

ESITI DI GRAVIDANZA IN DONNE CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI TRATTATE CON VEDOLIZUMAB

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) vedono il loro picco di incidenza in donne e uomini tra i 20 e i 30 anni e pertanto in piena età riproduttiva [1]. Essendo noto che l'attività di malattia si associa con esiti di gravidanza sfavorevoli, è cruciale un adeguato controllo della sintomatologia intestinale, sia prima del concepimento che durante l'intera gestazione [2]. Una serie di nuovi farmaci biologici si sta rivelando molto utile in tal senso, eppure ancora restano scarsi i dati relativi alla loro sicurezza in gravidanza [3]. La maggior parte delle attuali evidenze si basa solo sui dati relativi agli anti-TNF α , che al momento restano i soli biologici inclusi nelle linee guida ufficiali circa il trattamento delle MICI in gravidanza [4]. Il vedolizumab è un anticorpo monoclonale anti-integrina $\alpha 4\beta 7$, con azione selettiva sul traffico linfocitario intestinale, approvato nel 2014 dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per il trattamento di adulti con colite ulcerosa (CU) e malattia di Crohn (MC) attiva da moderata a grave [5]. La sua selettività per il tratto intestinale promette un ampio margine di sicurezza per il paziente in trattamento, tuttavia i dati di farmacovigilanza circa la sua influenza sugli esiti di gravidanza restano pochi e limitati ai risultati estrapolati esclusivamente dai trials clinici sperimentali [6,7].

UN NUOVO STUDIO

Recentemente, un gruppo di ricercatori dell'Università di Leuven, in Belgio (gruppo BIRD, Belgian IBD Research and Development group) ha pubblicato uno studio retrospettivo, condotto in 11 centri, sugli esiti delle gravidanze in pazienti con MICI, trattate con vedolizumab [8]. Il periodo di osservazione è durato da marzo 2009 (anno in cui il farmaco si è reso disponibile nell'ambito di trials clinici sperimentali) a febbraio 2018 (4 anni dopo la sua approvazione da parte dell'EMA). Per la raccolta dei dati, oltre a visionare le cartelle cliniche, sono state contattate direttamente le madri, al fine di fornire ulteriori informazioni relative al primo anno di vita del bambino; inoltre i medici di famiglia venivano consultati qualora vi fossero informazioni mancanti o dati incompleti. L'obiettivo principale è stato valutare l'esito della gravidanza durante terapia con vedolizumab, prendendo in considerazione il numero di nati vivi, nati morti, aborti spontanei e interruzioni volontarie di gravidanza, frequenza di parto pretermine, tipologia di parto, infezioni, eclampsia e preeclampsia, riattivazione di malattia durante la gravidanza. Gli *outcome* secondari hanno valutato complicanze neonatali, come il ridotto accrescimento intrauterino, il basso peso alla nascita (definito tale se

inferiore a 2500 g in un neonato a termine), il neonato piccolo rispetto all'età gestazionale (definito tale se inferiore al decimo percentile), uno score di Apgar basso (definito tale se <7 a 5 minuti), anomalie congenite, ricovero in un'unità di terapia intensiva neonatale, infezioni severe o neoplasie nel primo anno di vita.

GRAVIDANZE OSSERVATE

Negli 11 centri che hanno preso parte allo studio, sono state osservate 24 gravidanze in 24 donne con MICI trattate con vedolizumab. Di loro, 4 (17%) partecipavano al trial clinico sponsorizzato GEMINI al momento del concepimento e, per protocollo, avevano dovuto lasciare la sperimentazione clinica non appena nota la gravidanza. Nonostante ciò, 2 di queste donne avevano continuato ad avere la somministrazione di vedolizumab, al di fuori della sperimentazione clinica suddetta, attraverso un programma di assistenza medica. Le restanti donne (n=20, 83%) avevano ricevuto la somministrazione di vedolizumab nella pratica clinica di routine, al momento del concepimento o durante la gravidanza. Tre delle 24 gravidanze non hanno portato alla nascita di neonati vivi: 1 aborto spontaneo alla settimana 6 di gestazione, spiegabile dai clinici con la sottostante attività di malattia; 1 interruzione volontaria di gravidanza, indipendente da motivi medici; 1 morte fetale alla settimana 22 di gestazione per una corioamnionite. Le restanti 21 gravidanze hanno portato a 23 nati vivi, poiché includevano due coppie di gemelli dizigoti.

CARATTERISTICHE DELLE MADRI

Su 24 donne, 22 si trovavano nella fase di mantenimento della terapia con vedolizumab al momento del concepimento, mentre le 2 donne rimanenti avevano ricevuto la dose di vedolizumab nella quarta settimana di gestazione, non sapendo di esserlo. Al momento del concepimento, 5 donne avevano una malattia clinicamente attiva. Il trattamento con vedolizumab è stato interrotto in 5 casi al primo trimestre di gravidanza, ed in 16 casi al secondo; in tutti i casi tale sospensione è avvenuta dopo un consulto multidisciplinare, tranne che per una singola paziente che aveva richiesto l'interruzione del farmaco per la comparsa di artralgie. In 2 pazienti il trattamento con vedolizumab è continuato per l'intera gravidanza, a causa della persistente attività di malattia; 1 donna, infine, era in trattamento con vedolizumab al momento dell'aborto spontaneo, accorso alla settimana 6 di gestazione. Precedenti gravidanze sono state riportate nel 63% (15/24) delle donne e queste gravidanze erano state complicate nel 47% (7/15) dei casi (aborto spontaneo, nascita pretermine, riattivazione di malattia).

CARATTERISTICHE DEI NEONATI

Nei 23 bambini nati vivi, l'età gestazionale media, il punteggio di Apgar al minuto 5 e il peso alla nascita erano rispettivamente di 39 settimane (IQR 37-39,6), 10 (IQR 9-10) e 3270 grammi (IQR 3080-3585). La maggior parte dei bambini (65%, n = 15) non ha avuto complicazioni, tuttavia 3 bambini sono nati con un'anomalia congenita compresa displasia dell'anca (n = 1), stenosi congenita della valvola polmonare (n = 1) e malattia di Hirschsprung (n = 1). Inoltre, quattro bambini sono nati prematuri (settimana 34-36,5) ed un bambino, parte di una coppia di gemelli, è nato piccolo per l'età gestazionale (2390 g alla settimana 37). Non sono state segnalate allergie o reazioni avverse alle vaccinazioni, cui sono stati sottoposti tutti i neonati secondo il calendario vaccinale nazionale. Solo un bambino è stato ricoverato in ospedale durante il primo anno di vita a causa di febbre di origine sconosciuta, ma non sono state segnalate altre infezioni gravi o neoplasie.

CONCLUSIONI

Questo studio riporta l'esito di 24 gravidanze in pazienti con MICI trattate con vedolizumab, che hanno portato alla nascita di 23 bambini, tra cui 2 coppie di gemelli dizigoti. Nella suddetta coorte, il 25% delle gravidanze ha avuto un decorso complicato ed il 35% dei bambini ha avuto problemi, tra cui 3 casi di anomalie congenite. Al momento, questo è il più ampio studio di coorte che riporta i risultati della gravidanza in pazienti di sesso femminile trattate con vedolizumab in un contesto quasi esclusivamente *real life*. Le MICI colpiscono tipicamente le donne in età fertile [9] e studi precedenti hanno dimostrato che l'attività severa della malattia, in qualsiasi momento della gravidanza, piuttosto che i farmaci usati per la patologia intestinale, è il fattore di rischio più importante per un esito sfavorevole della gravidanza [10]. La frequenza ed il tipo di complicanze osservate in questo studio riflettono i dati riportati in precedenti casistiche di donne con MICI trattate con altri agenti biologici [11,12]. Sebbene il numero di gravidanze registrate durante la terapia con vedolizumab sia al momento basso, e non siano ancora disponibili linee guida, questi risultati supportano il fatto che il vedolizumab possa essere usato in gravidanza per le pazienti con MICI qualora i benefici per la madre superino i potenziali rischi per la madre stessa e per il nascituro.

TAKE HOME MESSAGES

- ⇒ *I dati di letteratura sugli effetti di vedolizumab in gravidanza sono limitati*
- ⇒ *Gli esiti della gravidanza in donne trattate con vedolizumab finora sono promettenti in termini di sicurezza per madre e nascituro*
- ⇒ *Il compito della farmacovigilanza è essenziale per la stesura di adeguate linee guida sull'uso del vedolizumab in gravidanza*

BIBLIOGRAFIA

1. Glover LE, Fennimore B, Wingfield M. Inflammatory Bowel Disease: Influence and Implications in Reproduction. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Nov;22(11):2724-2732
2. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9(2):107-24.
3. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM, Masson PL, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis.* 2012;6(8):811-23.
4. Khan N, Asim H, Lichtenstein GR. Safety of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(12):1699-708.
5. 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.
6. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(1):3-15.
7. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, Abhyankar B, Bhayat F, Blake A, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):941-50.
8. Moens A, van Hoeve K, Humblet E, Rahier JF, Bossuyt P, Dewit S, et al. Outcome of Pregnancies in Female Patients with Inflammatory Bowel Diseases Treated with Vedolizumab. *J Crohns Colitis.* 2019; 13(1):12-18.
9. Nielsen OH, Loftus EV, Jess T. Safety of TNF- α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2013;11:174
10. O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(9):2750-61.
11. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(12):2385-92.
12. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(9):1846-54.