

# Biološka terapija i ishodi trudnoće u bolesnica s upalnim reumatskim bolestima

---

Sivonjić, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:140121>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO**

**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Ivona Sivonjić**

**BIOLOŠKA TERAPIJA I ISHODI**

**TRUDNOĆE U BOLESNICA S**

**UPALNIM REUMATSKIM**

**BOLESTIMA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO**

**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Ivona Sivonjić**

**BIOLOŠKA TERAPIJA I ISHODI**

**TRUDNOĆE U BOLESNICA S**

**UPALNIM REUMATSKIM**

**BOLESTIMA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju.

Mentor: prof. dr. sc. Jasminka Milas Ahić, dr. med.

Rad ima 29 listova, 3 slike i 7 tablica.

## Zahvala

*Hvala prof. dr. sc. Jasminki Milas Ahić na prihvaćenom mentorstvu  
te savjetima i pomoći pri oblikovanju ovog rada.*

*Hvala liječnicama Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju  
i alergologiju na pomoći pri prikupljanju podataka.*

*Također zahvaljujem prof. Kristini Kralik na velikoj i nesebičnoj  
pomoći pri statističkoj obradi podataka.*

*Veliko hvala i mojoj obitelji na omogućenom školovanju  
i potpori tijekom ovih godina.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Upalne reumatske bolesti</b> .....	1
<b>1.2. Biološki lijekovi</b> .....	3
<b>1.3. Konvencionalni i biološki DMARD-ovi</b> .....	3
<b>1.3.1. TNF<math>\alpha</math> inhibitori</b> .....	5
<b>1.3.2. Inhibitori IL-17</b> .....	5
<b>1.3.3. Inhibitori IL-6</b> .....	6
<b>1.3.4. Inhibitori IL-1</b> .....	6
<b>1.3.5. Terapija usmjerena na B-stanice</b> .....	7
<b>1.3.6. Ciljani sintetski DMARD lijekovi</b> .....	7
<b>1.4. Biološka terapija u trudnoći</b> .....	8
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	9
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	10
<b>3.1. Ustroj studije</b> .....	10
<b>3.2. Ispitanici</b> .....	10
<b>3.3. Metode</b> .....	10
<b>3.4. Statističke metode</b> .....	11
<b>4. REZULTATI</b> .....	12
<b>5. RASPRAVA</b> .....	18
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	22
<b>7. SAŽETAK</b> .....	23
<b>8. SUMMARY</b> .....	24
<b>9. LITERATURA</b> .....	25
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	29

## POPIS KRATICA

<b>AS</b>	ankilozantni spondilitis
<b>bDMARDb</b>	biološki lijekovi koji modicifiraju tijek bolesti ( <i>engl. biological disease modifying antirheumatic drugs</i> )
<b>CRP</b>	C-reaktivni protein
<b>DM</b>	diabetes mellitus
<b>DMARD</b>	lijekovi koji modificiraju tijek bolesti ( <i>engl. disease modifying antirheumatic drugs</i> )
<b>DNA</b>	deoksiribonukleinska kiselina ( <i>engl. deoxyribonucleic acid</i> )
<b>FLS</b>	sinoviociti nalik fibroblastu ( <i>engl. fibroblast-like synoviocytes</i> )
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	interferon- $\gamma$
<b>IgG</b>	imunoglobulin G
<b>IL-1</b>	interleukin-1
<b>IL-6</b>	interleukin-6
<b>IL-12</b>	interleukin-12
<b>IL-17</b>	interleukin-17
<b>IL-23</b>	interleukin-23
<b>JAK</b>	Janus kinaza ( <i>engl. Janus kinase</i> )
<b>JIA</b>	juvenilni idiopatski artritis
<b>NK stanice</b>	prirodnoubilačke stanice ( <i>engl. Natural killer cells</i> )
<b>NSAID</b>	nesteroidni protuupalni lijekovi ( <i>engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs</i> )
<b>PsA</b>	psorijatični artritis
<b>RA</b>	reumatoidni artritis
<b>RF</b>	reumatoidni čimbenik
<b>SLE</b>	sistemska eritemski lupus
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	čimbenik tumorske nekroze- $\alpha$ ( <i>engl. tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i> )
<b>TNFR 1</b>	receptor čimbenika tumorske nekroze 1 ( <i>engl. tumor necrosis factor receptor 1</i> )
<b>TNFR 2</b>	receptor čimbenika tumorske nekroze 2 ( <i>engl. tumor necrosis factor receptor 2</i> )

## 1. UVOD

### 1.1. Upalne reumatske bolesti

Upalne reumatske bolesti kronične su sustavne autoimune bolesti nepoznate etiologije nastale složenom interakcijom gena i okoliša. Pretjeran odgovor imunološkog sustava na vlastite antigene rezultira upalnim procesom zahvaćenih tkiva. Na početku bolesti dominantni simptomi su bol, ukočenost i otekline zahvaćenih zglobova (1). U nedostatku optimalnog liječenja simptomi se postupno pogoršavaju te dolazi do nepovratnog zglobnog oštećenja (2). Osim primarnog utjecaja na mišićno-koštani sustav, upala može zahvatiti i brojne druge organe (koža, oko, pluća, srce, krvne žile, živčani sustav) (1,2). Heterogena skupina autoimunih reumatskih bolesti uključuje reumatoidni artritis (RA), sistemski eritematozni lupus (SLE), Sjogrenov sindrom, sklerodermiju odraslih, spondiloartritis, polimiozitis, ankilozantni spondilitis (AS) i psorijatični artritis (PsA). Budući da znakovi i simptomi mogu biti slični neophodna je diferencijalna dijagnoza (2).

**REUMATOIDNI ARTRITIS** pogađa oko 1 % stanovništva s početkom bolesti između 30. i 50. godine. Češće obolijevaju žene. Oblik kod mlađih od 16 godina naziva se juvenilni RA (JIA) (3,4). Artritis se, kao najčešći medicinski uzrok gubitka funkcionalnosti među odraslima u SAD-u, smatra javnozdravstvenim problemom (2). RA početno zahvaća male zglobove, zatim veće te potencijalno i druge organske sustave. Uobičajeni simptomi su jutarnja ukočenost zahvaćenih zglobova, umor, vrućica, gubitak težine, osjetljivi, otečeni i topli zglobovi te reumatoidni čvorići ispod kože (4). Bez optimalnog liječenja simptomi se postupno pogoršavaju do nepovratnog uništenja zglobova, invalidnosti, oštećenja ostalih organa i skraćanja očekivanog životnog vijeka za nekoliko godina (2,3). Danas još nije poznat okidač simptoma, ali su opisani procesi u sinoviju i sinovijalnoj tekućini gdje dolazi do upale. Sinovijalni makrofagi otpuštaju citokine poput TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6 koji su povezani s upalnim procesima, stimulacijom sinoviocita nalik fibroblastu (FLS) i stimulacijom aktivnosti osteoklasta. Povećana aktivnost i sazrijevanje osteoklasta dovode do erozije kosti. Aktivirane FLS proizvode matriks metaloproteinazu koja dovodi do degradacije hrskavice. FLS migriraju iz zgloba u zglob stvarajući obrazac simetričnog RA (2,5). Liječenjem se nastoje ublažiti bol i upalni proces s krajnjim ciljem postizanja remisije ili barem niske aktivnosti bolesti (3,4). Biološki lijekovi to čine inhibirajući određene komponente imunološkog sustava



(citokine ili stanice imunskog sustava). 1994. objavljen je prvi randomizirani kontrolirani pokus koji pokazuje kako blokada specifičnog citokina može biti učinkovit tretman u bolesnika s RA-om. Brzo nakon toga 2000. godine odobren je prvi TNF- $\alpha$  inhibitor infliximab za terapiju RA-a (3).

**PSORIJATIČNI ARTRITIS** je sustavna upalna reumatska bolest iz skupine spondiloartritisa povezana sa psorijazom (6). Iako se prije smatrao bolešću s benignim tijekom, sada je poznato da PsA uništava zglobove, uzrokuje nesposobnost, narušava kvalitetu života te se povezuje s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (7). Klinička slika je raznolika, a podjednako zahvaća oba spola. Psorijaza je prisutna prije promjena zglobova u oko 80 % oboljelih, a simptomi artritisa nastupaju desetak godina nakon početka psorijaze. Uglavnom su zahvaćeni periferni zglobovi, ali može biti i aksijalni skelet, kralježnica i sakroilijakalni zglobovi. Daktilitis, tj. upala cijelog prsta važno je obilježje PsA-a te je jedan od klasifikacijskih kriterija. Osim artritismom i daktilitismom, bolest se u oko 35 % oboljelih očituje i entezitismom (6). Prvi odobren biološki lijek za psorijatični artritis su inhibitori TNF- $\alpha$ . Za liječenje je odobreno svih 5 TNF- $\alpha$  inhibitora, a koriste se i ustekinumab (inhibitor IL-12 i IL-23) te sekukinumab i iksekizumab (inhibitori IL-17) (7).

**ANKILOZANTNI SPONDILITIS** uz reaktivni artritis, psorijatične artropatije, spondilitis povezan s upalnim bolestima crijeva (npr. Chronova bolest) i nediferencirane spondiloartropatije pripada skupini seronegativnih spondiloartritisa. Nazvani su seronegativnim jer ne posjeduju RF niti antinuklearna antitijela. Odlikuju se upalom zglobova (primarno aksijalne kralježnice i sakroilijačnog zgloba), entezitismom, uveitismom, gastrointestinalnim bolestima te prisutnošću HLA-B27 gena (8). AS je najčešći i vjerojatno najbolje prepoznat oblik s prevalencijom od 0.03 - 1.8 % (8,9). Najčešće obolijevaju muškarci ispod 45 godina (8,9). Dijagnoza se postavlja na temelju barem jednog kliničkog (1. upalna bol i jutarnja ukočenost u lumbalnoj kralježnici tijekom 3 mjeseca, 2. ograničenje pokreta lumbalne kralježnice, 3. ograničenje ekspanzije prsnog koša) i jednog radiološkog parametra (dokazan sakroiliitis stupnja 2-4 bilateralno ili stupnja 3-4 jednostrano) (8). Najznačajniji čimbenik rizika je prisutnost HLA-B27 gena na kromosomu 6. Prethodne urogenitalne ili GI infekcije (*Chlamydia trachomatis*, gram-negativne enterobakterije) također se smatraju čimbenicima rizika za AS; zapažena je povećana kolonizacija ovih bakterija u oboljelih, osobito muškaraca (8,9). Pretpostavlja se da upala započinje reakcijom imunološkog sustava na bakterijski ili okolišni antigen što potiče prekomjernu ekspresiju IL-12, IL-17 i TNF- $\alpha$  (8). Nesteroidni protuupalni lijekovi i TNF- $\alpha$  inhibitori najvažniji su u terapiji AS-a. Sve vrste

TNF- $\alpha$  inhibitora su se pokazale jednako učinkovitim u kontroli bolesti dok IL-17 inhibitori djeluju na zglobne manifestacije, ali ne i na čestu pojavu, uveitis (8).

## 1.2. Biološki lijekovi

Posljednjih desetljeća biološki lijekovi su napravili revoluciju u liječenju mnogih bolesti. Nakon dokazane učinkovitosti i odobrenja prvog terapijskog proteina, inzulina, ubrzo je uslijedio razvoj prvog terapijskog monoklonskog protutijela. Razvoj ovakvih terapijskih lijekova nastavio se eksponencijalno širiti (10). Biološki lijekovi sadrže jednu ili više djelatnih tvari koje su izvedene ili sintetizirane iz bioloških materijala tj. živih organizama ili kultura stanica. Proizvode se tehnologijom rekombinantne DNA. Geni potrebni za sintezu specifičnog proteina ugrađuju se u genom matične stanice pomoću vektora, protein se sintetizira i na kraju izolira iz stanice (11). Relativno su složene molekule, obično se sastoje od proteina, ugljikohidrata, nukleinskih kiselina, stanica ili složenog sastava tih tvari. Biološki lijekovi su primjerice hormoni, cjepiva, krvni proizvodi, monoklonska protutijela, genske i stanične terapije i sl. Znatno se razlikuju od tradicionalnih, kemijskih lijekova (Tablica 1) (12).

**Tablica 1. Usporedba bioloških i kemijskih lijekova (12)**

<b>BIOLOŠKI LIJEKOVI</b>	<b>KEMIJSKI LIJEKOVI</b>
djelatne tvari izolirane/sintetizirane iz bioloških materijala	proizvedeni kemijskim procesima
velika molekulska masa	mala molekulska masa
složena, heterogena struktura	definirana struktura
nestabilni	stabilni
imunogeni	neimunogeni

## 1.3. Konvencionalni i biološki DMARD-ovi

Simptomatsko liječenje upalnih reumatskih bolesti podrazumijeva korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova (*engl. NSAID - non-steroidal anti-inflammatory drugs*) i glukokortikoida. NSAID u akutnoj fazi bolesti smanjenjem upale smanjuju bol. Glukokortikoidi imaju veću

učinkovitost zbog snažnog protuupalnog i imunosupresivnog djelovanja, ali NSAID imaju bolji sigurnosni profil (2).

Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (*engl. DMARD – disease modifying anti-rheumatic drugs*) klasa su lijekova čiji je primarni cilj liječenja promicanje remisije bolesti suzbijanjem autoimune aktivnosti i odgađanjem ili sprječavanjem trajnog zglobnog oštećenja (2). Svaki DMARD ima jedinstven mehanizam djelovanja, tj. ometanja kritičnih putova upalne kaskade. Dije se na konvencionalne sintetičke, biološke i ciljane sintetske DMARD-ove (2,13).

Često korišteni konvencionalni sintetski DMARD lijekovi su metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin i sulfasalazin. Koriste se u prvoj liniji terapije upalnih reumatskih bolesti (13). Metotreksat je jeftin i učinkovit lijek s dobrim sigurnosnim profilom. Prema smjernicama iz 2021. preporučuje se kao prva linija liječenja u RA-a, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekom. Metotreksat i leflunomid imaju sličnu učinkovitost dok leflunomid ima nešto slabiji sigurnosni profil zbog većeg porasta aktivnosti jetrenih enzima te utjecaja na porast krvnog tlaka. Zbog njihove sličnosti, pacijenti koji loše podnose metotreksat mogu koristiti leflunomid. Sulfasalazin je sljedeći DMARD lijek koji se dosta koristi u liječenju RA-a, iako ima ograničenja zbog njegovih nuspojava (osip, urtikarija, mučnina, proljev). Hidroksiklorokin je prvotno korišten kao lijek za malariju, a zbog djelovanja na smanjenje lučenja citokina opcija je u liječenju upalnih reumatskih bolesti uključujući RA i SLE (3). Za razliku od drugih konvencionalnih DMARD-ova, hidroksiklorokin ne povećava rizik za teške infekcije niti uzrokuje hepatotoksičnost (2,13). Preostala tri nabrojana lijeka, osim teških infekcija i hepatotoksičnosti, mogu uzrokovati gastrointestinalne probleme, alergijske reakcije i supresiju koštane srži (13).

Propisivanje bioloških lijekova značajno je poraslo u posljednja dva desetljeća (14). Uvode se nakon nezadovoljavajućeg učinka konvencionalnih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (13). Trenutno su bDMARD (*engl. biological disease modifying antirheumatic drugs*) izbora za liječenje upalnih reumatskih bolesti imunoglobulini G (IgG) s modificiranim Fc receptorima ili Fab fragmentima koji vežu i neutraliziraju ciljanju molekulu (14,15). Sufiksi naziva bioloških lijekova otkrivaju podrijetlo i strukturu lijeka. Primjerice, „-mab” označava monoklonsko protutijelo, „-cept” fuziju receptora s Fc dijelom humanog IgG1, „-ximab” kimerno monoklonsko protutijelo, a „-zumab” humanizirano monoklonsko protutijelo (15).

bDMARD lijekovi vezanjem na receptore ili ključne upalne molekule inhibiraju proizvodnju proupalnih citokina poput TNF $\alpha$ , IL-17, IL-6, IL-1 ili sprječavaju aktivaciju i proliferaciju B-stanica (2,14,16).

### 1.3.1. TNF $\alpha$ inhibitori

Tumorski faktor nekroze  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) proupalni je citokin kojeg u upali stvaraju makrofazi, monociti, T-limfociti i NK stanice. Ključna je komponenta za normalan imunološki odgovor. Pokreće niz različitih upalnih molekula uključujući druge citokine i kemokine, ali prekomjerna proizvodnja može biti štetna (17,18). Prekomjerna ekspresija uzrokuje neravnotežu u razinama citokina koja dovodi do oštećenja mekih tkiva prodirući prema kostima gdje se osteoklasti aktiviraju preko TNF- $\alpha$  (18). Prema Jang, Lee, Shin et al RA, upalna bolest crijeva, PsA, psorijaza i neinfektivni uveitis svi su izazvani abnormalnim izlučivanjem TNF- $\alpha$  stoga se TNF- $\alpha$  može klasificirati kao ključni čimbenik u njihovom patološkom razvoju (17).

Brennen et al. opisao je 1989. kako blokiranje TNF-a inhibira proizvodnju nekoliko važnih proupalnih citokina. To je odredilo TNF kao zanimljivu metu za liječenje upalnih bolesti. Nakon dokazane učinkovitosti TNF- $\alpha$  inhibitora na životinjskim modelima dokazana je učinkovitost i kod ljudi oboljelih od RA-a (10). Može se vezati na dva različita receptora – TNFR1 i TNFR2 prenoseći molekularne signale za biološke funkcije poput upale i stanične smrti (17,18). TNFR1 se nalazi na gotovo svim stanicama s jezgrom i odgovoran je za upalnu funkciju dok je TNFR2 eksprimiran samo na određenim stanicama (Treg, monociti) i odgovoran je za regulatornu funkciju (19). TNF- $\alpha$  inhibitori smanjuju upalnu reakciju blokiranjem TNF $\alpha$  onemogućujući njegovo vezanje za receptore. Danas se u kliničkoj praksi koriste etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab i certolizumab. Produljena primjena nosi rizike razvitka nuspojava poput hepatotoksičnosti, maligniteta, većeg rizika od infekcija i kožnih reakcija (17,18).

### 1.3.2. Inhibitori IL-17

Obitelj interleukina IL-17 čini 6 članova (IL-17A-IL-17F), a IL-17A ima glavnu ulogu u patogenezi autoimunih bolesti. Fiziološki sudjeluju u obrani domaćina od izvanstaničnih bakterijskih i

gljivičnih patogena i obnavljanju tkiva na mjestima kože i sluznice. U patološkim stanjima IL-17A potiče autoimunost (20-22). Odobreno je nekoliko terapija usmjerenih na IL-17 za liječenje psorijaze, PsA-a i AS-a (22). Sekukinumad i iksekizumab neutraliziraju IL-17A, a brodalumab se veže za njegov receptor IL-17RA. Sva tri inhibitora su usporediva s drugim odobrenim biološkim lijekovima, a za razliku od TNF- $\alpha$  inhibitora, kod ovih nije povećan rizik pojave ili reaktivacije tuberkuloze. Specifično za njih je povećan rizik blaže infekcije *Candidom* koja se može kontrolirati (21). Osim u obrani od *Candide*, IL-17 sudjeluje i u obrani od infekcija *E. coli*, raznih gljiva, parazita i virusa poput influence, ali klinički podatci ne ukazuju na povećan rizik tih infekcija zbog korištenja inhibitora (20). Unatoč sličnostima, postoji sve veći broj izvješća o pacijentima koji su uspješno reagirali na jedan od ovih inhibitora nakon prve neuspješne terapije (21).

### 1.3.3. Inhibitori IL-6

Zajedno s TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , IL-6 je ključan u pokretanju upale i oštećenja zglobova (5). Fiziološki su njegove koncentracije u krvi niske, a rapidno se povećavaju u infekciji. Često je bolji prediktor aktivnosti bolesti od CRP-a. Povišene koncentracije su rani pokazatelj infekcije i sastavni dio imunološkog sustava domaćina (23). Zbog uloge IL-6 u sazrijevanju B stanica inhibitori IL-6 istraživani su za liječenje multiplog mijeloma za što se pokazao neadekvatnim (19). Prvo antitijelo na receptor IL-6, tocilizumab, pokazao se uspješnim za liječenje RA-a. Moguće nuspojave su infekcije, citopenija i neutropenija, hiperlipidemija i abnormalni jetreni enzimi. Mogući su i blagi učinci na respiratorni sustav u vidu blažih infekcija gornjih dišnih putova. Prednost su korisnost kao monoterapija, niska imunogenost i inhibicija anemije pridružene kroničnim upalama (24, 25).

Ovoj skupini pripada i sarilumab koji je 2017. odobren u EU. Učinkovitost i sigurnost usporedive su sa tocilizumabom (25). Odobren je za liječenje RA-a u kombinaciji s metotreksatom (5).

### 1.3.4. Inhibitori IL-1

IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , članovi obitelji IL-1, proupalni su citokini usko povezani s urođenim imunološkim odgovorima (19). Upalna uloga IL-1 otkrivena je kod onkoloških bolesnika. Primajući IL-1 terapiju radi povećanja imunološkog odgovora razvili su vrućicu, mialgije i artralgijske. Inhibitori IL-1 pokazali su učinkovitost u liječenju gihta, Still bolesti i proupalnih poremećaja. Prva odobrena

terapija usmjerena na IL-1 je anakinra (26). Zbog kratkog životnog poluvijeka potrebne su dnevne injekcije. Iako je od uvođenja 2002. za liječenje RA-a zabilježena visoka učinkovitost ne preporučuje se kao prva linija biološke terapije za RA. Više se koristi za bolesti poput sistemskog JIA i Stillove bolesti kao monoterapija ili uz sintetske DMARD lijekove (19,26). U budućnosti se očekuju koristi u liječenju SLE i sistemske skleroze (19).

### 1.3.5. Terapija usmjerena na B-stanice

B-stanice su aktivni sudionici u autoimunim bolestima. Osim uloge proizvodnje protutijela, aktivno sudjeluju u autoimunosti prezentacijom antigena i proizvodnjom citokina IL-6, TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$  (19). Rituksimab je kimerično monoklonsko protutijelo koje djeluje na antigen CD20 na B-limfocitima. Vezujući se na CD20 uzrokuje depleciju B limfocita. Dovodi do brzog smanjenja B-limfocita koje se može održati 6 do 12 mjeseci (26,27). Njegova učinkovitost dokazana je u teškim oblicima RA-a gdje je izostao učinak TNF- $\alpha$  inhibitora (27). Koristi se i u terapiji SLE, Sjögrenovog sindroma, sistemske skleroze i sistemskog vaskulitisa (26). Istraživanjima je zaključeno da je rituksimab učinkovit lijek s dobrim sigurnosnim profilom (27).

### 1.3.6. Ciljani sintetski DMARD lijekovi

Otkrićem glavnih signalnih puteva prijenosa od površine stanice do stanične jezgre nakon vezanja liganda na stanične receptore, otvorila se mogućnost razvoja novih lijekova, malih molekula koje blokadom tih puteva smanjuju stvaranje proinflamatornih citokina (3). Janus kinaze (JAK) su proteini koji se aktiviraju nakon vezanja liganda za receptor, što za posljedicu ima aktivaciju STAT (*engl. the signal transducer and activators of transcription*) proteina što posreduje stanični odgovor na citokine i čimbenike rasta koji dovode do proliferacije, diferencijacije, migracije i apoptoze stanica (3). JAK inhibitori su pokazali značajnu učinkovitost u suzbijanju simptoma i snižavanju indeksa aktivnosti bolesti u upalnim reumatskim bolestima (3,7). Mogu se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom. Sigurnosni profil JAK inhibitora je prihvatljiv i usporediv s biološkim lijekovima, a od nuspojava navodi se povećan rizik od ozbiljnih infekcija, prvenstveno pneumonije, herpes zoster infekcija te jetrenog oštećenja i snižavanja broja neutrofila, limfocita, trombocita. U posljednje vrijeme JAK inhibitori se prate

dodatno zbog povećanog rizika tromboembolijskih događaja zbog čega je preporučen oprez pri primjeni kod osoba starijih od 65 godina sa čimbenicima rizika. Za liječenje RA-a do sada su odobreni inhibitori Janus kinaza (JAK) tofacitinib, baricitinib i upadacitinib, dok su za liječenje PsA odobreni tofacitinib, upadacitinib i apremilast, inhibitor PDE4 (3,7).

#### **1.4. Biološka terapija u trudnoći**

Autoimune bolesti češće pogađaju žene te se zbog velike incidencije u reproduktivnoj dobi ulažu veliki naponi u ispitivanje sigurnosti korištenja biološke terapije u razdoblju prije i tijekom same trudnoće (14,28). Većina podataka o sigurnosti proizlazi iz prikaza slučajeva, presječnih i kohortnih studija s malim brojem uzoraka (28).

Žene s upalnim reumatskim bolestima imaju povećan rizik od nepovoljnih ishoda trudnoće, a on se povećava ako do trudnoće dođe tijekom slabo kontrolirane aktivnosti bolesti (28,29). Za povoljne ishode ključno je postići i održati potpunu ili gotovo potpunu remisiju prije i tijekom trudnoće. Žene reproduktivne dobi sve više koriste biološku terapiju za održavanje remisije reumatske bolesti (14,30). Ograničene informacije o sigurnosti biološke terapije u trudnoći dovode do nesigurnosti u vezi s primjenom iste u trudnoći pa i do, možda nepotrebnog, prekida liječenja trudnica (14,29). Razlog zabrinutosti je mogućnost prijelaza bioloških lijekova kroz posteljicu (28,31). Kao što je spomenuto, biološki lijekovi su velike molekule stoga ne prolaze lako kroz posteljicu. IgG razred protutijela se prenosi s majke na dijete osiguravajući mu pasivni imunitet. Početkom trudnoće do fetusa dolaze ograničene količine pasivnom difuzijom, a od drugog tromjesečja transport omogućuju neonatalni Fc receptori kojeg eksprimiraju trofoblasti (31,32). Prekid liječenja u pripremi za ili tijekom rane trudnoće povećava rizik od visoke aktivnosti bolesti i komplikacija trudnoće (29). Za sada su TNF inhibitori najistraženiji biološki lijekovi i smatraju se sigurnim za korištenje tijekom trudnoće (14,29). Među njima se jedinstvenom strukturom ističe certolizumab. Konjugacijom s polietilenglikolom povećana mu je bioraspoloživost i stabilnost te ne posjeduje konstantnu Fc regiju čime je onemogućen aktivni prijelaz kroz posteljicu (31,32). Za ostale, manje istražene skupine bioloških lijekova savjet u trenutnim smjernicama o prekidu primjene osnovan je na teorijskom znanju o ograničenom prijenosu IgG-a kroz posteljicu u prvom tromjesečju i malom broju prijavljenih nepovoljnih ishoda trudnoće (29).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je utvrditi povezanost ishoda trudnoće s aktivnosti bolesti i biološkom te drugom terapijom u bolesnica s upalnim reumatskim bolestima.



### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je presječna studija (33). Korišteni su povijesni podatci - elektronska baza podataka i medicinska dokumentacija Odjela za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek.

#### 3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na 18 pacijentica s upalnom reumatskom bolesti kod kojih je zabilježena trudnoća tijekom liječenja na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, KBC Osijek. Zabilježeni su podatci za ukupno 24 trudnoće. Podatci su prikupljeni tijekom travnja i svibnja 2023. godine.

11 bolesnica u razdoblju od 01. 01. 2008. – 31. 12. 2022. koristilo je biološku terapiju prije/tijekom trudnoće, kod njih je zabilježeno 16/24 trudnoće. Njih 7 ima dijagnozu RA, 3 dijagnozu PsA te 1 pacijentica dijagnozu AS. Prikupljeni su podatci o dobi, biološkoj terapiji prije i tijekom trudnoće, pokazateljima aktivnosti bolesti, tijekom trudnoće i ishodu.

Kontrolnu skupinu činilo je 8 bolesnica s dijagnosticiranim RA, JIA, PsA i AS u razdoblju od 01. 01. 2016. – 31. 12. 2022. koje nisu koristile biološku terapiju, kod njih je zabilježeno 8/24 trudnoće. 5 bolesnica ima dijagnozu RA te po jedna ima dijagnozu JIA, PsA i AS. Prikupljeni su podatci o dobi, reumatskoj terapiji, tijekom trudnoće i ishodu.

#### 3.3. Metode

Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti ispitanika liječenih na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju ili alergologiju KBC-a Osijek. Za trudnice na biološkoj terapiji zabilježeni su podatci o dobi, biološkoj terapiji prije i tijekom trudnoće, pokazateljima aktivnosti bolesti, tijekom trudnoće i ishodu, a za kontrolnu skupinu zabilježeni su podatci o dobi, reumatskoj terapiji, tijekom trudnoće i ishodu.

### **3.4. Statističke metode**

Kategorički podatci su predstavljeni apolutnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirale su se Fisherovim egzaktnim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na ukupno 18 bolesnice s upalnom reumatskom bolesti kod kojih je zabilježeno 24 trudnoće. Tijekom 8/24 trudnoća nije korištena biološka terapija, a kod 16/24 je korištena biološka terapija. Medijan dobi bolesnica kontrolne skupine je 31 godina, u rasponu od 22 do 34 godine, a bolesnica na biološkoj terapiji 34 godine, u rasponu od 30 do 40 godina. Značajno su starije bolesnice na biološkoj terapiji (Mann Whitney U test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 2).

**Tablica 2. Dob bolesnica u trudnoći s obzirom na skupine**

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na skupine		<i>P</i> *
	Kontrolna skupina	Biološka terapija	
Dob bolesnica (godine)	31 (29 – 33)	34 (31 – 37)	<b>0,02</b>

\*Mann Whitney U test

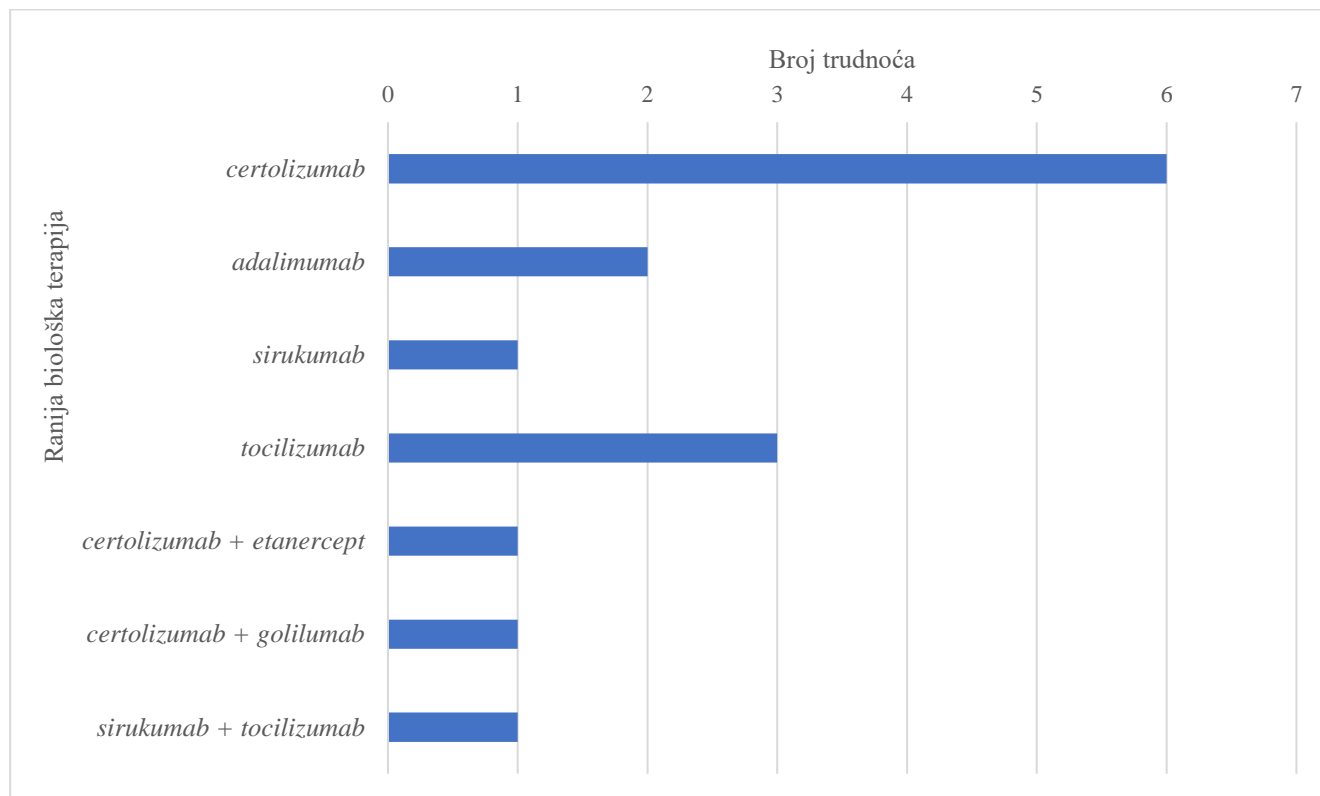
Najučestalija dijagnoza je RA kod 17/24 trudnoće, PsA kod 4/24 trudnoće, a kod 2/24 je dijagnoza AS. Nema značajne razlike u raspodjeli trudnoća obzirom na dijagnozu u odnosu na skupine (Tablica 3).

**Tablica 3. Raspodjela trudnoća s obzirom na dijagnozu**

Dijagnoza	Broj/ukupno trudnoća s obzirom na skupine			<i>P</i> *
	Kontrolna skupina	Biološka terapija	Ukupno	
RA	5/8	12/16	17/24	> 0,99
PsA	1/8	3/16	4/24	
AS	1/8	1/16	2/24	
JIA	1/8	0/16	1/24	
Ukupno	8/8	16/16	24/24	

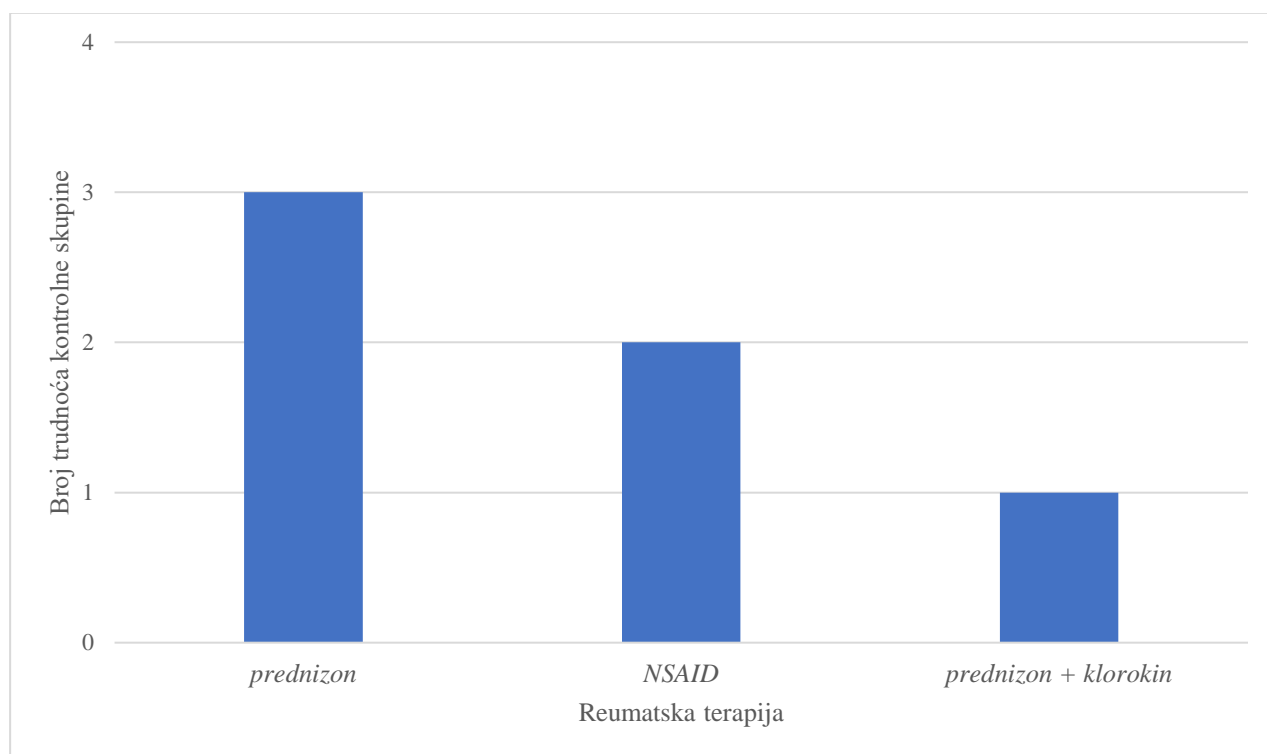
\*Fisherov egzaktni test

Biološka terapija je prije trudnoće korištena kod 15 trudnoća (iz skupine sa sadašnjom biološkom terapijom  $n = 16$ ). Prije 6/15 trudnoća korišten je samo certolizumab, 2/15 adalimumab, 3/15 tocilizumab, kod jedne sirukumab. Prije 3 trudnoće su korištene su dvije vrste biološke terapije (ne istovremeno) – u jednoj *certolizumab + etanercept*, u drugoj *certolizumab + golimumab* te u trećoj *sirukumab + tocilizumab* (Slika 1).



**Slika 1. Raspodjela trudnoća prema ranijoj biološkoj terapiji ( $n = 16$ )**

U kontrolnoj skupini reumatska terapija korištena je tijekom 6/8 trudnoća, i to tijekom 3/6 prednizon, 2/6 NSAID, a u jednoj kombinacija prednizona + klorokina (Slika 2).



**Slika 2. Raspodjela trudnoća kontrolne skupine prema reumatskoj terapiji**

Obzirom na aktivnost bolesti u trudnoći kod bolesnica na biološkoj terapiji, kod 5/9 trudnoća je niska aktivnost, a kod po 2/9 srednja ili visoka aktivnost bolesti. Razina aktivnosti određena je prema vrijednostima iz Tablice 4.

**Tablica 4. Pokazatelji aktivnosti bolesti**

DAS 28		BASDAI		HAQ	
$\geq 2.6 < 3.1$	niska aktivnost	$< 2$	niska aktivnost	0 – 1	niska aktivnost
$\geq 3.1 < 5.1$	srednja aktivnost	2 – 4	srednja aktivnost	1 – 2	srednja aktivnost
$\geq 5.1$	visoka aktivnost	$> 4$	visoka aktivnost	2 – 3	visoka aktivnost

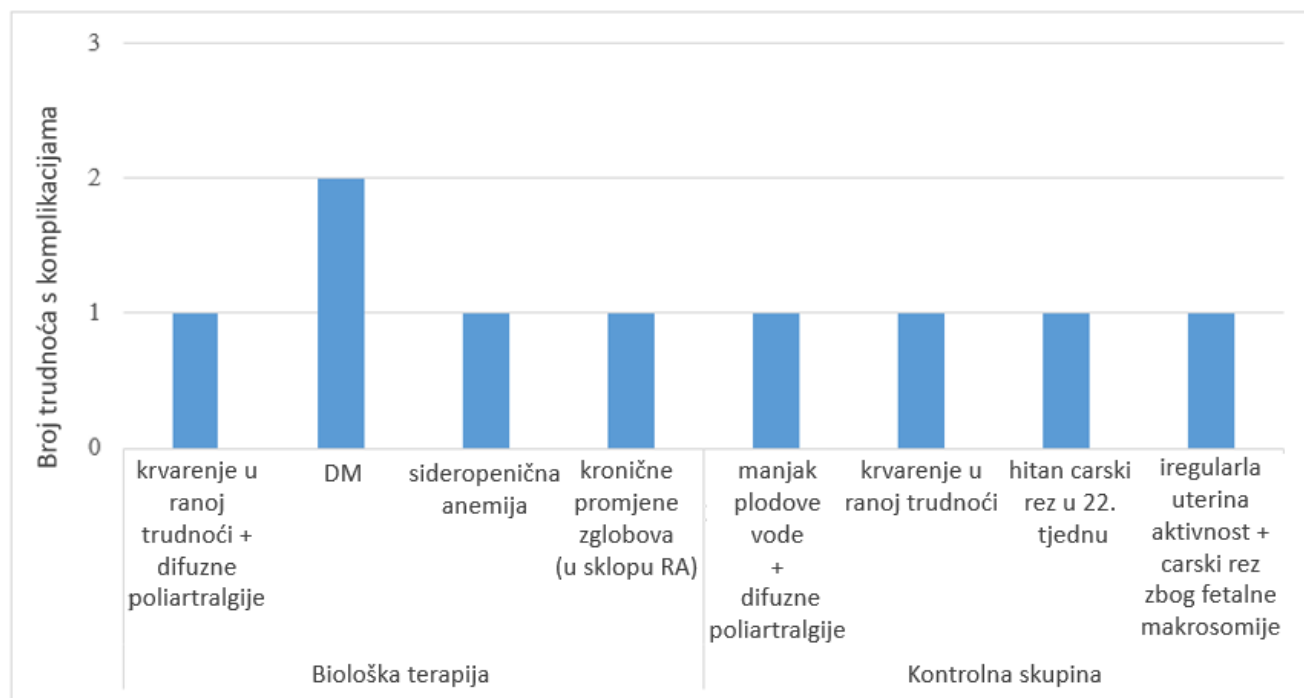
Komplikacije u trudnoći javile su se kod ukupno 9/24 trudnoća, od kojih je 4/8 iz kontrolne, a 5/16 iz skupine s biološkom terapijom. Uočavamo da nema značajne razlike u prisutnosti komplikacija obzirom na kontrolnu skupinu trudnoća i trudnoća na biološkoj terapiji (Tablica 5).

**Tablica 5. Raspodjela trudnoća s obzirom na komplikacije u trudnoći**

	Broj/ukupno trudnoća s obzirom na skupine			<i>P</i> *
	Kontrolna skupina	Biološka terapija	Ukupno	
Komplikacije u trudnoći				
Ne	4/8	11/16	15/24	0,41
Da	4/8	5/16	9/24	
Ukupno	8/8	16/16	24/24	

\*Fisherov egzakti test

Učestalost vrsti komplikacija prikazana je Slikom 3.



**Slika 3. Učestalost pojedine komplikacije u trudnoći s obzirom na skupine**

Pregledom medicinske dokumentacije, osim biološke terapije u trudnoći, zabilježeno je postojanje biološke terapije prije trudnoće te kada je i je li ista prekinuta (Tablica 6).

**Tablica 6. Trudnoće prije/tijekom kojih je korištena biološka terapija**

<b>Redni broj trudnoće</b>	<b>BIOLOŠKATH PRIJE TRUDNOĆE</b>	<b>PREKID BIOLOŠKETH (prije/u trudnoći)</b>	<b>BIOLOŠKATH U TRUDNOĆI</b>	<b>OD KADA/SpAb</b>
1	1. certolizumab 2. etanercept	1. 12 mjeseci prije 2. 4 mjeseca prije	certolizumab	od 6. mjeseca trudnoće
2	certolizumab	NE	certolizumab	od početka
3	certolizumab	NE	certolizumab	od početka
4	1. golimumab 2. certolizumab	1. 2 godine prije 2. 6 mjeseci prije	NE	
5	certolizumab	NE	certolizumab	od početka, SpAb u 6. tjednu
6	certolizumab	NE	certolizumab	od početka
7	adalimumab	6. tjedan trudnoće	adalimumab	od početka do 6. tjedna
8	adalimumab	9. tjedan trudnoće	1. adalimumab 2. certolizumab	1. od početka do 9. tjedna 2. od 15. tjedna trudnoće
9	NE		certolizumab	od 18. tjedna trudnoće
10	certolizumab	NE	certolizumab	od početka
11	sirukumab	NE	sirukumab	od početka, SpAb u 10. tjednu
12	1. sirukumab 2. tocilizumab	1. 12 mjeseci prije 2. 2 mjeseca prije	certolizumab	od 3. mjeseca trudnoće
13	tocilizumab	NE	tocilizumab	od početka, SpAb u 5. tjednu
14	tocilizumab	4 mjeseca prije	NE	SpAb
15	tocilizumab	18 mjeseci prije	NE	
16	certolizumab	NE	certolizumab	od početka, SpAb u 7. tjednu

*\*Plavom bojom označen je redni broj trudnoće za koje ishod u trenutku istraživanja nije poznat (trenutno 9. mjesec trudnoće bez komplikacija). Sivom bojom označen je redni broj trudnoće s negativnim ishodom (spontani pobačaj). Ostale trudnoće imale su pozitivan ishod (terminski porod).*

U skupini s biološkom terapijom kod 3/11 bolesnica trudnoća još traje. Kod 15/21 trudnoća bio je terminski porod, kod 5/21 spontani abortus, a jedna je trudnoća bila blizanačka negativnog ishoda. Nema značajne razlike u raspodjeli trudnoća obzirom na ishod trudnoće i skupine (Tablica 7).

**Tablica 7. Raspodjela bolesnica s obzirom na ishod trudnoće**

	Broj/ukupno trudnoća s obzirom na skupine			<i>P</i> *
	Kontrolna skupina (n = 8)	Biološka terapija (n = 13)	Ukupno (n = 21)	
Ishod trudnoće				
Terminski porod	7/8	8/13	15/21	0,08
Spontani abortus	0	5/13	5/21	
Blizanačka trudnoća, carski rez u 22. tjednu - I. mrtvorodenče, II. premio nakon 7 dana	1/8	0	1/21	
Ukupno	8/8	13/13	21/21	

\*Fisherov egzaktni test



## 5. RASPRAVA

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis kronične su upalne bolesti zglobova koje pogađaju od 1 do 3 % populacije i imaju velik društveni i zdravstveni utjecaj. U znatnoj mjeri utječu na kvalitetu života oboljelih i povezane su s povećanim morbiditetom i mortalitetom. Dostupnost bioloških terapija omogućila je izmjenu pristupa liječenju ovih pacijenata – bolju kontrolu bolesti i analogno tome poboljšanje funkcionalne sposobnosti i kvalitete života (34). Unatoč prednostima, postoji zabrinutost oko korištenja bioloških lijekova. Prvo, budući se proizvode od živih organizama i strukturno su složeniji od kemijskih lijekova, male promjene u procesu proizvodnje mogu dovesti do neželjenih nuspojava. Drugo, moguća je nepredvidiva imunogenost. U tom slučaju protutijela proizvedena protiv komponenti biološkog lijeka mogu pogoršati simptome bolesti jer mogu prepoznati proteine domaćina s kojima lijek dijeli strukturne sličnosti (12,35).

Zbog velike incidencije u žena reproduktivne dobi izloženost antireumaticima tijekom trudnoće i dojenja sve je češći problem (14). Zbog etičkih razloga randomizirani pokusi na trudnicama se ne provode stoga su podatci o sigurnosti biološke terapije u trudnoći izvedeni iz prikaza slučajeva te presječnih i kohortnih studija (28,36). Tijekom ovog presječnog istraživanja zabilježeni su podatci o ishodu ukupno 24 trudnoća kod 18 pacijentica. 8/24 trudnoće činilo je kontrolnu skupinu s dijagnozom upalne reumatske bolesti tijekom kojih nije korištena biološka terapija. U 16/24 trudnoće korištena je biološka terapija.

Najučestalija dijagnoza u trudnoći je RA s ukupno 17/24 trudnoće (kontrolna skupina 5/8, biološka terapija 12/16), zatim PsA s ukupno 4/24 trudnoće (kontrolna skupina 1/8, biološka terapija 3/16) i AS s ukupno 2/24 trudnoće s po jednom u svakoj skupini. Jedna trudnoća u kontrolnoj skupini bila je s dijagnozom JIA. Zaključeno je kako nema značajne razlike u raspodjeli trudnoća obzirom na dijagnozu u odnosu na skupine. Bakula M. i suradnici 2018. su proveli slično istraživanje na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb. Izdvojili su 14 trudnoća tijekom kojih je korištena biološka terapija u periodu od 15 godina. Najviše je trudnoća i u ovoj studiji bilo pod dijagnozom RA (5/14), prate ju M. Castelmann (4/14), PsA (2/14) te RA + PsA (2/14) (36).

Biološka terapija je prije začeća korištena u 15 trudnoća (iz skupine sa sadašnjom biološkom terapijom  $n = 16$ ). Većinski zastupljeni lijekovi su iz skupine TNF- $\alpha$  inhibitora. Postoje razna

mišljenja o sigurnosti TNF- $\alpha$  inhibitora prije začeća - od potrebnog prekida, preko mogućeg korištenja do preporučenog korištenja. U literaturi se najčešće navodi kako se svi lijekovi iz skupine TNF- $\alpha$  inhibitora mogu preporučiti u perikonceptijskom razdoblju s time da je od njih najpoželjnija opcija certolizumab (31). On se strukturno razlikuje od ostalih lijekova iz grupe TNF- $\alpha$  inhibitora. Za razliku od infliksimaba, adalimumaba, etanercepta i golimumaba, ne posjeduje Fc regiju koja omogućuje aktivni prijelaz kroz posteljicu što je potvrđeno in vivo i in vitro studijama (15,16,31,32,36). Za ostale lijekove iz skupine malo je vjerojatno da će podatci o točnoj količini lijeka koja prelazi posteljicu ikada biti dostupni (15). U ovom istraživanju certolizumab je korišten prije polovice trudnoća na biološkoj terapiji što ne čudi obzirom da se smatra najsigurnijim za preporuku ženama na biološkoj terapiji koje planiraju trudnoću. Retrospektivnim istraživanjem 25 trudnoća prije kojih je korišten certolizumab ili etanercept, Shimada i sur. zaključili su kako biološka terapija prije trudnoće ne utječe na pojavnost pobačaja i prijevremenog poroda, a čak može skratiti vrijeme do trudnoće. Ovo je bilo prvo izvješće koje pokazuje da bDMARD imaju povoljan učinak na začeće u pacijentica s RA-om (37). U ovome istraživanju prije 5/15 trudnoća, od kojih su dvije pozitivnog ishoda, korišteni su lijekovi iz skupine IL-6 – tocilizumab te sirikumab. Sirikumab je korišten u sklopu kliničkog ispitivanja tijekom kojeg je došlo do neplanirane trudnoće, a lijek danas još nije na tržištu. Članak iz 2019. opisuje 358 promatranih trudnoća izloženih tocilizumabu (> 90 % prije trudnoće ili u prvom tromjesječju). Stopa živorođene djece bila je 60 % sa stopom spontanih pobačaja 22,9 %, ali su pacijentice istodobno uzimale metotreksat i povremeno leflunomid (15). Hoeltzenbein, Weber-Schoendorfer i njihovi suradnici također su prijavili visok postotak spontanih pobačaja povezanih uz tocilizumab dok u manjoj japanskoj studiji Nakajima i suradnika to nije bio slučaj (14). Zbog ograničenih informacija o ishodima trudnoće u žena koje su bile izložene samo tocilizumabu, IL-6 inhibitori trenutno se ne preporučuju u trudnoći ili planiranju iste (25).

Podatci o aktivnosti bolesti u trudnoćama na biološkoj terapiji poznati su za 9/16 trudnoća. U 5 je zabilježena niska aktivnost, a kod po 2 srednja ili visoka aktivnost bolesti. Aktivnost upalne reumatske bolesti povezana je s povećanim rizikom nepovoljnih ishoda trudnoće (14,15,28,29). U ovome istraživanju od četiri trudnoće s visokom i srednjom aktivnosti bolesti, dvije su u tijeku i bez komplikacija, a dvije su završile terminskim porodom. U metaanalizi 6692 trudnoća u žena s upalnom bolesti crijeva Kim MA i sur. potvrdili su povezanost aktivnosti bolesti u perikonceptijskom razdoblju i trudnoći s povećanim rizikom od nepovoljnih ishoda trudnoće.

Točnije, rezultati su pokazali povezanost veće aktivnosti bolesti s povećanim stopama prijevremenog poroda, male porođajne težine, spontanijih pobačaja i mrtvorodenčadi. Povezanost nije utvrđena za povećan rizik potrebnog carskog reza i pojavnosti kongenitalnih malformacija (38). U istraživanju na 400 žena s RA-om, Bharti i suradnici utvrdili su povezanost visoke aktivnosti bolesti u ranoj trudnoći s prijevremenim porodom i novorođenčadi malom za gestacijsku dob (39).

Kod 4 trudnoće u kontrolnoj i 5 trudnoća na biološkoj terapiji zabilježene su komplikacije u trudnoći. Nema značajne razlike u prisutnosti komplikacija obzirom na kontrolnu skupinu trudnoća i trudnoća na biološkoj terapiji. Komplikacije trudnoća na biološkoj terapiji bile su krvarenje u ranoj trudnoći, difuzne poliartralgije, gestacijski dijabetes, sideropenična anemija te kronične promjene zglobova u sklopu RA-a. Zaključujemo kako se ove komplikacije ne mogu izravno povezati s korištenjem biološke terapije. Difuzne poliartralgije, kronične promjene zglobova i gestacijski dijabetes potencijalno su rezultat nekontrolirane aktivnosti bolesti.

Kod pacijentica s upalnim reumatskim bolestima 8/13 trudnoća na biološkoj terapiji završilo je terminskom porodom zdravog djeteta, a 5/13 spontanijim abortusom. 3 trudnoće na biološkoj terapiji u vrijeme istraživanja bile su još u tijeku, u završnom mjesecu trudnoće i bez zabilježenih komplikacija. U kontrolnoj skupini pacijentica s upalnim reumatskim bolestima koje nisu primale biološku terapiju 7/8 trudnoća završilo je terminskim porodom zdravog djeteta dok je kod jedne pacijentice trudnoća imala neželjen ishod. Neželjeni ishod ne može se statistički povezati s korištenjem antireumatske terapije. Ta trudnoća završila je hitnim carskim rezom u 22. tjednu trudnoće - rođeno je jedno mrtvorodenče, a drugo dijete je preminulo za 7 dana. Zaključujemo kako nema značajne razlike u raspodjeli trudnoća obzirom na ishod trudnoće i skupine. O'Bryne i suradnici napravili su najveću metaanalizu (do prosinca 2021.) više od 11 000 trudnoća na biološkoj terapiji. Uspoređivali su ishode trudnoća trudnica s upalnom reumatskom bolesti na biološkoj terapiji, trudnica s upalnim reumatskim bolestima bez biološke terapije i trudnica bez dijagnoze upalne reumatske bolesti. Nisu pronašli povezanost među skupinama s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija, neonatalnih infekcija, male porođajne težine, pobačajem ili preeklampsijom. Jedina statistički značajna razlika bila je u stopama prijevremenog poroda između trudnica s dijagnozom upalne reumatske bolesti na biološkoj terapiji i bez dijagnoze upalne reumatske bolesti. Ipak, ne postoji razlika u stopama tog ishoda trudnoće u trudnica s dijagnozom obzirom na liječenje biološkom terapijom. S druge strane, Tsao i suradnici u svojoj metaanalizi

navode povećanu stopu prijevremenog poroda na biološkoj terapiji u usporedbi na one s istom dijagnozom bez biološke terapije. Komaki i suradnici prijavili su 2.62 puta veći rizik prijevremenog poroda nakon trudnoće na biološkoj terapiji u usporedbi s općom populacijom (28).

Zaključno, pretpostavlja se da tijek i ishod trudnoće najviše ovise o kontroli i aktivnosti bolesti, a ne samom liječenju biološkom terapijom. Geldhof i suradnici navode kako su žene s visokom aktivnosti bolesti izložene puno većem riziku komplikacija trudnoće neovisno koriste li biološku terapiju ili ne (28). U ovom istraživanju kod pacijentica sa srednjom i visokom aktivnosti bolesti nisu zabilježene komplikacije i negativni ishodi, ali treba uzeti u obzir ograničenja studije.

Dostupni podatci ukazuju da žene koje koristi biološku terapiju prije začeća i tijekom trudnoće, bilo TNF- $\alpha$  inhibitore ili druge, imaju povoljne ishode trudnoće. Ipak, obzirom na ograničenost podataka ove lijekove u trudnoći treba razmotriti ako korist održavanja kontrole bolesti opravdava moguće rizike za fetus (29).

Obzirom da je ovo presječna studija retrospektivnog karaktera prikupljanjem podataka može doći do gubitka dijela istih. Dodatno, podatci o aktivnosti bolesti u trudnoći nisu kod svih trudnoća mjerene u istom tjednu trudnoće, a aktivnost bolesti je vjerojatno važan indikator za ishod iste. Osim toga, biološka terapija nije dugo u primjeni tijekom trudnoće. Iako se dobiveni rezultati o ishodu trudnoće tijekom kojih je korištena biološka terapija ne razlikuju od rezultata već objavljenih u medicinskoj literaturi, treba uzeti u obzir premali uzorak pacijentica tj. trudnoća.

## 6. ZAKLJUČAK

Nakon provedenog presječnog istraživanja može se zaključiti:

- Zabilježeno je 16 trudnoća kod 11 žena s upalnom reumatskom bolesti izloženih biološkoj terapiji prije/tijekom trudnoće u razdoblju od 01. 01. 2008. – 31. 12. 2023.
- Najčešća vrsta biološke terapije prije i tijekom trudnoće su TNF- $\alpha$  inhibitori. IL-6 inhibitori korišteni su prije 5/16 trudnoća.
- Nema značajne razlike u prisutnosti komplikacija obzirom na kontrolnu skupinu trudnoća i trudnoća na biološkoj terapiji.
- Od trudnoća s visokom i srednjom aktivnosti bolesti na biološkoj terapiji, polovica je u tijeku i bez komplikacija, a polovica je završila terminskim porodom zdravog djeteta.
- Nema značajne razlike u raspodjeli trudnoća obzirom na ishod trudnoće i skupine (kontrolna skupina trudnoća i skupina trudnoća na biološkoj terapiji).

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Utvrditi povezanost ishoda trudnoće s aktivnosti bolesti i biološkom te drugom terapijom u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima.

**Nacrt studije:** presječno istraživanje

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno na 18 pacijentica s upalnom reumatskom bolesti kod kojih je zabilježena trudnoća tijekom liječenja na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, KBC Osijek. Zabilježeni su podaci za ukupno 24 trudnoće. 11 bolesnica je koristilo biološku terapiju prije/tijekom trudnoće. Kontrolna skupina 8 bolesnica s dijagnozom upalne reumatske bolesti nije koristila biološku terapiju prije/tijekom trudnoće. Povijesni podaci prikupljeni su iz medicinske dokumentacije. Kategorički podaci su predstavljani apsolutnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Razina značajnosti je postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ .

**Rezultati:** Medijan dobi bolesnica kontrolne skupine je 31, a bolesnica na biološkoj terapiji 34 godine. Najučestalija dijagnoza je RA kod 17/24 trudnoće, PsA kod 4/24 trudnoće, a kod 2/24 je dijagnoza AS. Nema značajne razlike u raspodjeli trudnoća obzirom na dijagnozu u odnosu na skupine. Obzirom na aktivnost bolesti u trudnoći kod bolesnica na biološkoj terapiji, kod 5/9 trudnoća zabilježena je niska aktivnost, a kod po 2/9 srednja ili visoka aktivnost bolesti. Od 4 trudnoće s visokom i srednjom aktivnosti bolesti 2 su u tijeku, a 2 su završile terminskim porodom. Nema značajne razlike u prisutnosti komplikacija obzirom na kontrolnu skupinu trudnoća i trudnoća na biološkoj terapiji. Nema značajne razlike u raspodjeli trudnoća obzirom na ishod trudnoće i skupine.

**Zaključak:** Od trudnoća s visokom i srednjom aktivnosti bolesti na biološkoj terapiji, polovica je u tijeku bez komplikacija, a polovica je završila terminskim porodom zdravog djeteta. Nema značajne razlike u raspodjeli trudnoća obzirom na ishod trudnoće i skupine.

**Ključne riječi:** ankilozantni spondilitis; biološka terapija; DMARD; psorijatični artritis; reumatoidni artritis; trudnoća

## 8. SUMMARY

### **Biological therapy and pregnancy outcomes in patients with inflammatory rheumatic diseases**

**Objectives:** The aim of this study was to determine the correlation between disease activity and use of bDMARD with pregnancy outcomes in patients with inflammatory rheumatic diseases.

**Study design:** cross-sectional study

**Participants and Methods:** The study included 18 patients with inflammatory rheumatic disease in which pregnancy was recorded while treated at the Institute for Rheumatology, Clinical Immunology and Allergies of CHC Osijek. Data were recorded for a total of 24 pregnancies. 11 patients used biological therapy before/during pregnancy. The control group of 8 patients diagnosed with inflammatory rheumatic disease did not use biological therapy before/during pregnancy. The data was collected from the medical records. Fisher's exact test was used for the statistical data processing. The significance level was set at  $\text{Alpha} = 0.05$ .

**Results:** The median age of patients in the control group is 31, and the median age of patients on biological therapy is 34. The most common diagnosis is RA in 17/24 pregnancies, PsA in 4/24 pregnancies, and AS in 2/24. There is no significant difference in the distribution of pregnancies with regard to the diagnosis in relation to the groups. Considering the disease activity during pregnancy in patients on biological therapy, 5/9 pregnancies had low activity, 2/9 had medium and 2/9 high disease activity. Of the 4 pregnancies with high and medium disease activity, 2 are in progress and 2 ended in term delivery. There is no significant difference in the presence of complications regarding the control group of pregnancies and pregnancies on biological therapy. There is no significant difference in the distribution of pregnancies with regard to pregnancy outcome and group.

**Conclusion:** Half of the pregnancies with medium or high disease activity are ongoing and without complications, and half ended in term delivery of a healthy child. There is no significant difference in the distribution of pregnancies with regard to pregnancy outcome and group.

**Keywords:** ankylosing spondylitis; biological therapy; DMARD; psoriatic arthritis rheumatoid arthritis; pregnancy

**9. LITERATURA**

1. Čulo M, Morović-Vergles J. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA BOLI U REUMATSKIM BOLESTIMA. *Reumatizam*. 2016;63. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/182832>
2. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021 Oct 23;10(11):2857. doi: 10.3390/cells10112857.
3. Köhler BM, Günther J, Kaudewitz D, Lorenz HM. Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2019 Jun 28;8(7):938. doi: 10.3390/jcm8070938.
4. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):501-507. doi: 10.1159/000493390.
5. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E. Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 23;21(15):5238. doi: 10.3390/ijms21155238.
6. Grazio S, Doko Vajdić I. Psorijatični artritis. *Medix*. 2020 Sep.
7. Anić B, Padjen I. LIJEČENJE PSORIJATIČNOG ARTRITISA BIOLOŠKIM I CILJANIM SINTETSKIM LIJEKOVIMA. *Reumatizam*. 2017;64(suppl. 1). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/188339>
8. Ebrahimiadib N, Berijani S, Ghahari M, Pahlaviani FG. Ankylosing Spondylitis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021 Jul 29;16(3):462-469. doi: 10.18502/jovr.v16i3.9440.
9. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug;40(8):3079-3093. doi: 10.1007/s10067-021-05679-7.
10. Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of TNF-Inhibitors. *Front Immunol*. 2020 Feb 26;11:312. doi: 10.3389/fimmu.2020.00312.
11. Milaković D, Crnčević Urek M. Biološka terapija u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva. *Medicina Fluminensis*. 2020;56(2):137-146. Dostupno na: [https://doi.org/10.21860/medflum2020\\_237301](https://doi.org/10.21860/medflum2020_237301)
12. Makurvet F.D. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access. 2021;9. doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100075.



13. Benjamin O, Goyal A, Lappin SL. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD). 2022 Jul 4. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29939640.
14. Beltagy A, Aghamajidi A, Trespidi L, Ossola W, Meroni PL. Biologics During Pregnancy and Breastfeeding Among Women With Rheumatic Diseases: Safety Clinical Evidence on the Road. *Front Pharmacol*. 2021 Feb 11;12:621247. doi: 10.3389/fphar.2021.621247.
15. Soh MC, Moretto M. The use of biologics for autoimmune rheumatic diseases in fertility and pregnancy. *Obstet Med*. 2020 Mar;13(1):5-13. doi: 10.1177/1753495X19841799. Epub 2019 May 30. PMID: 32284726; PMCID: PMC7133102.
16. Pham-Huy A, Top KA, Constantinescu C, Seow CH, El-Chaâr D. The use and impact of monoclonal antibody biologics during pregnancy. *CMAJ*. 2021 Jul 26;193(29):E1129-E1136. doi: 10.1503/cmaj.202391. PMID: 34312166; PMCID: PMC8321301.
17. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR, Yang SH. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 8;22(5):2719. doi: 10.3390/ijms22052719.
18. Zamri F, de Vries TJ. Use of TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis and Implications for the Periodontal Status: For the Benefit of Both? *Front Immunol*. 2020 Oct 23;11:591365. doi: 10.3389/fimmu.2020.591365.
19. Jung SM, Kim WU. Targeted Immunotherapy for Autoimmune Disease. *Immune Netw*. 2022 Feb;22(1):e9. Dostupno na: <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e9>
20. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1167-1178. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356. Epub 2019 Jul 5. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):e12.
21. von Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, Gori T, Kaya Z, Thaci D, Schäffler A. IL-17A in Psoriasis and Beyond: Cardiovascular and Metabolic Implications. *Front Immunol*. 2020 Jan 15;10:3096. doi: 10.3389/fimmu.2019.03096.
22. Rafael-Vidal C, Pérez N, Altabás I, Garcia S, Pego-Reigosa JM. Blocking IL-17: A Promising Strategy in the Treatment of Systemic Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 26;21(19):7100. doi: 10.3390/ijms21197100.

23. Jones SA, Takeuchi T, Aletaha D, et al Interleukin 6: The biology behind the therapy. *Considerations in Medicine* 2018;2. doi: 10.1136/conmed-2018-000005
24. Joseph D, Tintinger GR, Ker JA, Pannell N. Adverse effects of biologic anti-inflammatory agents on the respiratory system: A review. *Afr J Thorac Crit Care Med.* 2021 Jun 23;27(2):10.7196/AJTCCM.2021.v27i2.117. doi: 10.7196/AJTCCM.2021.v27i2.117.
25. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol.* 2019 Mar;29(2):258-267. doi: 10.1080/14397595.2018.1546357.
26. Prieto-Peña D, Dasgupta B. Biologic agents and small-molecule inhibitors in systemic autoimmune conditions: an update. *Pol Arch Intern Med.* 2021 Feb 26;131(2):171-181. doi: 10.20452/pamw.15438.
27. Morović-Vergles J. Sigurnost primjene rituximaba u bolesnika s reumatoidnim artritismom. *Reumatizam.* 2010;57(2):158-160. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/124669>
28. O'Byrne LJ, Alqatari SG, Maher GM, O'Sullivan AM, Khashan AS, Murphy GP, McCarthy FP. Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2022 Jul;129(8):1236-1246. doi: 10.1111/1471-0528.17093.
29. Nguyen H, Ahmed K, Luo W, Flint J, Giles I. A Systematic Review of the safety of non-TNF inhibitor biologic and targeted synthetic drugs in rheumatic disease in pregnancy. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Dec;51(6):1205-1217. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.09.004.
30. Pham-Huy A, Top KA, Constantinescu C, Seow CH, El-Chaâr D. The use and impact of monoclonal antibody biologics during pregnancy. *CMAJ.* 2021 Jul 26;193(29):E1129-E1136. doi: 10.1503/cmaj.202391.
31. Romanowska-Próchnicka K, Felis-Giemza A, Olesińska M, Wojdasiewicz P, Paradowska-Gorycka A, Szukiewicz D. The Role of TNF- $\alpha$  and Anti-TNF- $\alpha$  Agents during Preconception, Pregnancy, and Breastfeeding. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 13;22(6):2922. doi: 10.3390/ijms22062922.
32. Soh MC, Moretto M. The use of biologics for autoimmune rheumatic diseases in fertility and pregnancy. *Obstet Med.* 2020 Mar;13(1):5-13. doi: 10.1177/1753495X19841799.
33. Marušić M, Petrak J, Petrovečki M, Marušić A. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.

34. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2014;54(7):1200–9. doi:10.1093/rheumatology/keu461
35. Small vs Big: Understanding the Differences between Small Molecule Drugs and Biologic Drugs | IMMpress Magazine [Internet]. [www.immpressmagazine.com](http://www.immpressmagazine.com). Available from: <https://www.immpressmagazine.com/small-vs-big-understanding-the-differences-between-small-molecule-drugs-and-biologic-drugs/>
36. Bakula, M, Kilić, P, Cerovec, M, Mayer, M, Anić B. Biološka terapija i trudnoća – iskustvo tercijarnog centra. *Reumatizam*. 2019;66(1):10-25. <https://doi.org/10.33004/reumatizam-66-1-2>
37. Shimada H, Kameda T, Kenji Kanenishi, Miyatake N, Nakashima S, R. Wakiya, et al. Effect of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs for patients with rheumatoid arthritis who hope to become mothers. *Clinical Rheumatology*. 2019 Feb 7;38(5):1453–8.
38. Kim MA, Kim YH, Chun J, Hye Sun Lee, Soo Jung Park, Jae Hee Cheon, et al. The Influence of Disease Activity on Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021 May 4 [cited 2023 Jun 2];15(5):719–32. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/15/5/719/5974276?login=false>
39. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, et al. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *The Journal of Rheumatology*. 2015 Apr 15;42(8):1376–82.

## 10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci:

Ime i prezime: Ivona Sivonjić

Datum i mjesto rođenja: 28. 10. 1999., Vinkovci

e-mail: ivona.sivonjic@gmail.com

Obrazovanje:

2014. - 2018. Opća gimnazija Matije Antuna Reljkovića, Vinkovci

2018. - 2021. Sveučilišni preddiplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike na Medicinskom fakultetu Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

2021. - danas Sveučilišni diplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike na Medicinskom fakultetu Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku