

# TIOPURINE IN GRAVIDANZA NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

*A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa*

## INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) hanno tipicamente un esordio in età giovane-adulta e pertanto molte delle donne affette andranno incontro ad una gravidanza negli anni che seguono la diagnosi [1]. Di conseguenza, mantenere sotto controllo la malattia durante il concepimento e la gravidanza è un fattore di massima importanza, in quanto un decorso cronicamente attivo si correla con esiti avversi della gravidanza come aborto spontaneo, parto prematuro e basso peso alla nascita [2]. Per tali motivi, è consigliato il mantenimento della terapia con tiopurine durante la gravidanza [3]. *L'azatioprina (AZA) e la mercaptopurina (MP), sono indicate per il mantenimento della remissione sia per la rettocolite ulcerosa (RCU) che per la malattia di Crohn (MC) e le attuali linee guida ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) le considerano a basso rischio e ben tollerate durante la gravidanza [4].* Tuttavia, poiché è stato dimostrato che il metabolita attivo delle tiopurine, la 6-tioguanina nucleotide (6-TGN), riesca ad attraversare la placenta, vi sono delle notevoli difficoltà nel management clinico di tali situazioni [5].

## COSA SAPPIAMO

I dati provenienti dalla letteratura sono attualmente contrastanti. Infatti, alterazioni ematologiche, seppur di grado lieve, quali anemia, leucopenia e piastrinopenia, sono state rilevate in nati da madri che assumevano tiopurine [6]. Al contempo, studi su larga scala, condotti su donne affette da MICI in trattamento con tiopurine, non hanno evidenziato esiti negativi sul nascituro [7]. Di fatto, va sottolineato che molti dei dati disponibili provengono per lo più da casistiche retrospettive, in cui i fattori confondenti quali fumo, assunzione di acido folico e complicanze ostetriche, potrebbero svolgere un ruolo non del tutto marginale [8]. Nel 2003, uno di questi studi retrospettivi prese in esame 462 donne in trattamento con MP non rilevando nessun aumento nel tasso di aborti spontanei, aborti secondari a malformazioni fetali, difetti congeniti maggiori o minori, rispetto alle donne non trattate [9]. Sempre nel 2003, vennero prese in esame tutte le gravidanze verificatesi tra il 1991 ed il 2000, in una corte di circa 20000 donne danesi, andando a valutare, tra queste, le pazienti esposte a tiopurine. In totale furono individuate solo 11 gravidanze iniziate in concomitanza con una terapia con tiopurine e venne dimostrata l'associazione tra eventi avversi ed esposizione fetale alle tiopurine, tra cui un aumento del tasso di aborto spontaneo, parto pretermine e basso peso alla nascita [10]. Nel 2017, un gruppo di ricerca olandese pubblicò i risultati di uno studio

prospettico con follow-up ad un anno, condotto su 309 donne seguite dal 2008 al 2016 presso l'unità prenatale per pazienti affette da MICI. La possibilità di condurre uno studio su ampia casistica, prospettico, permise ai ricercatori di aggiustare i dati per diversi fattori confondenti, tra cui il tipo di MICI, i pregressi trattamenti per la fertilità, il dosaggio di tiopurine ed il decorso della malattia. Al termine dello studio, i dati provenienti dall'osservazione di 311 gravidanze, di cui il 35% dei casi in trattamento con tiopurine, non evidenziarono nessuna associazione tra terapia in corso e frequenza di aborti spontanei, né differenze nei due gruppi di neonati, ad un anno di follow-up, in termini di crescita, allergie, reazioni avverse alle vaccinazioni, suscettibilità alle infezioni ed insorgenza di patologie croniche [11].

*Una metanalisi del 2013*, prese in esame 9 studi, dimostrando un *maggiore rischio di malformazioni congenite nei nati da madri in trattamento con tiopurine*. Tuttavia tale dato non venne confermato quando le stesse donne furono confrontate con pazienti che, pur non essendo in terapia con tiopurine, erano affette da MICI [12]. Sugerendo, pertanto, che tali esiti potrebbero essere legati alla malattia sottostante piuttosto che all'esposizione a tiopurine [13]. In uno studio spagnolo, le pazienti trattate con tiopurine hanno avuto esiti di gravidanza migliori rispetto alle non esposte sottolineando l'importanza di un buon controllo della malattia durante l'intero corso della gravidanza [14].

*Una recentissima metanalisi*, pubblicata a dicembre 2017, ha cercato di fare luce su tali dati conflittuali, andando a valutare l'esito delle gravidanze in un totale di 782 pazienti esposte a tiopurine, rispetto al gruppo controllo di 3946 pazienti con MICI. Gli outcomes presi in esame sono stati il peso in rapporto all'età gestazionale (*small gestational age, SGA*) ed il basso peso alla nascita (*low birth weight, LBW*) in termini assoluti. Dall'analisi dei dati emerse che *le donne trattate con tiopurine durante la gravidanza presentarono un rischio più elevato di LBW (RR 1,4, IC 95%: 1,1-1,9, P = 0,007) rispetto alle non trattate, ma aggiustando il dato per l'attività della malattia la significatività spariva*. Nessuna differenza invece si osservò relativamente al SGA nei due gruppi di donne. Da sottolineare come l'attività di malattia si correlava con un più alto rischio di SGA e LBW, indipendentemente dalla terapia seguita [15].

## **CONCLUSIONI**

Diversi studi caso-controllo retrospettivi hanno riportato un aumento dei parti pretermine, LBW, SGA o anomalie congenite nei nati da pazienti con MICI trattate con tiopurine rispetto ai controlli [16]. Queste conclusioni sono tuttavia confondenti poiché molto spesso non sono stati presi in considerazione fattori quali il grado di attività di malattia e gli altri farmaci di mantenimento assunti dalla gestante [17]. È noto inoltre che molte donne affette da MICI diventano non aderenti ai farmaci durante la gravidanza, per paura di un effetto negativo sul feto. Questo atteggiamento è di per sé dannoso, poiché uno scarso

controllo di malattia influenza sensibilmente, in negativo, l'outcome della gravidanza [18]. Le riacutizzazioni della malattia intestinale, infatti, si associano ad una aumentata frequenza di complicanze sia nella madre che nel feto, pertanto è bene fare luce sugli aspetti che, in maniera indipendente, sono legati agli effetti sul nascituro e quelli invece imputabili alle tiopurine [19]. La terapia farmacologica costituisce una fonte considerevole di ansia per la paziente, ma va ricordato che la maggior parte dei farmaci utilizzati per il trattamento delle MICI sono, ad oggi, considerati sicuri [20], pertanto una buona informazione fornita da parte del personale medico potrebbe migliorare le scelte di aderenza terapeutica e gli esiti stessi della gravidanza [21].

#### **TAKE HOME MESSAGES <sup>[4]</sup>**

- ✿ *Una MICI in fase attiva durante la gravidanza è il primo fattore di rischio per nascite premature e basso peso alla nascita*
- ✿ *Il mantenimento della remissione è più importante sia per la madre che per il feto rispetto ai potenziali effetti avversi del farmaco*
- ✿ *L'uso delle tiopurine può considerarsi sicuro in gravidanza ma è bene valutare il potenziale rischio/beneficio*

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Molodecky et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142:46-54.
2. Kane SV. Inflammatory bowel disease, women, and pregnancy. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 9:741-3.
3. de Lima-Karagiannis et al. The Effects of Active IBD During Pregnancy in the Era of Novel IBD Therapies. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111:1305-1312.
4. van der Woude et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015; 9:107–124.
5. Jharap et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2014; 63:451-7.
6. de Boer NK et al. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:1390-2.
7. Dubinsky et al. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14:1736–1750
8. Shim et al. The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohn's Colitis*. 2011; 5:234-8.
9. Francella et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2003; 124:9–17.
10. Nørgård et al. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Mar 15; 17:827-34.
11. Kanis et al. Use of Thiopurines During Conception and Pregnancy Is Not Associated with Adverse Pregnancy Outcomes or Health of Infants at One Year in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15:1232-1241.e1.
12. Hutson et al. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2013; 33:1–8.
13. Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res a Clin Mol Teratol*. 2009; 85:647–654.
14. Casanova et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:433-440.
15. Gonzalez-Suarez et al. Impact of inflammatory bowel disease activity and thiopurine therapy on birth weight: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23:8082-8089.
16. Akbari et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:15-22.
17. Bröms et al. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1091-1098.
18. Julsgaard 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
19. Bar-Gil Shitrit et al. Management of Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy. *Dig Dis Sci*. 2016; 61:2194-204.
20. Selinger et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohn's Colitis*. 2013;7: e206–e213.
21. Mountfield et al. It IS worth the effort: Patient knowledge of reproductive aspects of inflammatory bowel disease improves dramatically after a single group education session. *J Crohn's Colitis*. 2014; 8:796–801.