

Sclerosi multipla, gravidanza e genitorialità tra passato e presente. Dalla proscrizione alla pianificazione familiare responsabile nell'era del trattamento

Elisabetta Capello

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Ospedale Policlinico S. Martino – IRCCS Genova

Introduzione

In Italia sono circa 114.000 le persone colpite dalla Sclerosi Multipla (SM). Una malattia neurologica cronica progressiva, caratterizzata da un danno e una perdita di mielina in più aree del sistema nervoso centrale (prevalentemente nervi ottici, cervello e midollo spinale), da cui il nome «multipla», e dalla formazione di lesioni (placche) simili a cicatrici, da cui deriva il termine «sclerosi».

A scatenare l'infiammazione è il sistema immunitario che innesca un attacco contro la mielina, la guaina protettiva delle fibre nervose, fondamentale per la corretta conduzione dello stimolo nervoso; per questo si parla di demielinizzazione.

La malattia si manifesta nei giovani adulti con una prevalenza femminile/maschile di circa 3:1. La SM può esordire a ogni età, ma di fatto è diagnosticata per lo più tra i 20 e i 40 anni e nelle donne, come detto, più che negli uomini. Una diagnosi e un trattamento precoce consentono ai pazienti di mantenere una buona qualità di vita (la vita media delle

persone ammalate è paragonabile a quella della popolazione generale).

La sclerosi multipla recidivante-remittente è la più comune.

Circa l'85% delle persone diagnosticate ha infatti questa forma, caratterizzata, per un certo numero di anni (circa 20 anni dall'esordio), da episodi acuti di malattia alternati a periodi di completo o parziale benessere. È una malattia dunque che accompagna in maniera subdola pazienti, donne ed uomini, pronti ad iniziare una vita indipendente fatta di lavoro e di progetti di vita insieme, e questo sottintende - evidentemente - per la donna il grande progetto della maternità.

SM e gravidanza ieri... La forza della vita

Il primo pensiero che mi ha colto all'avvio della stesura di questo modulo è stato un ritorno al passato, la profonda consapevolezza che questo *topic* sia da sempre motivo dominante del vissuto di malattia, di prognosi e di terapia della Sclerosi Multipla.

Nell'autobiografia di Elisabeth Forsythe* pubblicata nel 1988 si legge *"...quando mi accadeva di essere incinta ricevevo dal mio corpo delle sensazioni così diverse ed importanti, che mi aspettavo che tutti cogliessero, al di là del mio aumento di peso"*.

Il rapporto fra la sclerosi multipla e la paziente affetta è da sempre infatti esclusivo. Come tutte le malattie autoimmuni la SM aggredisce il *self*, ma quando la donna concepisce non è più sola, ma porta in sé un altro essere vivente.

La biologia della conservazione della specie fa sì, pertanto, che anche una malattia come la SM si debba adeguare a questo nuovo stato: l'autoimmunità si adagia per permettere che l'embrione, estraneo per metà a questa sottile guerra, sia preservato e possa crescere senza danno alcuno. Per crescere ha bisogno di una madre sana, che lo possa portare a termine e partorire senza fatica.

E quindi la gravidanza come vacanza dalla malattia, come armistizio temporaneo, come "rispetto della specie" nella paziente affetta.

* Elisabeth Forsythe. *Multiple Sclerosis, exploring sickness and health*. Faber and Faber, 1988.

Lo sapevano le donne dei primi anni del secolo scorso, ma lo sapevano anche le mie prime pazienti che in gravidanza si sta bene. Si sa anche che si paga pegno poi, ma per almeno sei mesi si vive normalmente, come una persona sana.

E di fatto non bisogna andare troppo indietro per ricordare le gravidanze terapeutiche, quando ancora il neurologo non aveva nulla da offrire a parte il cortisone.

Donne con un alto tasso di ricadute, talvolta snaturavano il senso della procreazione, che diventava terapia per sé e lo specialista non poteva dire di no, se non avvertire che, dopo il parto, quell'autoimmunità tenuta imbrigliata per tanti mesi, si sarebbe scatenata portando sintomi, disabilità nel delicato momento dell'accudimento del neonato.

Ed a proposito di accudimento, l'importanza dell'allattamento, forse la maniera più fisiologica per avvicinare la mamma al bambino "terapia".

E questo molte pazienti lo coglievano, rispondendo all'istinto di madri. Allattavano e dopo poco lamentavano piccole o importanti ricadute.

Da qui la direttiva dei poveri neurologi, testimoni innocenti ed impotenti: non allattare è meglio.

Le prime terapie della SM e gravidanza

Prima dell'avvento delle terapie immunomodulanti, mimando un po' l'atteggiamento terapeutico nelle altre autoimmunità sistemiche, venivano proposti protocolli anche aggressivi e comunque immunosop-

pressivi che andavano a sovvertire la naturale biologia della malattia e quindi anche le sue "pause" fisiologiche, come la gravidanza.

Il controllo di malattia era discreto, ma l'impatto sui gameti deleterio (non dimentichiamo l'altra metà del cielo...), con sterilità il più delle volte, e teratogenicità, sempre.

Inizia un'altra storia: curarsi è possibile, curarsi è meglio, il prima possibile, ma controllare la disabilità significa astenersi dalla maternità.

Direi che in quegli anni (siamo nei primi anni '90) il trattamento non era precoce, essendo la diagnosi di malattia generalmente effettuata dopo i 35 anni quando gran parte delle pazienti affette aveva già procreato, ed in molti casi la diagnosi avveniva proprio nel *post-partum*, per cui l'impatto sulla vita di coppia, e nello specifico sul progetto gravidanza, non veniva ad essere gravemente sovvertito.

Svolta nel processo di conoscenza su questo argomento è stata la pubblicazione nel 1998 dello studio PRIMIS^(1,2). In questo studio, condotto in 12 Paesi europei, sono state studiate prospetticamente 269 gravidanze in 254 donne con SM, sia durante la gestazione che fino a 2 anni dopo il parto, per determinare l'effetto della gravidanza sulle recidive di malattia e sulla progressione della disabilità. Il tasso annualizzato di ricadute (ARR, *Annualized Relapse Rate*) durante la gravidanza è risultato diminuito durante il terzo trimestre, rispetto all'anno precedente alla gravidanza, con un significativo

incremento del rischio di attività di malattia nel puerperio, mentre successivamente l'attività della malattia tendeva a tornare al livello precedente alla gravidanza. Complessivamente, nel campione, l'ARR durante l'intero periodo della gravidanza e del puerperio risultava sovrapponibile a quanto osservato nell'anno precedente la gravidanza. Inoltre, dallo stesso studio non emergeva alcun effetto significativo della gravidanza per quanto riguarda la progressione della disabilità. Tutto ciò mette in luce un effetto sostanzialmente neutro della gravidanza nel suo complesso sul decorso di malattia.

Un possibile incremento dell'attività di malattia nel puerperio è stato confermato anche da alcuni studi di RM, che hanno dimostrato un aumento del numero di nuove lesioni nei mesi dopo il parto⁽³⁾. L'effetto a lungo termine del parto sul decorso della SM rimane oggetto di discussione. Le donne che hanno figli dopo l'insorgenza della SM raggiungono il punteggio di 6.0 all'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS - necessità di un appoggio monolaterale alla deambulazione) molto più lentamente rispetto alle donne che non hanno avuto figli (HR 0,61; IC 95%: 0,37-0,99)⁽⁴⁾. È probabile che questa differenza sia in realtà da ricondurre al fatto che sono le donne che presentano un livello di attività di malattia minore ad essere più spesso disposte ad avere figli, piuttosto che il fatto di avere figli determini una minore progressione della malattia⁽⁵⁾.

In ogni caso, è possibile concludere

che la maternità non influenza negativamente la progressione della malattia nel lungo termine.

Siamo arrivati intanto agli inizi degli anni 2000. Forme maligne, fino a pochi anni prima infauste, vengono ora approcciate con un protocollo innovativo per questa malattia: il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche. Protocollo chemioterapico di ablazione midollare, fortemente gonadotossico. Per molti pazienti, donne e uomini, c'è il tempo per il prelievo di ovociti e spermatozoi. E, posso dire con serenità, quanti pazienti abbiamo salvato, e altrettanto dire che, nonostante molte pazienti siano state poi nella condizione neurologica di essere madri hanno preferito non intraprendere questa nuova maternità, essendo molte di loro già madri. Parliamo evidentemente di forme maligne, numeri piccoli quindi, ma l'attenzio-

ne alle forme maligne di SM non ci esime dall'annoverarle.

C'è da dire comunque, ritornando ai grandi numeri e a supporto dei dati del PRIMIS, che dall'avvio della terapia con interferone sono stati strutturati Registri di gravidanze che hanno reso possibile tracciare condotte di buono spessore scientifico.

In un recente lavoro di Nguyen *et al.* è stata valutata l'incidenza di gravidanze avviate nelle pazienti affette da SM-RR in trattamento con interferone dal 2005 al 2016, nella fascia di età compresa fra i 15 e 45 anni.

In un recente lavoro di Nguyen *et al.* è stata valutata retrospettivamente l'incidenza di gravidanze occorse nelle pazienti affette da SM-RR in trattamento con farmaci modificanti il decorso di malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) dal 2005 al 2016, nella fascia di età compresa fra i 15 e 45 anni (identificate

nell'*MSBase Registry*).

Delle 9.098 donne che soddisfacevano i criteri di inclusione, 1.178 (13%) donne hanno registrato 1.521 gravidanze. Il tasso di incidenza annuale di gravidanze era di 0,042 (IC 95%: 0,040, 0,045). Un totale di 635 gravidanze (42%) sono state esposte a DMTs, con un incremento dal 27% nel 2006 al 62% nel 2016 (Fig. 1). La durata mediana di esposizione a DMT durante la gravidanza era di 30 giorni (IQR: 9, 50). Si è osservato un maggior numero di aborti indotti con i farmaci di classe C/D della classificazione FDA, rispetto ai farmaci di classe B della stessa classificazione o nessuna DMT ($p = 0.010$); non sono state osservate differenze in aborti spontanei, parto pretermine o a termine.

Altri studi registrativi, hanno permesso di dimostrare come i farmaci modificanti il decorso della malat-

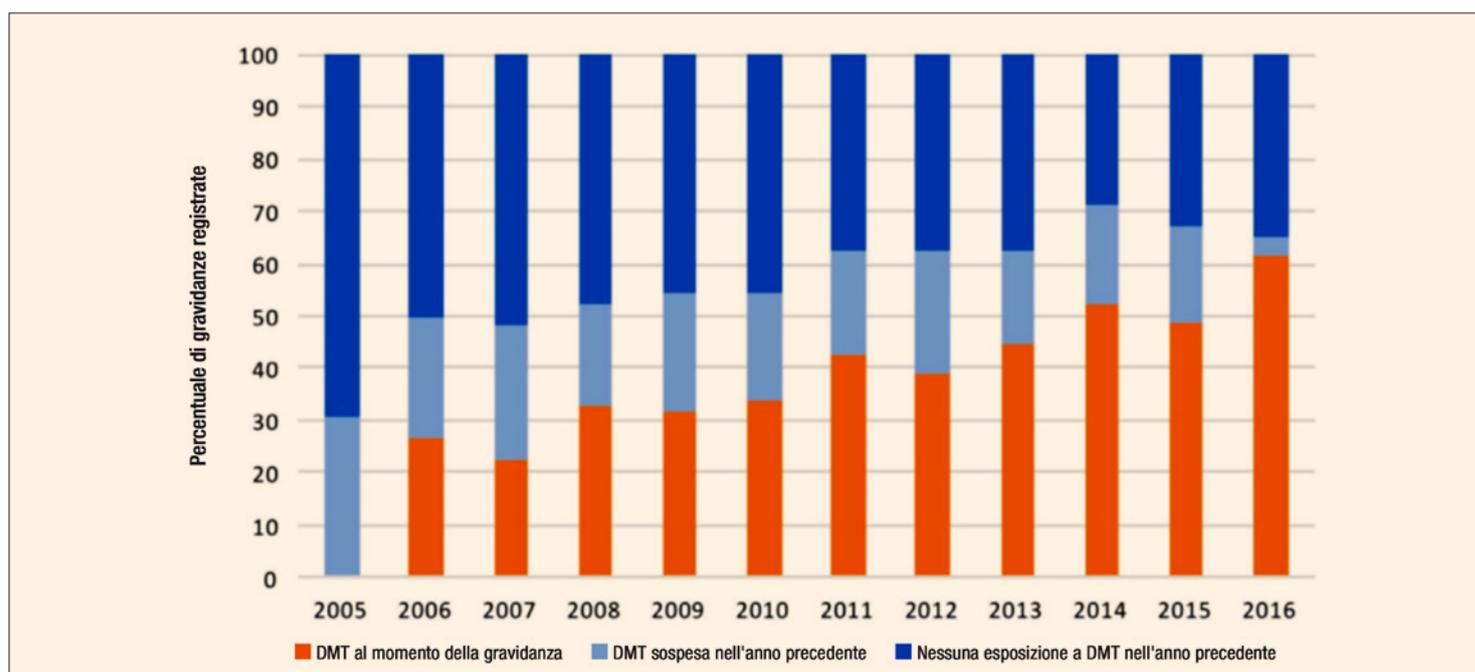


Figura 1. Progressivo incremento delle gravidanze esposte ad interferone negli anni.

tia iniettabili (DMDs, *Disease-Modifying Drugs*) siano compatibili con una fisiologica embriogenesi e gestazione⁽⁷⁾.

Ma l'approccio terapeutico con l'ambizione di ottenere un sempre più significativo controllo delle ricadute ha aperto negli ultimi dieci anni nuove frontiere terapeutiche.

La disponibilità farmaci come natalizumab o fingolimod ha reso tutti contenti, pazienti e curanti ma prima di dimostrare con i Registri la non teratogenicità, almeno di natalizumab, abbiamo assistito, talvolta impotenti, al temibile effetto *rebound* alla sospensione pregravidica degli stessi, con esiti in grave disabilitazione e talvolta letalità.

Ho vive nella memoria giovani donne che pur di diventare madri hanno volontariamente sospeso il farmaco, intrapreso la gravidanza, innescato l'effetto *rebound*, lottato fino alla morte per andare comunque avanti. Grandi donne, grandissima, invincibile malattia, farmaco giusto nel momento sbagliato? Considerazioni personali, ma etiche.

E allora, al di là del personale, andiamo ancora sui grandi numeri, riferiamoci ancora una volta ai Registri e alle indicazioni da questi derivate. Sulla base di quanto espresso, la SM è ad oggi generalmente considerata una condizione che non preclude la genitorialità e la gravidanza⁽⁸⁾. Tuttavia questo non ne esclude una pianificazione responsabile: è necessario che il progetto di maternità sia discusso con la donna e il suo partner, prendendo in considerazione l'atti-

vità della malattia, eventuali disturbi cognitivi, psicosociali e la presenza di comorbidità. Inoltre, il neurologo dovrebbe discutere con la coppia le responsabilità e gli impegni futuri relativi alla genitorialità, con l'obiettivo finale di minimizzare i rischi per la donna con SM, ma anche per il figlio, così come per la coppia stessa. In merito a questi aspetti, un *panel* italiano di esperti⁽⁹⁾ ha espresso la necessità che l'informazione e l'educazione del paziente riguardo alla pianificazione di una gravidanza siano intraprese dall'inizio della relazione terapeutica. Inoltre, poiché la diagnosi spesso coincide oggi con l'inizio di una terapia, la prima scelta terapeutica dovrebbe prendere già in considerazione il desiderio della donna di intraprendere una gravidanza a breve termine.

Al fine di avere a disposizione una

finestra temporale utile a comprendere meglio quali siano le caratteristiche del decorso della malattia, il neurologo dovrebbe suggerire alla donna di iniziare a pianificare una gravidanza almeno un anno dopo l'esordio della malattia⁽⁹⁾. Il trattamento più appropriato per una paziente con SM che stia pianificando una gravidanza dovrebbe essere identificato considerando la gravità della malattia, il potenziale impatto dei farmaci sulla gravidanza e gli esiti fetali, nonché il rischio di ricadute nella madre⁽¹⁾. Dal 1979 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha classificato i farmaci, in base al rischio del loro uso in gravidanza in 5 categorie, che sono riassunte nella tabella 1; nella figura 2 sono riportati le terapie oggi disponibili per il trattamento della sclerosi multipla.

CLASSE E DEFINIZIONE

CLASSE A

Studi metodologicamente validi e controllati sull'uomo non hanno dimostrato rischi per il feto nel primo trimestre di gravidanza (e non c'è evidenza di rischio nei trimestri successivi).

CLASSE B

Gli studi sugli animali non hanno dimostrato rischi per il feto, ma non ci sono studi metodologicamente validi e controllati nelle donne in gravidanza.

CLASSE C

Gli studi sugli animali hanno rilevato una tossicità per il feto e non ci sono studi metodologicamente validi e controllati sull'uomo, tuttavia i potenziali benefici del farmaco potrebbero giustificare l'utilizzo nella donna in gravidanza nonostante i potenziali rischi per il feto.

CLASSE D

Gli studi sull'uomo e i dati di farmacovigilanza hanno evidenziato un rischio per il feto, tuttavia i potenziali benefici del farmaco potrebbero giustificare l'utilizzo nella donna in gravidanza nonostante i potenziali rischi per il feto.

CLASSE X

Gli studi sull'uomo o sugli animali hanno dimostrato l'insorgere di anomalie fetali e/o c'è evidenza di rischio per il feto dai dati di farmacovigilanza e i rischi associati all'utilizzo del farmaco in gravidanza sono chiaramente prevalenti rispetto a qualsiasi possibile beneficio.

Tabella 1. Classificazione FDA dei farmaci in base al rischio del loro uso in gravidanza.

Le recenti linee guida europee sulla gestione farmacologica della SM, emesse congiuntamente dall'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) e dall'European Academy of Neurology (EAN)⁽¹⁰⁾, indicano chiaramente che in generale le donne con desiderio di gravidanza dovrebbero essere tutte informate che i DMDs non sono registrati per l'uso in gravidanza, con la sola eccezione di GA 20 mg/ml. Nella pratica clinica, tuttavia, sulla base di studi *post-marketing* in pazienti ad alto rischio di riattivazione della malattia dopo sospensione del trattamento, alcuni farmaci come IFN β , GA o natalizumab possono essere continuati fino alla conferma dell'avvenuto concepimento. Inoltre, nelle donne con elevata attività di malattia e a rischio di recidive, alcune terapie possono essere mantenute durante la gravidanza. L'approccio attuale dei neurologi, sostenuti da numerosi dati *post-marketing*, è pertanto in primo luogo guidato dalle caratteristiche di malattia della nostra paziente. In particolare:

- nelle pazienti con uno stato di NEDA prolungato, è indicato un periodo di *wash-out* da tutti i farmaci prima di interrompere i metodi contraccettivi;
- nelle pazienti con una recente attività di malattia o con una precedente elevata attività di malattia, la terapia con GA, IFN β e natalizumab può continuare fino al concepimento;
- nelle pazienti con elevata attività

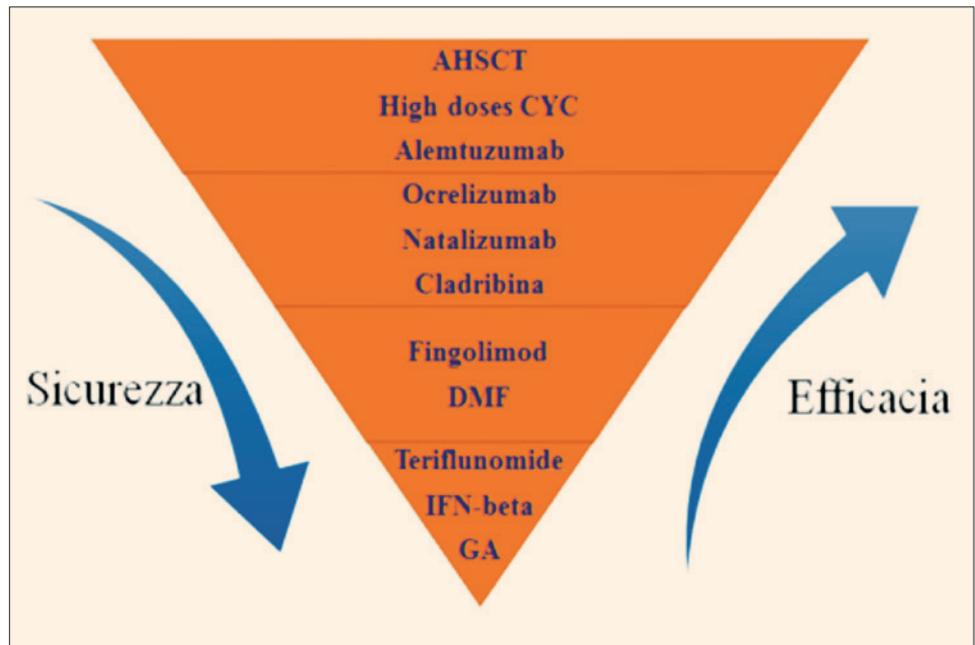


Figura 2. Farmaci ad oggi disponibili per il trattamento della sclerosi multipla. In basso le terapie di I linea.

di malattia e dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, GA (come da nuovo RCP) e, in casi selezionati, IFN β e natalizumab possono essere continuati anche durante l'intera gravidanza. Per GA, quest'approccio è supportato anche da cambiamenti dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) in Europa⁽¹⁰⁾. In casi molto attivi può essere valutata anche la prosecuzione durante la gravidanza della terapia con natalizumab, dopo attenta e approfondita discussione con la donna delle possibili implicazioni di questo⁽¹⁰⁾. Poiché sono disponibili pochi dati sulla sicurezza relativi a dimetil fumarato, fingolimod e teriflunomide, questi farmaci devono essere sospesi e la contraccezione deve essere portata avanti per un periodo di tempo appropriato prima di tentare il concepimento^(9,10). Una sintesi delle rac-

comandazioni del *panel* italiano⁽⁹⁾ per l'uso di DMDs nelle donne con SM che prendono in considerazione la gravidanza è presentata nella tabella 2. Terminata la gravidanza, in caso di malattia molto attiva nell'anno precedente, la terapia deve essere ripresa il più presto possibile, già 3 giorni dopo il parto⁽⁹⁾. A questo proposito è stato dimostrato che la somministrazione precoce (entro 3 mesi dopo il parto) di IFN β o GA riduce significativamente il rischio di recidive durante il puerperio e nel *follow-up* di almeno 1 anno⁽⁹⁾. Questo supporta la ripresa precoce di queste terapie, specialmente nelle pazienti con elevata attività di malattia prima della gravidanza. D'altra parte le pazienti che presentavano una bassa attività di malattia al momento del concepimento e durante la gravidanza, che decidano di allattare al seno, dovrebbero essere sotto-

poste ad una valutazione RM entro il primo mese dal parto⁽⁹⁾. Qualsiasi segno di attività osservato alla RM dovrebbe indurre la cessazione immediata dell'allattamento al seno e la ripresa della terapia. Ancora una volta, la pianificazione è essenziale e l'accordo fra neurologo e paziente, anche riguardo a quest'aspetto, dovrebbe essere stabilito durante la pianificazione della gravidanza, non ritardato fino a dopo il parto.

Importanti, ancora una volta, i dati dei Registri di Centri che hanno focalizzato la gravidanza nelle pazienti sottoposte ai farmaci di II linea.

Cento gravidanze esposte a natalizumab sono state seguite in un registro tedesco con la conclusione che pazienti ad alto rischio di ricadute possano essere mantenute in trattamento anche nelle prime fasi di gestazione e che *l'extending dose* è stata proposta per proteggere la donna

durante la gravidanza e minimizzare i rischi per il feto, non diminuendo nel contempo l'effetto terapeutico, come già si evince dalle linee guida⁽¹¹⁾. I dati relativi a 66 gravidanze esposte in utero a fingolimod hanno rilevato 28 nati vivi, 24 aborti terapeutici, 9 aborti spontanei, 4 gravidanze a termine e 1 gravidanza con esito sconosciuto (paziente persa al *follow-up*). Gli aborti avvenivano per un caso di tetralogia di Fallot, per una mor-

| DMT | EUROPA (EU) | USA |
|---------------------------------------|---|---|
| Interferone^{ab} | Nessuna controindicazione assoluta, discutere rischi e benefici con la paziente. Interrompere la terapia o l'allattamento. | Categoria di gravidanza C: considerare rischi e benefici in gravidanza. Cautela quando prescritto a madre che allatta. |
| Glatiramer acetato^c | Controindicato in gravidanza. Considerare rischi e benefici durante l'allattamento. | Categoria di gravidanza B: utilizzare "solo quando chiaramente necessario". Usare con cautela durante l'allattamento al seno. |
| Teriflunomide^d | Controindicata in gravidanza. Le pazienti non devono allattare in corso di trattamento | Categoria di gravidanza X: controindicata. Le pazienti non devono allattare durante il trattamento. |
| Dimetilfumarato^e | Non è raccomandato in gravidanza. Considerare rischi e benefici del suo utilizzo durante l'allattamento al seno. | Categoria di gravidanza C: considerare rischi e benefici in gravidanza. Usare con cautela durante l'allattamento al seno. |
| Natalizumab^f | Considerarne la sospensione in gravidanza. Le pazienti non dovrebbero allattare al seno durante il trattamento. | Categoria di gravidanza C: considerare rischi e benefici in gravidanza. Rischi in corso di allattamento al seno sconosciuti, nessuna raccomandazione fornita. |
| Alemtuzumab^g | Non raccomandato in gravidanza. Le pazienti non dovrebbero allattare al seno in corso di trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima infusione di ogni ciclo di trattamento | Categoria di gravidanza C: considerare rischi e benefici in gravidanza. Controindicato durante l'allattamento al seno: interrompere l'allattamento al seno o il trattamento. |
| Fingolimod^h | Controindicato durante la gravidanza. Controindicato durante l'allattamento. | Categoria di gravidanza C: considerare rischi e benefici in gravidanza. Controindicato durante l'allattamento al seno: interrompere l'allattamento al seno o il trattamento. |
| Mitoxantroneⁱ | Evitare la gravidanza in corso di trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Non allattare al seno durante il trattamento e per 28 giorni dopo. | Categoria di gravidanza D: test di gravidanza prima di ogni dose; discutere i rischi per il feto se la paziente resta incinta durante l'assunzione del farmaco. Controindicato durante l'allattamento: interrompere l'allattamento al seno o il trattamento |

Dagli RCP (Europa) e dalle informazioni complete per la prescrizione (USA) per ^aRebif® (IFNβ-1a), ^bBetaferon®/Betaseron (IFNβ-1b), ^cCopaxone®, ^dAubagio®, ^eTecfidera®, ^fTysabri®, ^gLemtrada®, ^hGilenya e ⁱNovantrone. Le informazioni riportate sono selezionate e non sono quindi complete: consultare sempre RCP/informazioni complete prima di prescrivere il farmaco ad una paziente. Nella documentazione normativa statunitense le categorie di gravidanza (A, B, C, D e X – si veda il sito <https://chemm.nlm.nih.gov/pregnancycategories.htm> per le definizioni) sono gradualmente modificate e sono qui riportate come appaiono al momento nelle Informazioni complete per la prescrizione dei vari trattamenti.

Tabella 2. Panoramica sulle raccomandazioni prescrittive in gravidanza e in corso di allattamento al seno per le Disease Modifying Therapies (DMTs) per la sclerosi multipla.

te intrauterina e per una mancata crescita. Si osservavano inoltre cinque casi di feti malformati. In queste gravidanze l'esposizione al farmaco era avvenuta nel primo trimestre, il che suggerisce la forte indicazione di un'efficace contraccezione e pianificazione di gravidanza con sospensione del farmaco ma possibile effetto *rebound*⁽¹²⁾.

Ma ci piace riportare anche la segnalazione di una gravidanza a buon esito in una paziente trattata con cladribina per una *hairy cell leukemia*⁽¹³⁾. Non dimentichiamo infatti che molti dei farmaci di nuova generazione a più alto impatto sono mutuati dalla ematologia e hanno quindi alle spalle un utilizzo *post-marketing* significativo ed altrettanto informativo.

Dopo la gravidanza l'allattamento. L'allattamento è adesso consigliato anche su base scientifica, osservandosi il doppio delle ricadute nelle pazienti che non allattano!

Il copolimero e l'interferone non passano nel latte materno e sono quindi somministrabili nel puerperio. Dimetilfumarato e teriflunomide, così come fingolimod, sono invece controindicati.

Le pazienti precedentemente trattate con alemtuzumab possono tranquillamente allattare.

Le ricadute sia durante la gravidanza, che il *post-partum* vengono trattate con il bolo di metilprednisolone. Per il nascituro può esserci il rischio di palatoschisi. Se la ricaduta avviene durante l'allattamento, e viene trattata con bolo steroideo, la paziente deve sospendere l'allatta-

mento. Altrimenti le immunoglobuline ev. possono essere considerate una valida opzione. Se parliamo di "gravidanza" non possiamo esimerci dall'attenzione al gamete maschile. E proprio uno studio italiano ha dimostrato l'assenza di associazione fra esposizione paterna alla DMT al momento del concepimento ed il rischio di aborto spontaneo, malformazioni congenite o *outcome* fetale avverso.

Nel gruppo esposto si è comunque osservata una più alta incidenza di nati pre-termine, anche se è necessaria cautela prima di concludere definitivamente in tal senso⁽⁹⁾.

Da quanto sopra esposto si può concludere che nonostante l'utilizzo dei DMDs, il *post-partum* è gravato da un *relapse rate* i cui numeri tuttavia non spaventano. Uno studio recente ha monitorato 99 gravidanze in donne di età compresa fra i 25 ed i 30 anni, con durata di malattia compresa fra i 7 e gli 11 anni. L'89% di queste avvenivano in pazienti trattate con un'esposizione media al farmaco di 63 mesi e la sospensione era avvenuta all'incirca l'anno prima. In questo studio l'incidenza di ricadute durante la gravidanza ed il *post-partum* si attesta, rispettivamente, al 17% e 13%, più numerose nel primo e terzo trimestre, e più frequenti nelle pazienti precedentemente trattate con natalizumab e fingolimod⁽¹⁴⁾.

Possiamo asserire, da quanto acquisito finora, che la gravidanza da necessità terapeutica è oggi per le pazienti SM una scelta abbastanza serena. Ma è proprio così?

La gravidanza oggi. L'importanza dell'informazione

L'85% delle donne italiane che convivono con la sclerosi multipla teme di non poter diventare mamma. Il 49% ha anche paura di trasmettere la malattia ai figli. Lo rivela un'indagine condotta in Europa (Germania, Italia, Spagna, Paesi Bassi e Regno Unito) su 1.000 donne di 25-35 anni con diagnosi di sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR). Risultati che evidenziano il persistere di convinzioni errate rispetto alla possibilità di una gravidanza per chi è affetta da questa malattia.

Le convinzioni sbagliate sulla gravidanza potrebbero essere imputabili alla mancanza di dialogo con il medico? Più di 1 donna su 3, il 35% del totale delle donne coinvolte nell'indagine europea realizzata con il sostegno di *Teva Pharmaceuticals Europe e touchNeurology*, non parla di questi argomenti con il neurologo/specialista di SM e il 49% non ne parla con il proprio medico di base, nonostante questi temi destino preoccupazione. Inoltre l'87% delle intervistate ha dichiarato di desiderare maggiori e migliori informazioni sui temi legati alla gravidanza per compiere scelte più informate.

Più dell'88% delle donne con sclerosi multipla ha dichiarato che avrebbe voluto discutere di questi temi con il medico: soprattutto su cosa aspettarsi durante il parto (31%), sulla cura dei bambini dopo la gravidanza (29%) e sulle opzioni terapeutiche nel periodo prima e dopo il conce-

pimento (28%). Di qui l'importanza di affiancare alla consulenza tecnica ostetrico-ginecologica un *counseling* psicologico perché, come già detto, procreare è facile, più facile di prima, ma anche accudire e crescere deve essere altrettanto naturale.

A questa esigenza si tenta di rispondere con iniziative dei Centri dedicati e progetti multicentrici che diano ai Centri minori la possibilità di fortificare la fragilità delle giovani pazienti e dei loro partner.

La situazione italiana oggi

Secondo uno studio multicentrico italiano ⁽¹⁵⁾, il cui obiettivo è stato quello di indagare l'impatto della diagnosi, delle caratteristiche cliniche e delle influenze esterne correlate alla malattia sul processo decisionale della genitorialità nei pazienti affetti da SM tramite *survey* su web, 33 su 395 pazienti che hanno risposto al questionario non intendono intraprendere una gravidanza dopo la diagnosi di malattia.

Delle pazienti favorevoli il 51% ha intrapreso la gravidanza successivamente alla comunicazione della diagnosi, e soltanto il 38% ha intrapreso una seconda gravidanza dopo la diagnosi vs un 67% che ha partorito il secondogenito prima della diagnosi. Il 16% riporta una dissuasione alla maternità da parte del curante, che è andata ad influenzare negativamente soltanto il 30 % delle pazienti.

In sintesi la malattia stravolge i progetti familiari del 7% delle donne affette da SM in Italia ad oggi. Sono numeri importanti, che tuttavia si

discostano grandemente dai numeri dello studio europeo.

Cosa significa questo? Che nei nostri Centri la donna riceve un'attenzione a 360 gradi, che comprende tutto: nel controllo di malattia è previsto anche il progetto gravidanza, come momento di percorso insieme. Questo, almeno per quanto riguarda il nostro Centro, è reso possibile dalla stretta collaborazione con i colleghi ginecologi che offrono alle pazienti un *counseling* precoce e fattivo. Nessuna donna oggi, affetta da sclerosi multipla, è preclusa dalla gravidanza per la malattia neurologica.

Il progetto gravidanza nella Clinica Neurologica di Genova

Abbiamo già detto che l'introduzione nella pratica clinica di numerose DMTs ha notevolmente migliorato il trattamento della SM. La gestione delle problematiche riproduttive in questi pazienti è divenuta attuale in seguito alla riduzione delle disabilità e al miglioramento della loro qualità di vita. Alcuni recenti studi hanno riportato risultati incoraggianti sugli esiti delle gravidanze e la salute dei nati in pazienti affetti da SM e sono stati istituiti dei Registri per raccogliere dati di sicurezza sui nuovi farmaci ⁽¹⁶⁾. Tuttavia, le conoscenze su un eventuale impatto delle DMTs sulla fertilità sono ancora limitate e l'associazione fra SM e infertilità, sia nell'uomo che nella donna, è argomento controverso ⁽¹⁷⁾.

La valutazione della capacità ripro-

duzione nei pazienti con SM deve prendere in considerazione molti fattori: la severità della malattia, la frequenza delle ricadute nelle forme RR, la presenza di disabilità con o senza disfunzioni sessuali, il tipo di terapia e la presenza di eventuali comorbidità con effetto sulla fertilità, sia nel paziente che nel partner. Inoltre, spesso il trattamento della SM implica l'utilizzo di differenti DMTs che si somministrano con sequenze variabili e ciò rende molto difficile poter definire l'eventuale effetto di un singolo farmaco sul potenziale riproduttivo.

Per quanto riguarda la fertilità delle donne con SM, uno studio francese, che ha valutato retrospettivamente la fertilità di 115 pazienti con SM, non ha evidenziato differenze significative rispetto alla popolazione generale nel *time to pregnancy* e nell'ottenimento di gravidanze spontanee, ma ha osservato che il numero medio di figli era inferiore nelle pazienti (1.37) rispetto alla popolazione generale (1.99) ⁽¹⁸⁾.

Uno studio italiano che ha analizzato 303 pazienti con SM alla fine della loro vita riproduttiva riporta una più elevata frequenza di donne senza figli rispetto a 500 controlli sani ⁽¹⁹⁾, senza però stabilire se la maggiore incidenza di donne senza figli fra le pazienti con SM sia da attribuirsi a una scelta personale legata al timore di possibili disabilità o a un impatto sulla capacità riproduttiva della malattia o dei farmaci utilizzati per curarla. Gli obiettivi dello studio sono quindi sostanzialmente due: monitorare

pazienti con SM in età riproduttiva (donne con meno di 38 anni e uomini con meno di 45 anni), mai trattati in precedenza, eccetto che con corticosteroidi, che devono iniziare trattamento con una DMT. Quindi a tutti i pazienti con SM (donne e uomini) che pianificano un concepimento verrà proposto un consulto con lo specialista della riproduzione.

Le coppie con uno dei partner con SM verranno seguite prospetticamente fino al concepimento e durante la gravidanza da una *équipe* multidisciplinare (Neurologo e Medico della Riproduzione). Il *time to pregnancy* verrà analizzato sulla base dell'età, della severità della malattia, dei farmaci utilizzati e delle eventuali cause di subfertilità.

Il fine è quello di ottenere un miglioramento della gestione delle problematiche riproduttive dei pazienti affetti da SM, sia attraverso la costruzione di un percorso multidisciplinare per tutti i pazienti che desiderano avere un figlio, sia acquisendo maggiori informazioni sull'e-

ventuale effetto dei nuovi farmaci sulla fertilità, sia maschile che femminile.

Quale primo risultato atteso, il progetto prevede l'organizzazione di una rete fra la Clinica Neurologica e il Centro di Fisiopatologia della Riproduzione perché la maternità nella paziente con sclerosi multipla deve essere approcciata in maniera complementare e sinergica, così da portare in focus i gameti e tutto quello che a questi ruota intorno, perché essere genitori è un diritto biologico e il massimo deve essere fatto per far sì che ciò si possa realizzare.

Gravidanza e SM... una storia ancora tutta da raccontare...

Ho iniziato questo *excursus* con la citazione di una autobiografia di tanti anni fa di una donna affetta da sclerosi multipla che raccontava delle sue gravidanze come la sua maniera di sentirsi sana, e voglio concludere con un'altra storia, di pochi giorni fa, quando una giovane donna, an-

chessa affetta da SM, ha presentato in Clinica il libro illustrato da lei scritto, intitolato *Una formidabile gara di ballo*^{*} in cui lei si rappresenta come una gallinella rossa che è bloccata nei movimenti da un lupo che solo lei riesce a vedere e che, con uno stratagemma, riesce ad imbrigliare per poter partecipare, come tutti gli altri animali dell'aia, alla gara di ballo. Questo libro, edito da Carthusia, è scritto per tutte le donne madri attuali o future, ed è un modello della nuova forma di *storytelling*.

Quella mattina avevo in ambulatorio una coppia, con lei neo-diagnosticata con una ricaduta in corso, che infondeva il bolo steroideo. Ho pensato di invitarli alla presentazione del libro in Aula Magna a cui hanno aderito con piacere.

Nel primo pomeriggio ricevevo dalla paziente una mail che diceva "Volevamo ringraziare per... e per averci invitato all'evento di oggi, che abbiamo trovato illuminante e che aiuta a considerare altri aspetti della vita e della malattia."

* Emanuela Nava, Patrizia La Porta. *Una formidabile gara di ballo*. Carthusia, 2018.

Bibliografia

1. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-91.
2. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and Multiple Sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004;127(Pt 6):1353-60.
3. Saraste MH, Kurki T, Airas LM. Postpartum activation of multiple sclerosis MRI imaging and immunological characterization of a case. *Eur J Neurol.* 2006;13(1):98-9.
4. D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(1):38-41.
5. Miller DH, Fazekas F, Montalban X, et al. Pregnancy, sex and humoral factors in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(5):527-36.
6. Nguyen AL, Havrdova EK, Horakova D, et al; MSBase Study Group. Incidence of pregnancy and disease-modifying therapy exposure trends in women with multiple sclerosis: A contemporary cohort study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;28:235-243.
7. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler.* 2011;17(4):423-30.
8. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1157-68.
9. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci.* 2017;38(10):1849-1858.
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96-120.
11. Peng A, Qiu X, Zhang L, et al. Natalizumab exposure during pregnancy in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2019;396:202-205.
12. Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;82(8):674-80.
13. Orłowski RZ. Successful pregnancy after cladribine therapy for hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(1):187-8.
14. Houtchens MK, Edwards NC, Phillips AL. Relapses and disease-modifying drug treatment in pregnancy and live birth in US women with MS. *Neurology.* 2018;91(17):e1570-e1578.
15. Lavorgna L, Esposito S, Lanzillo R, et al. Factors interfering with parenthood decision-making in an Italian sample of people with multiple sclerosis: an exploratory online survey. *J Neurol.* 2019;266(3):707-716.
16. Holmøy T, Torkildsen Ø. Family planning, pregnancy and breastfeeding in multiple sclerosis. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2016;136(20):1726-1729.
17. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs.* 2015;29(3):207-20.
18. Roux T, Courtilot C, Debs R, et al. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol.* 2015;262(4):957-60.
19. Ferraro D, Simone AM, Adani, et al. Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurol Sci.* 2017;38(8):1453-1459.

Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl
Via G. Antonelli, 47
00197 Roma
e-mail: info@medimay.it

Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

