

SICUREZZA IN GRAVIDANZA DEI BIOLOGICI USATI PER LE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

TAKE HOME MESSAGES

- ✓ I biologici somministrati alle donne con MICI in corso di gravidanza non sembrano essere associati ad un aumentato rischio di interruzione prematura di gravidanza, parto pretermine, numero di nati morti, basso peso alla nascita, e malformazioni congenite
- ✓ La continuazione della terapia con anti-TNF durante il 3° trimestre, rispetto alla sospensione prima della 30esima settimana, non è associata a esiti avversi di gravidanza
- ✓ La prevalenza di esiti avversi di gravidanza tra le donne affette da MICI in terapia biologica è relativamente bassa e non maggiore di quella osservata nella popolazione generale.

INTRODUZIONE

L'incidenza e la prevalenza della colite ulcerosa (CU) e della malattia di Crohn (MC), le due principali forme di malattia infiammatoria intestinale (MICI), sono in aumento in tutto il mondo, ed è di particolare rilievo il fatto che l'incidenza delle MICI sia più alta nella fascia di età compresa tra 20 e 29 anni [1]. Pertanto, il picco di incidenza delle MICI si sovrappone agli anni riproduttivi e ha un impatto considerevole sul processo decisionale relativo alla gravidanza. In generale, le donne con MICI quiescente hanno gli stessi tassi di fertilità delle donne senza MICI [2]. La malattia attiva, invece, è associata ad un aumentato rischio di esiti avversi della gravidanza come l'interruzione precoce di gravidanza (early pregnancy loss, EPL), basso peso alla nascita e parto pretermine [3]. La maggior parte dei farmaci usati per le MICI è sicura da continuare durante la gravidanza. Tuttavia, i pazienti spesso percepiscono erroneamente dei rischi e interrompono il trattamento prima o durante la gravidanza, e si stima che solo il 60-75% delle donne in gravidanza ha rispettato il piano di trattamento raccomandato [4]. I biologici hanno cambiato il panorama della gestione delle MICI, a partire dall'infliximab (IFX), che è stato il primo biologico ad essere utilizzato nelle MICI, proseguendo poi con Adalimumab (ADA), Golimumab (GOL) ed i più recenti Vedolizumab (VDZ) e Ustekinumab (UST). Grazie all'introduzione di queste nuove molecole, un numero sempre maggiore di pazienti è oggi in grado di

ottenere e mantenere per lungo tempo la remissione dalla malattia [5]. Alla luce di ciò, si ritiene che un controllo ottimale della malattia intestinale in previsione di una gravidanza, ottenuto con i biologici, possa influenzare in maniera positiva il decorso della stessa [6]. Sono tuttavia necessari ulteriori studi su popolazioni più ampie per meglio comprendere la sicurezza dell'esposizione ai biologici in gravidanza [7]. Molti medici interrompono la terapia biologica prima del terzo trimestre per abbassare i livelli di farmaco. Una recente metanalisi ha affrontato l'argomento della sicurezza dei farmaci biologici usati in gravidanza per le MICI [8].

METODI DELLA RICERCA

La revisione sistematica è stata eseguita secondo le linee guida della Cochrane e ha riportato i risultati seguendo le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis). Il protocollo di studio è stato registrato nel database PROSPERO, CRD42019135721, 15 settembre 2019 ed è disponibile online alla pagina web: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>. Scopo della revisione della letteratura è stato analizzare se la terapia biologica influisce sugli esiti della gravidanza nelle MICI in termini di EPL (cioè, interruzione della gravidanza prima delle 20 settimane); parto pretermine (cioè, nascita da 20 a 37 settimane di gestazione); nati morti (cioè feto non vitale dopo 20 settimane fino al termine); basso peso alla nascita (cioè, peso inferiore a 2500 g in un bambino nato a termine) o malformazioni congenite. Inoltre, è stato esaminato se la continuazione dei farmaci biologici durante il terzo trimestre di gravidanza fosse associata ad un aumentato rischio di parto pretermine, basso peso alla nascita o malformazioni congenite. Gli studi erano eleggibili per la revisione sistematica se includevano almeno un gruppo di trattamento in cui è stato somministrato un agente biologico per le MICI durante la gravidanza e sono stati valutati gli esiti avversi. Sono stati inclusi studi controllati randomizzati, ma anche studi osservazionali non randomizzati, studi di coorte, case-series e case-reports. Gli esiti principali includevano EPL, nascita pretermine, nati morti, basso peso alla nascita e malformazioni congenite, nonché la continuazione della terapia biologica durante il terzo trimestre rispetto alla sospensione prima della 30a settimana di gestazione.

RISULTATI DELLA RICERCA

La ricerca in letteratura ha identificato 3.497 documenti, inclusi abstract di congressi comprendenti studi osservazionali non randomizzati, studi di coorte, case-series e case-reports, mentre non sono stati identificati studi randomizzati controllati. Sono state selezionate per la revisione 116 pubblicazioni, tuttavia 5 studi sono stati esclusi dalla metanalisi a causa di comorbidità come l'artrite reumatoide, mentre un altro studio è stato eliminato in quanto non tutti le partecipanti avevano ricevuto un agente biologico. Inoltre, sono stati esclusi

Sicurezza dei biologici in gravidanza

dalla metanalisi tutti gli studi con meno di 10 pazienti. Pertanto, in totale sono stati esclusi 68 studi comprendenti 922 donne, e sono stati considerati validi per la metanalisi 48 studi con 6963 pazienti [9-56].

Interruzione precoce di gravidanza (early pregnancy loss, EPL)

La prevalenza di EPL era del 7% (IC 95% 5-8%) in 31 studi condotti su pazienti che avevano ricevuto inibitori del TNF; del 18% (12-24%) in 4 studi condotti su donne trattate con VDZ; 17% (12-22%) in 2 studi che includevano donne trattate con UST. Attraverso un'analisi dei sottogruppi, è stata identificata una prevalenza significativamente più alta di EPL nelle pazienti esposte a VDZ ($p = 0,001$) e UST ($p < 0,001$) rispetto agli inibitori del TNF. Tuttavia, è bene sottolineare come questi dati debbano essere interpretati con cautela a causa della ridotta casistica esaminata. Analizzando 20 studi con dati sufficientemente adeguati sull'attività di malattia, non è stata osservata correlazione con quest'ultima (al momento del concepimento) e l'evento EPL. In generale, la prevalenza complessiva di EPL risultava dell'8% (95% CI 6-10%) nelle donne con MICI in concomitanza con l'uso di farmaci biologici in gravidanza, e tale percentuale non si discostava dal rischio generale di EPL dell'11% riportato nelle pazienti con MICI in una recente coorte di 7917 donne [57] e dal rischio di EPL del 14% nella popolazione generale [58].

Nascita pretermine

La prevalenza della nascita pretermine era dell'8% (IC 95% 4-14%) in 27 studi con anti-TNF; del 19% (IC 95% 12-26%) in 4 studi con VDZ e dell'8% (IC 95% 4-14%) in 1 studio con UST. Le analisi dei sottogruppi hanno identificato una prevalenza significativamente maggiore di parto pretermine nei soggetti esposti a VDZ ($p = 0,005$), ma non per UST ($p = 0,912$) rispetto agli inibitori del TNF, sebbene anche questi dati debbano essere interpretati con prudenza a causa dei limitati dati disponibili. L'attività di malattia al momento del concepimento non risultava correlata all'evento nascita pretermine. La prevalenza complessiva di nascita pretermine era del 9% (IC 95% 7-11%) con l'uso di farmaci biologici in generale, e pertanto sovrapponibile alla percentuale del 10% di nascita pretermine riscontrata in una coorte di 1960 donne con MICI [59] e dell'11% nella popolazione generale [58].

Nati morti

La prevalenza dei nati morti era dello 0% in 20 studi con anti-TNF; 0% (0-0%) in 3 studi con VDZ; e 0% (0-0%) in 2 studi con UST. Questo dato era coerente con la prevalenza del 1% di nati morti nelle donne con MICI [59] e del 2% nella popolazione di donne in generale [58].

Basso peso alla nascita

La prevalenza del basso peso alla nascita era dell'8% (IC 95% 5-10%) in 22 studi condotti su donne trattate con inibitori del TNF e del 5% nelle donne esposte a VDZ (un solo studio adeguato all'analisi). Dall'analisi dei sottogruppi, non è stata trovata alcuna differenza nella prevalenza di basso peso alla nascita per VDZ rispetto agli inibitori del TNF ($p = 0,514$), ma trattandosi di un unico studio esaminato con VDZ, i dati vanno considerati con cautela. Allo stesso modo, non si rilevava alcuna correlazione tra attività di malattia al momento del concepimento e basso peso alla nascita (14 studi presi in considerazione). La prevalenza complessiva di basso peso alla nascita era dell'8% (IC 95% 5-10%) con l'uso di farmaci biologici in generale, e pertanto molto inferiore alla percentuale del 20% riscontrata in uno studio caso-controllo condotto su donne con MICI in fase attiva durante la gravidanza [60].

Malformazioni congenite

La prevalenza riscontrata di malformazioni congenite è stata dell'1% (IC 95% 1-2%) in 36 studi con TNF; 1% (IC 95% 0-4%) in 5 studi con VD e 5% (2-8%) in 3 studi con UST. Le analisi dei sottogruppi hanno rivelato una differenza significativa nelle malformazioni congenite tra i bambini esposti a UST ($p = 0.010$), rispetto agli inibitori del TNF ma nessuna differenza tra questi ultimi e VDZ ($p = 0.912$). Anche in questo caso, i risultati devono essere interpretati con cautela a causa del numero limitato di eventi nei due gruppi di biologici UST e VDZ. La prevalenza complessiva di anomalie congenite è stata dell'1% (IC 95% 1-2%) con l'uso di biologici in gravidanza, paragonabile al 3% riportato nella coorte di 1960 pazienti con MICI trattate con biologici [59] e al 3% della popolazione generale [58].

Rischio di esiti avversi ed interruzione-continuazione della terapia biologica durante la gravidanza

Il rischio di esiti avversi di gravidanza con la terapia biologica continuata durante il terzo trimestre, rispetto all'interruzione tra la 25esima e la 30esima settimana gestazionale, è stato esaminato attraverso 5 ampi studi di coorte con inibitori del TNF. Gli esiti avversi della gravidanza comprendevano nascita pretermine, basso peso alla nascita e malformazioni congenite. Tuttavia, uno di questi studi non ha presentato dati sufficienti su nessuno dei tre outcomes e, di conseguenza, il rischio relativo (RR) con IC al 95% per gli eventi avversi è stato stimato raggruppando i quattro studi rimanenti, per un totale di 906 donne con MICI. La continuazione della terapia con anti-TNF durante il 3° trimestre, rispetto alla sospensione prima della 30esima settimana, non è stata associata a parto pretermine (RR = 1,41; IC 95% 0,77-2,60), né ad un aumento del rischio di basso peso alla nascita (RR = 1,32; IC 95% 0,80-2,18), né ad un aumento del rischio di malformazioni congenite (RR = 1,28; IC 95% 0,47-3,49).

CONCLUSIONI

La sicurezza dei vari trattamenti disponibili per le MICI è una preoccupazione importante per le pazienti in età riproduttiva e può influenzare il processo decisionale relativo sia alla gravidanza che al proseguimento della terapia [61]. Nella presente revisione sistematica e meta-analisi di 48 studi comprendenti quasi 7000 donne in gravidanza con MICI, si evidenzia che la prevalenza di esiti avversi della gravidanza nei pazienti trattati con farmaci biologici non è superiore a quella della popolazione generale. Inoltre, non si evince alcun aumento significativo del rischio di esiti avversi della gravidanza con la terapia biologica continuata durante il terzo trimestre rispetto alla sospensione anticipata durante la gravidanza. I risultati di questa recente metanalisi sembrano confermare quelli di altri lavori precedenti, avvalorando il dato sulla sicurezza dei farmaci biologici somministrati alle donne con MICI durante la gravidanza. Bisogna tenere presente che comunque i gruppi di trattamento con VDZ e UST erano rappresentati da un campione numericamente molto piccolo e pertanto i riscontri relativi a questi agenti biologici vanno considerati con prudenza. In conclusione, la prevalenza di esiti avversi in gravidanza tra le donne affette da MICI in terapia biologica è relativamente bassa e non maggiore di quella osservata nella popolazione generale. Sono tuttavia necessari ulteriori approfondimenti, mediante studi su ampie casistiche, per validare il profilo di sicurezza in gravidanza di VDZ e UST nelle donne con MICI.

BIBLIOGRAFIA

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017;390:2769-2778.
2. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology* 2019;156:1508-1524.
3. Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, et al. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:329-334.
4. Julsgaard M, Norgaard M, Hvas CL, et al. Self-reported adherence to medical treatment prior to and during pregnancy among women with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1573-1580.
5. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2013 ;369:754-762.
6. de Lima A, Zelinkova Z, Mulders AG, et al. Preconception Care Reduces Relapse of Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1285-1292.
7. Luu M, Benzenine E, Doret M, et al. Continuous Anti-TNFalpha Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol* 2018;113:1669-1677.
8. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep 12:S1542-3565(20)31281-7
9. Luu M, Benzenine E, Doret M, et al. Continuous Anti-TNFalpha Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol* 2018;113:1669-1677.
10. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of Discontinuing Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy During Pregnancy on the Course of Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:318-321.
11. Julsgaard M, Hvas CL, Gearry RB, et al. Anti-TNF Therapy in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease: Effects of Therapeutic Strategies on Disease Behavior and Birth Outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:93-102.
12. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology* 2016;151:110-119.
13. Volger S, Tikhonov I, Lin C, et al. Pregnancy outcomes in women with psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis treated with ustekinumab. *Gastroenterology* 2020;158:S-442.
14. Soares E, Gravito-Soares M, Mendes S, et al. Biological therapy and pregnancy in inflammatory bowel disease: the long-term safety of in utero exposure in a tertiary center. *United European Gastroenterol J* 2016;4 (suppl 5):A641.
15. Arguelles-Arias F, Castro-Laria L, Barreiro-de AM, et al. Is safety infliximab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease? *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104:59-64.
16. Arsenescu R, Zhang C, Obi K, et al. Outcome of immunosuppressive treatment in pregnant IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2014;109 (suppl. 2):S515-S516.

17. Bar-Gil Shitrit A, Ben YA, Livovsky DM, et al. Exposure to Vedolizumab in IBD Pregnant Women Appears of Low Risk for Mother and Neonate: A First Prospective Comparison Study. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1172-1175.
18. Bernardes C, Loureiro R, Carvalho D, et al. Anti-tumour necrosis -alpha therapy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease: safely in woman and children. *J Crohns Colitis* 2017;11 (suppl. 1):S344.
19. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:495-501.
20. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNFalpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:433-440.
21. Clowse ME, Wolf DC, Forger F, et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *J Rheumatol* 2015;42:2270-2278.
22. de Lima A, Zelinkova Z, van der Ent C, et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut* 2016;65:1261-1268.
23. Deepak P, Stobaugh DJ. Maternal and foetal adverse events with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1035-1043.
24. Duricova D, Dvorakova E, Hradsky O, et al. Safety of Anti-TNF-Alpha Therapy During Pregnancy on Long-term Outcome of Exposed Children: A Controlled, Multicenter Observation. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:789-796.
25. Habal F. Biologic therapy in pregnancy and inflammatory bowel disease: a prospective 7 year study: clinical outcome. *J Crohns Colitis* 2013;7 (suppl. 1):S243.
26. Johnson DL, Jones KL, Chambers CD, et al. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: the OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Gastroenterology* 2009;136 (suppl. 1):A27.
27. Kammerlander H, Nielsen J, Knudsen T, et al. Anti-TNF-alpha Use During the Third Trimester of Pregnancy in Women with Moderate-severe Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1916-1923.
28. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:228-233.
29. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385-2392.
30. Kelly O, Hartery K, Boland K, et al. TNF alpha inhibitor use in pregnancy: experience in a European cohort. *J Crohns Colitis* 2014;8 (suppl. 1):S204-S205.
31. Kiely CJ, Subramaniam K, Platten J, et al. Safe and effective: anti-tumour necrosis factor therapy use in pregnant patients with Crohn disease and ulcerative colitis. *Intern Med J* 2016;46:616-619.
32. Kolar M, Duricova D, Mortlik M, et al. Pregnancy results in IBD patients on biosimilar infliximab. *Gastroent Hepatol* 2017;71 (suppl. 2):2529-2530.
33. Komoto S, Motoya S, Nishiwaki Y, et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan. *Intest Res* 2016;14:139-145.

34. Lichtenstein GR, Feagan BG, Mahadevan U, et al. Pregnancy Outcomes Reported During the 13-Year TREAT Registry: A Descriptive Report. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1678-1688.
35. Machková N, Bortlik M, Duricova D, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel disease exposed to anti-TNF-alpha therapy during pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012;6 (suppl. 1):S157.
36. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733-738.
37. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. Updated presentation at the DDW 2012. *Gastroenterology* 2012;142 (suppl. 5):S-149.
38. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:286-292.
39. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:941-950.
40. Mahadevan U, Naureckas S, Sharma B, et al. Pregnancy outcomes in women exposed to ustekinumab. *Gastroenterology* 2018;154 (suppl. 1):S588-S589.
41. Moens A, van Hoeve K, Humblet E et al. Outcome of Pregnancies in Female Patients With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Vedolizumab. *J Crohns Colitis* 2019;13:12-18.
42. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:129-138.
43. Ramos J, Cavalho D, Russo P, et al. Infliximab use during pregnancy in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8 (suppl. 1):S250-S251.
44. Scherl E, Jacobstein D, Murphy C, et al. Pregnancy outcome in women exposed to ustekinumab in the Crohn's disease clinical development program. *Am J Gastroenterol* 2017;113 (suppl. 1):S4.
45. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1846-1854.
46. Seirafi M, de VB, Amiot A, et al. Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:363-373.
47. Seow CH, Leung Y, Vande CN, et al. The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1329-1338.
48. 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.
49. Slater J, Phillips J, Guo C, et al. Pregnancy outcomes in women exposed to infliximab (innovator). *United European Gastroenterol J* 2016;4 (suppl 5):A444.
50. Snoeckx Y, Clark M, Geldhof A, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease exposed to infliximab. *J Crohns Colitis* 2013;7 (suppl.1):S170.
51. Subramaniam K, Hampe T, Pavli P. Maternal and foetal outcomes after anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28 (suppl 2):96.

52. Traussnigg S, Eser A, Primas C, et al. Adalimumab and infliximab therapy during pregnancy in IBD: a prospective assessment of outcome, safety and cord blood levels. *J Crohns Colitis* 2013;7 :S252.
53. Truta B, Leeds I, Efron J, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease pregnancy treated with infliximab: early versus late discontinuation of therapy. *Gastroenterology* 2019;156 (suppl 1):S-17.
54. . Yassin NA, Tyrrell T, Middleton H, et al. Clinical outcomes of children with prenatal exposure to anti-TNF therapy for maternal inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7 (suppl 1):S119.
55. Dunne C, Keegan D, Alakkari A, et al. Pretty baby: Successful use of anti-TNFalpha therapy for Crohn's disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2011;5:S122.
56. Pipek B, Duricova D, Mitrova K, et al. Vedolizumab drug levels in maternal and cord blood following treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy: Ongoing multicentre prospective study from the Czech Republic. *Gastroenterology* 2020;158:S-451.
57. Tandon P, Govardhanam V, Leung K, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse pregnancy-related outcomes in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:320-333.
58. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ* 2019;364:l869.
59. Shand AW, Chen JS, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a population-based study of prevalence and pregnancy outcomes. *BJOG* 2016;123:1862-1870.
60. Elbaz G, Fich A, Levy A, et al. Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:193-197.
61. Pinder M, Lummis K, Selinger CP. Managing inflammatory bowel disease in pregnancy: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2016;9:325-335.