

Gebruik van Immunosuppressiva en anti-inflammatoire middelen

Aandachtspunten zwangerschap en postnatale periode

Prednison

Prednison is een glucocorticoïd en wordt toegepast bij onder andere reumatologische aandoeningen, longaandoeningen, inflammatoire darmziekten en na orgaantransplantatie.

- Zwangerschap: glucocorticoïden worden grotendeels geïnactiveerd in de placenta door het enzym 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2. De mate van inactivatie is afhankelijk van het type glucocorticoïd. Voor prednison en hydrocortison is de inactivatie het hoogst, waardoor foetale serumconcentraties slechts 10% van de maternale concentratie bedragen. Mogelijk kunnen deze enzymen verzadigd raken, waardoor bij langdurig gebruik van hoge doseringen de foetale concentratie op kan lopen. Tot op heden zijn er geen duidelijke aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij gebruik van prednison tijdens de zwangerschap. Mogelijk is er een licht verhoogd risico op orofaciale sluitingsdefecten, maar hier zijn de studies niet eenduidig over. Wel wordt chronisch gebruik van hoge dosering (>10 mg per dag) geassocieerd met een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging. Bij deze hoge dosering is er dan ook een indicatie voor geavanceerde echoscopisch onderzoek (GEO).
- Neonatale periode: Gebruik van prednison gedurende de zwangerschap kan leiden tot onderdrukking van de bijnierschors met als gevolg hypoglykemie. Om deze reden wordt geadviseerd om bij gebruik van ≥ 10 mg per dag ≥ 1 week voorafgaand aan de bevalling het kind op te nemen op de kraamafdeling voor glucosecontroles gedurende de eerste 24 uur. Er zijn enkele case-reports gepubliceerd over het voorkomen van foetale bijnierschorsinsufficiëntie na chronisch matернаal prednison gebruik in het derde trimester. Kenmerken hiervan zijn hypoglykemie, hypotensie en hyponatriëmie. Deze complicatie is zeer zeldzaam, waardoor observatie en screening van bijvoorbeeld cortisolwaarden niet zinvol lijkt, maar men dient hier wel alert op te zijn.
- Borstvoeding: Er is geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding. Prednison gaat in enige mate over in de moedermelk (5-25% van de maternale dosis). Bij chronisch gebruik kan overwogen worden om na inname 3-4 uur te wachten met het geven van borstvoeding (piekwaarde wordt bereikt 2 uur na inname).

Samenvatting actiepunten:

1. Bij chronisch ≥ 10 mg per dag is er een indicatie voor een GEO
2. Bij gebruik ≥ 10 mg per dag ≥ 1 week voorafgaand aan de geboorte: opname kraamafdeling voor observatielijst en glucose controles gedurende 24 uur.

Azathioprine (Imuran)

Azathioprine is een purine-antagonist en wordt onder andere gebruikt bij patiënten na orgaantransplantatie en bij inflammatoire darmziekten.

- Zwangerschap: Azathioprine passeert gemakkelijk de placenta, waardoor foetale serumconcentraties 64-93% van de maternale concentratie bedragen. Het actieve metaboliet van azathioprine passeert slechts in geringe mate de placenta. Daarnaast is de foetus, door het ontbreken van het benodigde leverenzym, nog niet in staat azathioprine om te zetten in zijn actieve metaboliet. Hierdoor zijn foetale concentraties van de actieve metabolieten slechts 1-2% van de maternale concentratie. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Mogelijk is gebruik geassocieerd met intra-uteriene groeivertraging en vroeggeboorte.
- Neonatale periode: Gebruik van azathioprine gedurende de zwangerschap kan zorgen voor onderdrukking van de hematopoëse van de foetus, wat kan leiden tot neutropenie, trombocytopenie en milde anemie. Maternale leukopenie in het derde trimester wordt beschouwd als voorspellende risicofactor hiervoor. Op basis hiervan wordt geadviseerd om tijdens het derde trimester het bloedbeeld van moeder te bepalen en indien nodig de dosering te verlagen. Daarnaast kan overwogen worden om bij geboorte het bloedbeeld van de neonat te controleren.
- Borstvoeding: Er is geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding. Azathioprine gaat in geringe hoeveelheden over in de moedermelk (0,1% van de maternale dosis). Er zijn geen aanwijzingen voor nadelige effecten op de zuigeling, het immuunsysteem en het bloedbeeld. Eventueel kan geadviseerd worden om na inname van azathioprine 4-6 uur te wachten met het geven van borstvoeding. Op deze manier kan de hoeveelheid die het kind binnenkrijgt geminimaliseerd worden.

Samenvatting actiepunten:

1. Screenen op IUGR
2. Bepaling bloedbeeld bij moeder in derde trimester. Indien nodig dosering verlagen.
3. Bij geboorte: navelstrengbloed voor controle bloedbeeld. Ongeacht uitkomst, geen indicatie voor opname.
4. Indien neutropenie is vastgesteld ouders instrueren bij koorts direct contact op te nemen met huisarts en/of kinderarts (beschouwen als immuun gecompromitteerd, memo in kind dossier aanmaken).
5. Wekelijks vervolgen bloedbeeld tot normalisering. Dit wordt snel verwacht gezien de korte halfwaardetijd. Indien normalisering heeft plaatsgevonden weer beschouwen als immuun competent.

Hydroxychloroquine (Plaquenil)

Hydroxychloroquine is een antimalariamiddel en wordt als chronische behandeling gebruikt bij patiënten met o.a. reumatoïde artritis en SLE. Er is vooral ervaring met kortdurend gebruik van hydroxychloroquine als malariaprofylaxe.

- Zwangerschap: passeert de placenta middels passief transport. De concentraties in foetaal en matернаal bloed zijn vergelijkbaar. Er zijn vooral veel studies gedaan naar tijdelijke gebruik van hydroxychloroquine als malariaprofylaxe (400 mg 1x per week). Uit deze studies blijkt dat er geen verhoogde kans is op aangeboren afwijkingen. De risico's van chronisch gebruik (≥ 400 mg per dag) zijn minder goed onderzocht, maar tonen tot op heden ook geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Mogelijk is er wel een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging en prematuriteit.
- Neonatale periode: geen aandachtspunten.
- Borstvoeding: Er is geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding. Hydroxychloroquine gaat in kleine hoeveelheden over in moedermelk (0.35 % van maternale dosis). Wel heeft het een lange halfwaardetijd van circa 50 dagen, waardoor stapeling in de foetus zou kunnen optreden. Er zijn geen schadelijke effecten op de zuigeling gedocumenteerd.

Samenvatting actiepunten:

1. Screenen op IUGR

Ciclosporine (Neoral)

Ciclosporine is een calcineurineremmer en wordt met name gebruikt bij patiënten met reumatoïde artritis, uveïtis of na orgaantransplantatie.

- Zwangerschap: passeert de placenta middels passief transport, waardoor de foetus wordt blootgesteld aan 10-50% van de maternale concentratie. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Mogelijk is gebruik geassocieerd met intra-uteriene groeivertraging.
- Neonatale periode: Blootstelling aan ciclosporine lijkt geen significant effect te hebben op het immuunsysteem van het kind.
- Borstvoeding: Er is geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding. Ciclosporine gaat in kleine hoeveelheden over in moedermelk. Er zijn geen aanwijzingen voor nadelige effecten op de zuigeling, het immuunsysteem en het bloedbeeld.

Samenvatting actiepunten:

1. Screenen op IUGR

Mesalazine

Mesalazine is een aminosalicylaat en wordt gebruikt bij inflammatoire darmziekten met name bij colitis ulcerosa wegens de lokale anti-inflammatoire werking.

- Zwangerschap: Mesalazine wordt beperkt opgenomen in het maag-darmkanaal van de moeder (circa 30%). Hierdoor zijn maternale concentraties laag. Mesalazine passeert de placenta middels diffusie, waardoor de foetale concentraties vergelijkbaar zijn met de maternale concentraties. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.
- Neonatale periode: geen aandachtspunten
- Borstvoeding: Er is geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding. Mesalazine gaat in kleine hoeveelheden over in de borstvoeding en wordt over het algemeen goed verdragen. Er zijn enkele

casussen beschreven over het ontstaan van diarree bij de zuigeling. Er zijn geen schadelijke effecten beschreven.

Samenvatting actiepunten:

1. Geen

Sulfasalazine

Sulfasalazine is een aminosalicylaat en wordt gebruikt bij inflammatoire darmziekten en bij reumatoïde artritis. Het wordt in de darm omgezet in sulfapyridine en mesalazine. Mesalazine wordt slechts gedeeltelijk door de darm opgenomen (circa 30%). Sulfapyridine wordt echter volledig geresorbeerd. Sulfasalazine wordt ook gedeeltelijk opgenomen (circa 30%)

- Zwangerschap: Sulfasalazine en het metaboliet sulfapyridine passeren gemakkelijk de placenta middels diffusie, waardoor maternale en foetale concentraties vergelijkbaar zijn. Sulfasalazine en sulfapyridine binden in het bloed met hoge affiniteit aan albumine. Hierdoor zou de bindingscapaciteit voor bilirubine verminderd kunnen zijn. Door de lage concentraties sulfasalazine en sulfapyridine in het foetale plasma is dit echter niet klinisch relevant: het risico op kernicterus is niet verhoogd. Daarnaast is sulfasalazine een foliumzuurantagonist, waardoor er een strikte indicatie is voor foliumzuursuppletie in het eerste trimester.
- Neonatale periode: geen aandachtspunten
- Borstvoeding: Er is geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding. Sulfasalazine zelf gaat nauwelijks over in de moedermelk, maar het metaboliet sulfapyridine wel (30-60% van maternale concentratie). Wegens de sterke binding aan albumine, wordt geadviseerd borstvoeding te onderbreken/vermijden bij kinderen met hyperbilirubinemie en 6-fosfaat-dehydrogenase deficiëntie. De aanwezigheid van sulfasalazine/sulfapyridine in de moedermelk wordt door de meeste zuigelingen goed verdragen. Er zijn enkele gevallen beschreven van het ontstaan van (bloederige) diarree bij de zuigeling, wat verdween na het stoppen van de borstvoeding.

Samenvatting actiepunten:

1. Strikte indicatie voor het gebruik van foliumzuur in het eerste trimester
2. Onderbreken borstvoeding bij hyperbilirubinemie

Infliximab (Remicade)

Infliximab is een TNF-alfa remmer: het is een monoklonaal antilichaam dat bindt aan TNF-alfa. Het wordt onder andere gebruikt bij patiënten met reumatoïde artritis en inflammatoire darmziekten.

- Zwangerschap: passeert de placenta via actief transport. Overdracht begint vanaf 12-17 weken en is het hoogst in het derde trimester. Door de combinatie van actief transport en een lange halfwaardetijd (8-10 dagen) kunnen de infliximabspiegels in het plasma van de foetus in het derde trimester hoger zijn dan in het maternale plasma. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Mogelijk is gebruik geassocieerd met intra-uteriene groeivertraging en vroeggeboorte.
- Neonatale periode: bij geboorte kunnen de spiegels infliximab bij het kind hoger zijn dan bij moeder. Uit verschillende studies blijkt dat de concentratie infliximab in het plasma van het kind van varieert van 83-400% ten opzichte van de maternale concentratie. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de halfwaardetijd bij pasgeborene langer is, waardoor het tot 12 maanden kan duren voordat infliximab uit het bloed verdwenen is. De twee belangrijkste aandachtspunten zijn:
 - o Neutropenie: Bij pasgeborene zijn er enkele gevallen van matig tot ernstige neutropenie gerapporteerd. Het is een zeldzame bijwerking en kan zich tot enkele weken na de geboorte ontwikkelen. Er wordt geadviseerd om bij geboorte het bloedbeeld te bepalen en zolang infliximabspiegels detecteerbaar zijn, bij koorts en infectie laagdrempelig contact op te nemen met een arts.
 - o Vaccinatiebeleid: Mogelijk is er een verminderde respons op vaccinatie. Daarnaast is er case report gepubliceerd over het overlijden van een zuigeling na BCG-vaccinatie op de leeftijd van 3 maanden. Volgens het RIVM protocol 'Vaccinaties bij kinderen van moeder die infliximab gebruikt hebben tijdens de zwangerschap' wordt het volgende geadviseerd:
 - Geen levend-verzwakte vaccins binnen de eerste 6 levensmaanden en zo lang infliximab in het bloed detecteerbaar is. Ook huisgenoten mogen geen levend-

verzwakte vaccins krijgen. Dit geldt onder andere voor: BCG-, BMR-, varicella-, rotavirus-, intranasaal influenza- en oraal poliovaccin.

- Niet levende vaccins kunnen volgens schema worden toegediend. Het effect van infliximab op het immuunsysteem van de pasgeborene is nog grotendeels onbekend, daarom worden titerbepalingen van antistoffen na vaccinatie aanbevolen volgens onderstaand schema:

Leeftijd	Contact	Labafname
6-12 wkn	Poliäfspraak + labafname	VBB+diff, lymfocytensubsets, IgG, IgA, IgM, Bloedspiegel infliximab
6-9 wkn	DKTP-Hib-HepB+Pneu volgens RVP	
3 mnd	DKTP-Hib-HepB volgens RVP	
4 mnd	DKTP Hib-HepB+Pneu volgens RVP	
5-6 mnd (1 maand na 3 ^e vaccinatie)	Poliäfspraak + labafname Interpretatie vaccinatietiters en terugkoppeling aan JGZ of extra vaccinatie nodig is	VBB+diff, lymfocytensubsets, IgG, IgA en IgM, indien eerder aantoonbaar bloedspiegel infliximab, titerbepaling van kinkhoest (PT, FHA, Peractin, Fimbriae), Hib, pneumokokken
6-7 mnd <i>op indicatie</i>	<i>Indien vaccinatietiters te laag: EXTRA vaccinatie DKTP-Hib-HepB + Pneu</i>	
11 mnd (of 6 mnd na extra vaccinatie)	DKTP-Hib-HepB + Pneu volgens RVP	
12-13 mnd	Poliäfspraak + labafname	VBB, lymfocytensubsets, IgG, IgA, IgM, indien eerder aantoonbaar bloedspiegel infliximab, indien eerder lage titers kinkhoest, Hib en/of pneumokokken opnieuw bepalen.
14 mnd	Indien bloedspiegel infliximab neg: MenC + BMR	

- Borstvoeding: Er is geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding. Infliximab wordt niet tot nauwelijks teruggevonden in moedermelk en wordt bij orale inname afgebroken in de darmen.

Samenvatting actiepunten:

1. Screenen op IUGR
2. Bepaling bloedbeeld bij moeder in derde trimester. Leukopenie is voorspeller voor neonatale immuun suppressie. Zo nodig dosering aanpassen. Liefst laatste gift rond AD 32 weken geven om kans op neonatale problemen te verkleinen.
3. Bij geboorte: navelstrengbloed voor controle bloedbeeld. Ongeacht uitkomst, geen indicatie voor opname.
4. Ouders instrueren bij koorts direct contact op te nemen met huisarts en/of kinderarts (beschouwen als immuun gecompromitteerd, memo bij kind dossier aanmaken).
5. Indicatie policontroles + lab volgens schema RIVM protocol
6. Afhankelijk van vaccinatierespons en infliximab-spiegel aangepast vaccinatiebeleid volgens RIVM protocol

Adalimumab (Humira)

Adalimumab is een TNF-alfa remmer: het is een monoklonaal antilichaam dat bindt aan TNF-alfa. Het wordt onder andere gebruikt bij patiënten met reumatoïde artritis en inflammatoire darmziekten.

- Zwangerschap: adalimumab passeert de placenta via actief transport vanaf het tweede trimester. De passage is het hoogst in het derde trimester. Door de combinatie van actief transport en een lange halfwaardetijd (16-20 dagen) kunnen de adalimumab-spiegels in het plasma van de foetus in het derde trimester hoger zijn dan in het maternale plasma. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.
- Neonatale periode: bij geboorte kunnen de spiegels adalimumab bij het kind hoger zijn dan bij moeder. Uit verschillende studies blijkt dat de concentratie adalimumab in het plasma van het kind van varieert van 98-296% ten opzichte van de maternale concentratie. Adalimumab heeft een lange

halfwaardetijd en is hierdoor nog maanden na geboorte in het serum aantoonbaar. Over het effect van Adalimumab op het immuunsysteem van het kind is nog weinig bekend. Wegens de vergelijkbare werking en eigenschappen als infliximab wordt eenzelfde beleid geadviseerd.

- Borstvoeding: Er is geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding. Adalimumab gaat in kleine hoeveelheden over in moedermelk. Er zijn geen schadelijke effecten beschreven.

Samenvatting actiepunten:

1. Zie infliximab (NB geen infliximab spiegels aanvragen maar adalimumab!)

Etanercept (Enbrel)

Etanercept is een TNF-alfa remmer: het is een monoklonaal antilichaam dat bindt aan TNF-alfa. Het wordt onder andere gebruikt bij patiënten met reumatoïde artritis en inflammatoire darmziekten.

- Zwangerschap: Etanercept passeert de placenta via actief transport vanaf het tweede trimester met de hoogste passage in het derde trimester. De mate van actief transport is substantieel minder in vergelijking met infliximab en adalimumab, omdat etanercept een gemodificeerd Fc-gedeelte heeft, waardoor het actieve transport minder efficiënt verloopt. Daarnaast is ook de halfwaardetijd in vergelijking met de andere TNF-alfaremmers relatief kort (4 dagen). Beide zorgen ervoor dat de etanercept spiegel bij de foetus relatief laag is. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.
- Neonatale periode: Uit verschillende studies blijkt dat de concentratie etanercept in het plasma van het kind varieert van 3.6-7.4% ten opzichte van de maternale concentratie. Over het effect van Etanercept op het immuunsysteem van het kind is nog weinig bekend. Echter wegens de relatief lage foetale/neonatale spiegels en de korte halfwaardetijd is het te verantwoorden om geen standaard controles van het bloedbeeld en respons na vaccinatie te verrichten.
- Borstvoeding: Er is geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding. Etanercept gaat in kleine hoeveelheden over in moedermelk (0.07-0.2% van maternale dosis) en wordt bij orale inname afgebroken in de darmen. Er zijn geen schadelijke effecten beschreven.

Samenvatting actiepunten:

1. Gezien lage spiegels bij kind en relatief korte halfwaardetijd geen actie nodig.

Certolizumab (Cimzia)

Certolizumab is een TNF-alfa remmer en wordt gebruikt bij patiënten met reumatoïde artritis en inflammatoire darmziekten. Het onderscheidt zich van de overige TNF-alfa remmers omdat het geen compleet monoklonaal antilichaam is, maar alleen bestaat uit het Fab-fragment.

- Zwangerschap: certolizumab bindt niet aan de receptoren van de placenta, waardoor er is geen actief transport kan plaatsvinden. Wel passeert het de placenta door passief transport, waardoor lage concentraties in het bloed van de foetus detecteerbaar te zijn. Wel heeft een lange halfwaardetijd van 14 dagen. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.
- Neonatale periode: Uit verschillende studies blijkt dat de concentratie infliximab in het plasma van het kind van varieert van 1.5-24% ten opzichte van de maternale concentratie. Wegens de vergelijkbare werking en eigenschappen als infliximab wordt eenzelfde beleid geadviseerd.
- Borstvoeding: Er is geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding. Certolizumab gaat in kleine hoeveelheden over in moedermelk (0.04% van maternale dosis). Er zijn geen schadelijke effecten beschreven.

Samenvatting actiepunten:

1. Zie infliximab (NB geen infliximab spiegels aanvragen maar certolizumab!)

Overige immunosuppressiva

Andere immunosuppressiva die niet opgenomen zijn in dit protocol wegens het advies deze niet te gebruiken tijdens de zwangerschap zijn: methotrexaat, thalidomide en overige biologicals als rituximab, tocilizumab, anakinra, abatacept en belimumab.

Bronvermelding

1. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8; 209
2. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Reumatology*. 2016; 55: 1693-1697
3. Briggs G, Freeman RK, Yaffe RK. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th ed. plaats: Lippincott Williams & Wilkins; 2001
4. Geneesmiddelen bij zwangerschap en Geneesmiddelen bij borstvoeding via www.lareb.nl
5. Brown SM, Aljefri A, Waas R, Hamptom PJ. Systemic medication used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. 2017: 1-53
6. Nederlandse vereniging voor maag-darm-lever artsen. Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. CBO richtlijn 2008.
7. Cassina M, Fabris L, Okolicsanyi L, Gervasi MT, Memmo A, Tiboni GM, Di Gianantonio E, Clementi M. Therapy of inflammatory bowel diseases in pregnancy and lactation. *Expert opinion drug safety*. 2009; 6: 695-707
8. Damas OM, Deshpande AR, Avalos DJ, Abreu MT. Treating inflammatory bowel disease in pregnancy. *Journal of Crohn and colitis*. 2015; 9: 928-936
9. Vetten L de, Stuijvenberg M van, Kema IP, Bocca G. Maternal use of prednisolone is unlikely to be associated with neonatal adrenal suppression—a single-center study of 16 cases. *European Journal of Pediatrics*. 2017; 1765:1131-1136
10. Saulnier PJ, Piguel X, Perault-Pochat MC, Czismadia-Bremaud C, Saulnier JP. Hypoglycaemic seizure and neonatal acute adrenal insufficiency after maternal exposure to prednisone during pregnancy: a case report. *Journal of paediatrics*. 2010; 169: 763-765
11. Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 1985; 92: 233-239
12. Thomas C, Monteil-Ganiere C, Mirallié S, Hémond C, Dert C, Léger A, Joyau C, Caldari D, Audrain M. A Severe Neonatal Lymphopenia Associated With Administration of Azathioprine to the Mother in a Context of Crohn's Disease. *Journal of Crohns Colitis*. 2018; 12: 258-261.
13. Jharap B, Boer NKH de, Stokkers P, Hommes DW, Oldenburg B, Dijkstra G, Woude J van der, Jong DJ de, Mulder CJJ, Elburg RM van, Bodegrave AA van. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2014; 63: 451-457.
14. Jarnerot G, Andersen S, Esbjorner E, Sandstrom B, Bordersen R. Albumin reserve for binding bilirubin in maternal and cord serum under treatment with sulphasalazine. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1981; 16: 1049-1055
15. Wildebeest J, Sander L. Vaccinaties bij kinderen van moeder die infliximab gebruikt hebben tijdens de zwangerschap. RIVM. 2017.
16. Soh MS, Mackillop L. Biologics in pregnancy – for the obstetrician. *The Obstetrician and Gynaecologist*. 2015; 18: 25-32
17. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and hepatology*. 2014; 11: 286-290
18. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, Durilova M, Mitrova K, Hradsky O, Bronsky J, Malickova K, Lukas M. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflammatory bowel disease*. 2014; 20: 495-501
19. Sheibani S, Cohen R, Kane S, et al. The effect of maternal peripartum anti-TNFalpha use on infant immune response. *Dig Dis Sci*. 2016; 61: 1622–1627.