



Bezpečnost biologické léčby vedolizumab a ustekinumab podávané v průběhu gravidity pro IBD matek:

multicentrická observační studie

ÚVOD

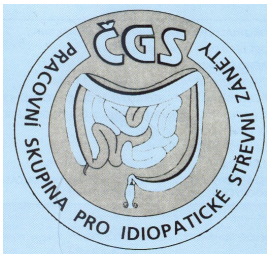
Idiopatické střevní záněty (IBD) jsou chronickým zánětlivým onemocněním střevního traktu, které jsou u většiny pacientů diagnostikovány v mladém, fertilním věku. Proto značná část pacientek otěhotnění v průběhu nemoci. Podle současných poznatků se jako nejdůležitější faktor zdárného průběhu těhotenství ukazuje klidová fáze nemoci (1). Dosažení a udržení klidového stadia IBD však vyžaduje často intenzivní protizánětlivou léčbu, včetně biologické léčby. Anti-TNFa preparáty představují první typ biologické léčby IBD a jejich bezpečné použití v průběhu těhotenství je již doloženo četnými observačními studiemi (1, 2).

V posledních několika letech se však spektrum biologické léčby IBD rozšířilo o dvě nové monoklonální protilátky s odlišným mechanismem účinku: protilátku proti $\alpha 4\beta 7$ integrínovému receptoru - vedolizumab a protilátku proti interleukinu 12/23 – ustekinumab (3-5). I když dosavadně publikované údaje neprokazují jednoznačně negativní vliv těchto nových preparátů na průběh těhotenství a vývoj plodu, vzhledem k celkovému malému počtu doposud studovaných pacientek chybí spolehlivá evidence o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity (6-9).

CÍL:

Primárním cílem je posoudit bezpečnost nových biologických preparátů (vedolizumab a ustekinumab) podávaných pacientkám s IBD v průběhu gravidity na průběh gravidity a vývoj plodu a novorozence.

Sekundárním cílem je zhodnocení transplacentárního přenosu léku prostřednictvím analýzy hladin léku v pupečnickové krvi.



METODIKA

Design studie: retrospektivně-prospektivní, observační, multicentrická studie

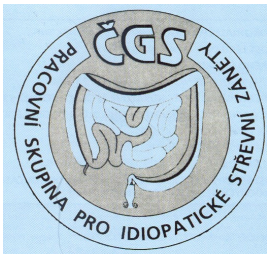
Studijní populace: Do studie budou zařazené konsektivní pacientky s IBD, které byly/budou v období koncepcce anebo v průběhu gravidity exponované minimálně 1 dávkou vedolizumabu nebo ustekinumabu.

Sběr dat: Data budou sbíraná retrospektivně/prospektivně prostřednictvím preformovaného dotazníku ošetřujícím gastroenterologem. Dotazník je rozdělen do několika částí, které zahrnují informace o klinických a demografických charakteristikách matky, výsledku gravidity, podrobnosti o biologické a konkomitantní terapii v průběhu těhotenství, aktivitě IBD matky v průběhu těhotenství, způsobu vedení porodu a informace o novorozenci (**příloha č. 1**). Jako zdroj dat bude sloužit gastroenterologická a gynekologická zdravotnická dokumentace pacientky. Údaje o novorozenci budou doplněné ze zdravotního průkazu dítěte a přímým dotazováním matky.

Farmakokinetická podstudie:

1. V průběhu léčby vedolizumabem nebo ustekinumabem budou stanovovány hladiny léků k posouzení eventuálních farmakokinetických změn léků v graviditě.
2. V případě možnosti, bude v den porodu proveden odběr žilní krve matky a pupečnickové krve ke stanovení hladiny vedolizumabu nebo ustekinumabu a tím míry transplacentárního přenosu do oběhu dítěte.

Vzorky krve budou analyzované na pracovištích s dostupnými diagnostickými metodami pro měření hladin výše uvedených léků.



Literatura

1. 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.
2. Bortlík M, Machkova N, Duricova D, Malickova K, Hrdlicka L, Lukas M, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(8):951-8.
3. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanss J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519-28.
4. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21.
5. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
6. Moens A, van Hove 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*. 2018.
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. Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE, Keegan D, Byrne K, Murphy DJ, et al. Ustekinumab Drug Levels in Maternal and Cord Blood in a Woman With Crohn's Disease Treated Until 33 Weeks of Gestation. *J Crohns Colitis*. 2018;12(3):376-8.
9. Lund T, Thomsen SF. Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: A patient series. *Dermatol Ther*. 2017;30(3).