

VEDOLIZUMAB IN GRAVIDANZA NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

INTRODUZIONE

Il vedolizumab è un anticorpo monoclonale anti-integrina $\alpha 4\beta 7$, con azione selettiva sul traffico linfocitario intestinale, approvato in Italia nel 2016 per il trattamento di adulti con colite ulcerosa (CU) e malattia di Crohn (MC) attiva da moderata a grave, che hanno avuto una risposta inadeguata, una perdita di risposta o che si sono dimostrati intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF- α) [1]. I risultati osservati fino ad ora nei trials clinici sono decisamente promettenti, mostrando l'efficacia del farmaco in termini di remissione, risposta clinica e guarigione della mucosa, senza tralasciare i vantaggi ottenuti sulla qualità di vita del paziente [2, 3].

Dal punto di vista epidemiologico, il picco di incidenza delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) si sovrappone spesso alla pianificazione familiare. Vedolizumab è un anticorpo IgG₁, e come tale riesce a passare attraverso la placenta materna, con la conseguente esposizione al feto. La preoccupazione sull'impatto di questo farmaco nella pianificazione di una gravidanza è pertanto lecita, poiché non è ancora accertato il grado di sicurezza di vedolizumab nelle donne esposte che iniziano una gravidanza, né sono note le potenziali sequele sui neonati. Pertanto, vi è un considerevole interesse su come possa essere l'impatto di vedolizumab nelle donne esposte in gravidanza e sui neonati [4].

Un recente studio pubblicato sulla rivista *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* ha esaminato i dati di sicurezza attualmente esistenti con l'obiettivo di fornire maggiori informazioni sull'utilizzo di vedolizumab in gravidanza [5]. Gli autori hanno condotto un'analisi, nell'ambito di 6 studi su vedolizumab condotti dal 2007 al 2013, per documentare e valutare i risultati della gravidanza di partecipanti donne sia esposte al farmaco direttamente, sia partner di partecipanti maschi (esposizione indiretta). Sul totale di 46 gravidanze verificatesi durante tali studi, 27 erano avvenute in donne che partecipavano allo studio, e di loro 24 erano esposte al farmaco e 3 al placebo, mentre 19 partner di partecipanti maschi avevano iniziato una gravidanza e 15 di loro erano partner di uomini esposti al farmaco e 4 al placebo. Delle 24 gravidanze in donne direttamente esposte al farmaco, 11 si erano concluse con nascite di bambini vivi, e nell'ambito di questi 11 bambini, solo 2 erano nati prematuri. Lo score di malattia in queste donne andava da remissione ad attività clinica moderata. Una sola anomalia congenita veniva registrata, rappresentata da agenesia del corpo calloso in un neonato nato a termine e la cui madre aveva ricevuto una singola dose di vedolizumab. Alla luce dei dati di farmacodinamica e farmacocinetica, ottenuti mediante i prelievi ematici effettuati a diversi *time points* durante lo studio, si è concluso che al momento del concepimento i livelli circolanti di

farmaco fossero bassi e, soprattutto, in concomitanza con l'organogenesi del corpo calloso, vedolizumab era stato ampiamente eliminato dall'organismo materno. Si erano verificati 4 aborti spontanei, nel primo trimestre, in donne esposte con malattia di grado moderato-severo, mentre 5 erano state le donne che avevano scelto un aborto selettivo. Delle restanti 4 gravidanze non era stata fornita documentazione. Nelle 3 donne trattate con placebo, una sola gravidanza aveva dato esito ad una nascita a termine con bambino sano, mentre le altre due donne avevano avuto un aborto spontaneo. Nelle 15 donne partner di uomini esposti al farmaco, 8 erano state le nascite con esito favorevole, 2 delle quali pretermine, e 2 gli aborti spontanei. Altre 2 donne avevano invece scelto un aborto selettivo, mentre delle 3 restanti gravidanze non si aveva documentazione.

DATI DI SICUREZZA POST-MARKETING

Fino a novembre 2015, 81 (79 in donne esposte direttamente e 2 in partner di maschi esposti) sono state le gravidanze segnalate nell'ambito dell'utilizzo *real life* di vedolizumab, di cui 24 (29.6%) legate ad uno o più eventi avversi. Tuttavia la documentazione relativa agli esiti di gravidanza è completa solo in 15 di questi casi, con 4 nati vivi, di cui due pretermine, e 11 aborti spontanei. Purtroppo, non abbiamo riscontri circa l'attività di malattia durante le gestazioni.

INTERPRETAZIONE DEI DATI

Si raccomanda di raggiungere la remissione delle MICI prima del concepimento [6]. La malattia in fase di quiescenza ha infatti un impatto minimo sul decorso e sul risultato della gravidanza, mentre le pazienti con malattia attiva al momento del concepimento sono più soggette ad aborto spontaneo, nascita pretermine, basso peso alla nascita e neonati piccoli per l'età gestazionale [7, 8]. In generale, l'interpretazione dell'impatto dell'attività di malattia sull'esito della gravidanza nelle donne trattate con vedolizumab risulta ancora poco chiaro, data la parziale disponibilità di dati e le casistiche ridotte. Per lo stesso motivo, l'uso degli antagonisti del recettore per l'integrina $\alpha 4\beta 7$ in gravidanza non è ancora inserito nelle linee guida attualmente riconosciute [9]. Tuttavia, dai risultati dei trials clinici controllati finora condotti, che pur risentono di una selezione attenta delle pazienti nonché di una minore variabilità di fattori confondenti che è caratteristica di un setting *real life*, sembra emergere che, nelle donne trattate con vedolizumab, i parti pretermine e gli aborti spontanei siano da correlarsi con un'attività generalmente più grave della malattia intestinale piuttosto che al farmaco in sé [5].

È quindi consequenziale che, per controllare la malattia in modo ottimale e mantenere la remissione, molte pazienti richiedano una terapia durante l'intero decorso della gravidanza, ed è pertanto di vitale importanza l'attenzione all'effetto dei farmaci sulla salute del feto [10, 11]. In questo senso, data la carenza, per ovvi motivi etici, di *trials* clinici su esposizione a vedolizumab in gravidanza, il ruolo della farmacovigilanza resta di fondamentale importanza per guidare le decisioni cliniche e fornire adeguate risposte ai pazienti [12].

In conclusione, sebbene questa prima analisi sia rassicurante e incoraggiante per i medici e le pazienti che continuano il trattamento con vedolizumab durante tutta la gestazione, ulteriori dati provenienti dalla sperimentazione clinica in corso, nonché dalle segnalazioni spontanee post-marketing, forniranno preziose informazioni e aumenteranno la nostra comprensione circa la sicurezza del farmaco in un delicato e particolare momento quale la gravidanza.

TAKE HOME MESSAGES



- ✚ I dati di letteratura sulla sicurezza del vedolizumab in gravidanza sono ancora limitati
- ✚ L'uso intenzionale di vedolizumab durante la gravidanza ad oggi deve essere deciso sulla base del rischio/beneficio per la madre e il nascituro
- ✚ Non è attualmente emersa una chiara controindicazione all'uso in gravidanza a causa di reazioni avverse verificatesi
- ✚ Le segnalazioni di farmacovigilanza post-marketing rappresentano la chiave per fornire i dati necessari alla stesura di linee guida adeguate e complete sull'uso del vedolizumab in gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Jovani M, Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic a4b7 cells. *Curr Drug Targets*. 2013 Nov;14(12):1433-43.
2. Feagan BG et al. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369:699-710.
3. Feagan BG et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomized GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45:264-275.
4. Julsgaard M et al. Vedolizumab safety in pregnancy and newborn outcomes. *Gut*. 2017 Oct;66(10):1866-1867.
5. Mahadevan U et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45:941-950.
6. van der Woude CJ et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107–24.
7. Hosseini-Carroll P et al. Pregnancy and inflammatory bowel diseases: current perspectives, risks and patient management. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6:156–71.
8. Bengtson MB et al. Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16: 847–55.
9. Mahadevan U et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 214–23.
10. Leung Y et al. Management of the pregnant inflammatory bowel disease patient on anti-tumour necrosis factor: state of the art and future directions. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28:505–9.
11. Vermeire S et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 811–23.
12. Bryant RV et al. Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how? *J Crohns Colitis* 2015; 9: 356–66.