadi živim cjepivima.

Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene GOL-a, kao ni antagonista receptora interleukina 1 (anakinre) ili inhibitora interleukina 6 (tocilizumaba) u trudnoći.

MTX je antagonist folne kiseline koji interferira s produkcijom purina. U pacijenata koji boluju od RA i na terapiji su MTX-om poluvrijeme eliminacije lijeka traje od 3 do 10 sati, no u bubrezima i jetri zadržava se od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci.^{3,24} Zbog toga se i ženama i muškarcima preporučuje kontracepcija tijekom uzimanja MTX-a i 6 mjeseci nakon prestanka terapije.^{25,26} Kao što je već navedeno, studije na životinjama pokazale su embrionalnu toksičnost, poznate su abortivne karakteristike lijeka, a postoje i prikazi bolesnica koji opisuju nepovoljne ishode trudnoće prilikom primjene MTX-a. Godine 2009. objavljen je pregledni rad grupe španjolskih autora o utjecaju MTX-a na reproduktivno zdravlje u pacijenata oboljelih od RA.³ U rezultatima se navode česti elektivni pobačaji (18%) u žena koje su uzimale MTX tijekom začeća te se raspravlja o utjecaju same bolesti na ishod trudnoće. Prema navodima autora, 12 – 15% trudnoća u općoj populaciji završi spontanom pobačajem prije 20. tjedna, dok je u studiji udio spontanih pobačaja u žena na terapiji MTX-om bio 23%. Također, uspoređujući kongenitalne malformacije u općoj populaciji s novorođenčadi majki na terapiji MTX-om, udjeli se ne razlikuju: 3 – 5% prema 5%. Svakako treba uzeti u obzir činjenicu da se terapija MTX-om prekida odmah nakon ustanovljavanja trudnoće. Za sada nema točnih smjernica o tome treba li se trudnoća započeta uz MTX završiti ili samo promptno ukinuti terapiju, a trudnoću pažljivo monitorirati.

Konačno, u Velikoj je Britaniji provedena i prospektivna studija gdje su uspoređeni ishodi trudnoće u bolesnica s RA koje su liječene biološkim lijekovima (s DMARD-om ili bez njega) u vrijeme začeća, prije začeća i onih koje nisu na biološkoj terapiji.¹⁰ Prema rezultatima, terapija TNFi u vrijeme začeća može se povezati s povi-

šenim rizikom od spontanog pobačaja, no ne može se isključiti ni utjecaj osnovne bolesti. Taj se podatak objašnjava činjenicom da će žene koje imaju najaktivniju bolest najčešće u vrijeme začeća biti na terapiji biološkim lijekom uz DMARD te se teško može razlučiti utjecaj tih dvaju čimbenika. Iako nema čvrstih dokaza za učestaliju pojavu malformacija u djece tih majki, i dalje se preporučuje izbjegavanje biološke terapije u trudnoći.

U našem se slučaju radilo o neplaniranoj trudnoći, a pacijentica je prije začeća i do trećeg tromjesečja bila na kontinuiranoj terapiji IFX-om i MTX-om. Stjecajem okolnosti (pacijentica je pregledavana svaka 2 mjeseca te je tvrdila da ima redovit menstrualni ciklus), trudnoća je otkrivena u podmaklom razdoblju. Nakon obavljenog opstetričkog pregleda kojim je utvrđen uredan razvoj djeteta nije bilo razloga za prekid trudnoće. Trudnoća je protekla uredno i tjedan dana prije termina rođeno je zdravo dijete, koje se nakon rođenja normalno razvija. O problematici biološke terapije u trudnoći koje boluju od reumatskih bolesti već smo pisali^{7,8,9} te se, kao i u ovom slučaju, naši podatci slažu s većinom do sada objavljene literature o relativnoj sigurnosti primjene TNFi u trudnoći. Također, prema dosadašnjim saznanjima, ako je bolesnica neplanirano zanjela tijekom primjene MTX-a u niskim dozama, kakve se rabe u reumatologiji, prekid trudnoće nije nuždan, već se racionalnim čini ukidanje lijeka i intenzivnije praćenje takve trudnice. S obzirom na sve navedeno te na stalni napredak u razvoju terapijskih mogućnosti u žena s reumatskim bolestima, naglašava se važnost planiranja trudnoće i edukacija bolesnica. U obzir se moraju uzeti i očuvanje reproduktivnog zdravlja i dinamika bolesti te njezin potencijalni tijek u vrijeme trudnoće. Najbolje vrijeme za trudnoću svakako je vrijeme remisije bolesti, jer aktivnost bolesti izravno utječe na njezin ishod. Ipak, ako bolesnica neplanirano zatrudni za vrijeme liječenja kontraindiciranim lijekovima, važno je upozoriti na sve potencijalne rizike za dijete i majku te odluku o nastavku trudnoće donijeti u dogovoru s trudnicom.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

LITERATURA

1. Statkute L, Ruderman EM. Novel TNF antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(1):105–15.
2. Hyrich KL, Verstappen SMM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1377–85.
3. Martínez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:678–84.
4. Bogas M, Leandro MJ. Biologic Therapy and Pregnancy. A Systematic Literature Review. *Acta Reumatologica Portuguesa*. 2011;36(3):219–32.
5. US Food and Drug Administration [Internet]. United States FDA pharmaceutical pregnancy categories; 2014. Datum pristupa: 27. 7. 2014. Dostupno na: <http://depts.washington.edu/druginfo/Formulary/Pregnancy.pdf>.
6. Medication Guide Remicade [Internet]; 2014. Datum pristupa: 27. 7. 2014. Dostupno na: <http://www.remicade.com/shared/product/remicade/medication-guide.pdf>.
7. Anić B, Čikeš N. Primjena lijekova u trudnica s upalnim reumatskim bolestima. *Reumatizam*. 2006;53:55–8.
8. Sentić M, Barešić M, Anić B i sur. Trudnoća u bolesnica koje primaju biološki lijek zbog upalne reumatske bolesti. *Liječ Vjesn*. 2010;132:317–18.
9. Cerovec M, Rukavina K, Anić B. Trudnoća u bolesnice s reumatoidnim artritisom liječene metotreksatom i infliksimabom – prikaz bolesnice. *Reumatizam*. 2013;60:117.
10. Verstappen SMM, King Y, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):823–6.
11. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen L i sur. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med*. 2010;268:329–37.
12. Chambers CD, Johnson DL, Jones KL. Pregnancy outcome in women exposed to anti-TNF medications: the OTIS Rheumatoid Arthritis in Pregnancy Study. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:479.
13. Pregnancy studies Conducted By The Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). Rheumatoid arthritis Study [Internet]; 2014. Datum pristupa: 27. 7. 2014. Dostupno na: <http://www.pregnancystudies.org/ongoing-pregnancy-studies/autoimmune-studies/rheumatoid-arthritis/>.
14. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A Safety Assessment of TNF antagonists during pregnancy: A review of the FDA database. *J Rheumatol*. 2009;36:635–41.
15. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003;21:3365–9.
16. Ching Soh M, Nelson-Piercy C. High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology*. 2015;54(4):572–87.
17. Kane S, Ford J, Cohen R i sur. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:613–16.
18. Vasilias EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1255–8.
19. Mahadevan U, Terdiman JP, Church J. Infliximab levels in infants born to women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;132(1):A144.
20. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M i sur. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(3):256–92.
21. Pasut G. Pegylation of biological molecules and potential benefits: pharmacological properties of certolizumab pegol. *BioDrugs*. 2014;28(1):15–23.
22. Fechtenbaum M, Yusof MY, Emery P. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: current update. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14(6):841–50.
23. Ferrante M, Vermiere S, Rutgeerts PJ. Drug safety evaluation of certolizumab pegol. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;13(2):255–66.
24. Bannwarth B, Pehourcq F, Schaeffer T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30:194–210.
25. Metoject 50 mg/ml solution for injection [Internet]. Datum pristupa: 27. 7. 2014. Dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22145>.
26. Methotrexate 2.5 mg tablets [Internet]. Datum pristupa: 27. 7. 2014. Dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22954/SPC>.