

L'importanza del *counseling* di coppia alla diagnosi per una pianificazione familiare responsabile e scelte terapeutiche condivise

Roberto Marziolo

Centro Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti, Azienda Ospedaliera "Cannizzaro", Catania

Molti decenni fa, l'unico "trattamento" disponibile con il quale i medici affrontavano le malattie era rappresentato dalle cure esistenti e da un atteggiamento compassionevole nei casi in cui non esistevano terapie idonee. Con l'evoluzione in ambito medico registrata negli ultimi vent'anni, è stato possibile fornire, ad una folta schiera di pazienti, nuove opzioni di trattamento che, anche se hanno migliorato i risultati, hanno inavvertitamente allontanato i medici dai loro pazienti. Il risultato è stato quello di avere concepito un'assistenza sanitaria in cui i pazienti e le loro famiglie sono spesso esclusi da discussioni importanti riguardo le terapie e lasciati all'oscuro su come i loro problemi debbano essere gestiti e, inoltre, su come navigare tra le numerose opzioni diagnostiche di trattamento farmacologico a loro disposizione. Nel 1988, l'Istituto "Picker" di Boston (un'associazione *non profit*, attiva dal 1987 al 2013, che si è occupata di misurare l'esperienza che vive il cittadino/utente nei confronti della fruibilità dei servizi sanitari) ha prodotto un programma, coniato il termine "cura

centrata sul paziente", per richiamare l'attenzione di medici, personale e sistemi di assistenza sanitaria verso i pazienti stessi al fine di riavvicinarsi a loro, oltre che nella cura delle malattie, verso un rapporto di reciproca condivisione delle scelte. Con "cura centrata sul paziente" si intendeva sottolineare l'importanza di comprendere meglio l'esperienza della malattia e di affrontare i bisogni dei pazienti all'interno di un sempre più complesso sistema di assistenza sanitaria. L'Istituto, in collaborazione con i pazienti e le loro famiglie, ha condotto una ricerca pluriennale e alla fine ha identificato otto caratteristiche di cura come i più importanti indicatori di qualità e sicurezza, dal punto di vista dei pazienti:

- 1) il rispetto per i valori, preferenze e bisogni espressi;
- 2) cura integrata e coordinata;
- 3) fornire una informazione chiara e di alta qualità per il paziente e la famiglia;
- 4) fornire supporto emotivo ed alleviare le paure e l'ansia;
- 5) ottenere una condizione di comfort fisico, compresa la gestione del dolore;

- 6) richiedere un appropriato coinvolgimento di familiari e amici;
- 7) raggiungere la continuità terapeutica, anche se il paziente transita in strutture diverse;
- 8) avere pieno accesso alle cure ⁽¹⁾.

Affrontare con successo questi obiettivi, richiede arruolare sia i pazienti che le famiglie e considerarli come alleati nella progettazione, valutazione e implementazione dei sistemi di assistenza. Questo concetto è stato introdotto nello storico rapporto dell'Istituto di Medicina (IOM) *Crossing the Quality Chasm* come uno degli approcci fondamentali per migliorare la qualità delle cure negli Stati Uniti. L'IOM ha definito l'assistenza incentrata sul paziente come "una cura rispettosa e sensibile sulla base delle preferenze individuali, bisogni e valori del paziente" e ciò garantisce "che i valori dei pazienti guidino tutte le decisioni cliniche". Questa definizione sottolinea l'importanza che medici e pazienti lavorino assieme per produrre i migliori risultati possibili. Come suggerisce la definizione, il dato più importante dell'assistenza centrata sul paziente è un coinvolgimento attivo dello

stesso quando devono essere prese decisioni importanti di assistenza sanitaria, come ad esempio quando un singolo paziente arriva ad un crocevia di opzioni mediche, dove percorsi divergenti hanno importanti differenze ed implicazioni permanenti. Gli esempi più tipici riguardano le decisioni assunte su la chirurgia maggiore, farmaci che devono essere somministrati per il resto della vita e test di *screening* e diagnostici che possono innescare cascate di interventi seri e stressanti. Per alcune decisioni mediche, esiste un unico percorso e le preferenze del paziente giocano un piccolo o nessun ruolo, come ad esempio il trattamento chirurgico di una frattura femorale, l'asportazione chirurgica in caso di appendicite acuta, il trattamento antibiotico rapido e tempestivo in caso di una meningite batterica.

Per la maggior parte delle decisioni mediche, tuttavia, esiste un ragionevole percorso verso le scelte future (inclusa l'opzione di non fare nulla, quando appropriata) e percorsi diversi comportano diverse combinazioni di possibili effetti terapeutici, con associati effetti collaterali. I pazienti, pertanto, devono essere coinvolti nel determinare la gestione strategica più coerente con le loro preferenze e valori. Il processo attraverso il quale la decisione ottimale può essere raggiunta in un dato paziente, viene definita come "*decisione condivisa*" e deve almeno coinvolgere il medico ed il paziente, anche se possono essere invitati a partecipare altri membri dello staff sanitario

o familiari e/o amici. Nella decisione condivisa, entrambe le parti condividono le informazioni: il medico offre opzioni e ne descrive i rischi e i benefici, il paziente esprime le sue preferenze e valori. Ogni partecipante è così dotato di una migliore comprensione dei fattori più rilevanti e condivide la responsabilità nella decisione su come procedere⁽²⁾. Quando esistono più trattamenti o più opzioni, i medici possono facilitare la presa di decisioni condivise incoraggiando i pazienti a far sapere ai sanitari cosa interessa loro e fornendo aiuti decisionali che aumentino la consapevolezza del paziente, la comprensione del trattamento ed i possibili risultati. Aiuti decisionali, che possono essere consegnati *online*, su supporto cartaceo o attraverso video su Internet, possono aiutare efficacemente i pazienti a "metabolizzare" i trattamenti pertinenti e aiutarli a sviluppare e comunicare le proprie preferenze, soprattutto nei confronti di opzioni non ancora ben note al mondo scientifico. Così come i trattamenti farmacologici prevedono l'effettuazione di *trials* clinici randomizzati, esistono studi randomizzati anche riguardo il processo decisionale condiviso, supportato da aiuti decisionali forniti al paziente. Secondo una revisione Cochrane di 86 studi pubblicati fino al 2009, l'uso di ausili decisionali forniti al paziente per una serie di decisioni importanti ha portato ad una maggiore conoscenza, una percezione più accurata del rischio, un maggior numero di decisioni coerenti

ti con le conoscenze dei pazienti, un livello di riduzione del conflitto decisionale interno degli stessi ed un minor numero di pazienti rimasti passivi o indecisi riguardo le decisioni da intraprendere. Attraverso la condivisione del processo decisionale, i medici possono quindi aiutare i pazienti a capire l'importanza delle loro preferenze nel prendere le migliori decisioni per loro stessi. L'esperienza ha dimostrato che quando i pazienti sanno di avere diverse opzioni per ottenere su loro stessi il miglior trattamento possibile in vigore in quel momento, oppure test di *screening*, o procedure diagnostiche, la maggior parte di loro vuole partecipare con il proprio medico nel fare la scelta. Questo interesse è condiviso dai pazienti in tutto il mondo, come dimostrato dalla dichiarazione di Salisburgo che condivide il processo decisionale condiviso, creato da rappresentanti di 18 Paesi. Per affrontare con successo questa condizione, bisogna abbattere le barriere esistenti tra medici e pazienti. I pazienti dovrebbero essere educati per il ruolo essenziale che essi possono svolgere nel processo decisionale e ricevere strumenti efficaci per essere aiutati a capire le loro opzioni e le conseguenze delle loro decisioni. Essi dovrebbero anche ricevere il supporto emozionale che deve esprimere i loro valori e preferenze ed essere in grado di fare domande, senza censura, ai loro medici. I medici, a loro volta, dovrebbero rinunciare al loro ruolo di unica autorità paternalistica e diventare "allenatori" più efficaci

ci nell'apprendimento del paziente; in altre parole, iniziare a chiedere molto spesso al paziente “*a quale tipo di terapia sei interessato?*” e “*su quali ambiti dobbiamo muoverci?*”. Così facendo, valutando con gli occhi del paziente, la sua “esperienza” sanitaria, i medici possono diventare più sensibili ai loro bisogni e, quindi, migliorare la loro attività clinica. Un sistema sanitario veramente “centrato” sul paziente può considerarsi tale quando una donna adeguatamente informata può decidere se sottoporsi ad uno *screening* mammografico o, nel caso di un uomo, valutare se sottoporsi a un test di *screening* per la ricerca dei valori dell'antigene prostatico specifico. L'utilizzo del processo decisionale condiviso si è dimostrato particolarmente utile in condizioni cliniche sensibili alle preferenze del malato⁽³⁾, in cui esistono una serie di opzioni di trattamento disponibili di efficacia simile, ma con differenze notevoli tra i rischi ed i benefici. La sclerosi multipla recidivante-remitte (SM-RR) è una di queste malattie. In un corretto approccio alla messa in atto di decisioni condivise in un contesto clinico, il medico innanzitutto ha l'obbligo di sollecitare i valori e gli obiettivi del paziente riguardo le cure che vanno posti in essere⁽⁴⁾. Questi obiettivi, diversi per ogni singolo paziente, devono essere raggiunti attraverso un'attenta esplorazione sulle personali esperienze di vita, le circostanze psicosociali ed il proprio stato di salute. Il medico, quindi, discute di tut-

te le opzioni di trattamento basate sull'evidenza che sono in linea con gli obiettivi del paziente, inclusa anche l'opzione di non effettuare alcun trattamento, se il caso lo richiedesse. Successivamente, il medico può prendere una decisione assieme al partner che sia coerente con la situazione personale del paziente. Ad esempio, in una discussione sulle opzioni del trattamento per la SM-RR, il medico può discutere di come iniziare un farmaco modificante il decorso della malattia (DMD, *Disease-Modifying Drug*) aiutando la paziente a raggiungere i suoi obiettivi (per esempio avere meno ricadute cliniche, essendo madre di bambini piccoli ai quali deve badare) oppure come evitare effetti indesiderati noti in corso di alcuni trattamenti (per esempio, il rischio di depressione che può svilupparsi utilizzando le terapie interferoniche).

Adeguatamente informato, il paziente può quindi decidere, con l'aiuto del medico, quali sono le opzioni di trattamento più coerenti con le sue preferenze. I medici spesso, arbitrariamente, presumono di sapere o intuire i bisogni e le esigenze dei loro pazienti⁽⁵⁾. Di fatto, se valutati, i medici, riguardo le decisioni mediche complesse, non si sono mostrati esperti nel valutare la quantità e l'alta qualità dell'informazione che i pazienti desiderano ricevere⁽⁶⁾. Nella SM, gli studi mostrano che i pazienti non hanno informazioni adeguate che soddisfino i loro bisogni e desiderano ricevere, dai loro neurologi, una maggiore educazione sui sin-

tomi della SM, prognosi e gestione della malattia^(7,8). Naturalmente, non tutti i pazienti vogliono prendere una decisione condivisa con i loro medici. Studi hanno mostrato che il 91% dei pazienti ha preferito prendere una decisione autonoma o condivisa, mentre solo il 9% ha pensato di far scegliere il medico da solo⁽⁹⁾. Sono stati quindi sviluppati strumenti per cercare di soddisfare i bisogni dei pazienti affetti da SM in vari momenti della loro malattia, compresi programmi educativi, informazioni, aiuti e ausili decisionali (AD), come fine ultimo di tali procedure quello di ottenere, prima di ogni cosa, un processo decisionale condiviso tra il medico, il partner, lo staff sanitario e l'*entourage* del paziente. Uno di questi riguarda un programma di gestione delle ricadute, che è un programma educativo focalizzato sull'uso di steroidi nelle esacerbazioni della SM^(10,11).

Questo programma rappresenta un esempio di come il processo decisionale condiviso può cambiare le decisioni di trattamento. Nello studio, un gruppo di pazienti ha partecipato ad un corso di formazione di 4 ore e ha ricevuto un libretto di 40 pagine, che forniva informazioni sulle ricadute, le evidenze a favore e gli effetti collaterali della terapia steroidea, ed informazioni sulla condotta della terapia steroidea (per via endovenosa o orale). Un altro gruppo invece ha ricevuto soltanto un opuscolo di cura standard, di 2 pagine, sulle opzioni di trattamento⁽⁹⁾. A tutti i partecipanti sono stati prescritti

steroidi orali ad alte dosi da assumere quando sperimentavano ricadute. Nel gruppo che aveva ricevuto il corso di formazione, il 78% dei pazienti ha scelto di non usare terapia steroidea per via endovenosa ma soltanto steroidi per via orale, mentre il gruppo che non aveva partecipato al corso di formazione ha utilizzato steroidi orali solo nel 56% dei casi di ricadute. I gruppi scelti erano simili riguardo la loro qualità della vita, lo stato di invalidità e gli effetti collaterali dovuti agli steroidi. Programmi educazionali relativi al trattamento farmacologico precoce della malattia hanno inoltre mostrato, nei pazienti, l'aumento delle loro conoscenze e delle cure riguardo la malattia^(12,13). I pazienti che avevano ricevuto adeguate informazioni riguardo la malattia hanno inoltre sviluppato minore ansia e depressione, condizioni cliniche indissolubilmente legate alla comunicazione di malattia ed al suo decorso⁽¹⁴⁾.

Grazie ad una gestione condivisa delle scelte, è stata effettuata un'ulteriore e recente revisione Cochrane riguardo le informazioni fornite ai pazienti SM e sui programmi di supporto alle loro decisioni⁽¹⁵⁾. La revisione ha mostrato che i pazienti SM sono in grado di gestire informazioni complesse relative alle incertezze cliniche riguardo la patologia e alle cure alle quali si sottopongono senza effetti negativi e, pertanto, sono da considerare una popolazione di pazienti ottimale per essere inclusa in un processo decisionale condiviso^(11,16). Gli ausili decisiona-

li (AD) sono strumenti educazionali diretti verso il paziente che sono specificamente progettati per facilitare il processo decisionale condiviso. Gli AD stimolano la decisione da prendere (cioè quale farmaco assumere nella SM recidivante-remitte), così come portano le prove, i benefici e i rischi delle varie opzioni, e suscitano quei valori e le preferenze del paziente nel fornire una valida decisione informata. Sono pensati per integrare incontri clinici, non per sostituire il tempo che il paziente trascorre con il proprio medico. Gli AD possono essere presentati in un'ampia varietà di formati, tra cui testi scritti, video ed informazioni via web. L'*International Patient Decision Aids Standards (IPDAS) Forum* ha creato criteri per stabilire AD di alta qualità (Tabella 1)⁽¹⁷⁾.

Una revisione Cochrane del 2017 ha rilevato che gli AD aumentano le conoscenze dei pazienti e li aiutano a sviluppare una maggiore consapevolezza dell'efficacia e del rischio quando vengono presentate le di-

verse probabilità di trattamento farmacologico⁽³⁾. I pazienti che usano gli AD, rispetto a quelli che non li usano, mostrano di avere un minore conflitto decisionale riguardo le loro scelte e si mostrano più informati. Ci sono molti punti decisionali durante il decorso della SM che si prestano all'adozione di decisioni condivise, per es. quale farmaco immunoterapico assumere a seconda delle circostanze; se iniziare i farmaci modificanti il decorso di malattia (DMDs) al momento della diagnosi oppure dopo avere partorito un figlio. Per facilitare queste proficue interazioni tra pazienti e medici, numerosi gruppi di studio, sia in Europa che negli Stati Uniti, si adoperano continuamente per sviluppare strumenti decisionali condivisi per la terapia della SM^(18,19).

Kasper *et al.*⁽¹⁴⁾ e Heesen *et al.*⁽¹¹⁾ hanno sviluppato AD di diverse lunghezze per l'uso dell'immunoterapia nella SM. Negli studi pilota, quando è stata data la possibilità di scegliere tra una versione breve, media e lun-

THE INTERNATIONAL PATIENT DECISION AIDS STANDARDS (IPDAS) FORUM

Fornire informazioni basate su prove scientifiche aggiornate

Offrire assistenza decisionale al paziente anche utilizzando fonti da Internet

Attuare un processo di sviluppo sistematico

Chiarire ed esprimere i valori in campo

Divulgare i conflitti di interesse

Usare un linguaggio semplice

Fornire informazioni sulle varie opzioni

Narrare storie di altri pazienti

Stabilire l'efficacia dei farmaci proposti

Presentazione bilanciata tra le varie opzioni

Tabella 1. Criteri per stabilire ausili decisionali di alta qualità.

ga dello stesso strumento, i pazienti preferivano la versione più lunga dell'AD, che era di 80 pagine. Gli AD hanno posto la decisione in "se terapia farmacologica" e "quale terapia" incluse solo le informazioni sugli interferoni. Il gruppo di intervento che ha ricevuto gli AD ha valutato la terapia in modo più critico rispetto al gruppo di controllo e si sentiva meglio informato e supportato nelle proprie interazioni con lo staff medico e paramedico rispetto al gruppo di controllo⁽¹¹⁾.

Questo prova ancora di più che l'utilizzo degli aiuti decisionali è coerente con il permettere ai pazienti di partecipare alle loro cure nel modo in cui desiderano⁽¹⁹⁾. Prunty *et al.*⁽¹⁶⁾ hanno creato un AD per donne con SM che stanno prendendo in considerazione la gravidanza. Questa è una decisione difficile per le pazienti, poiché la malattia di solito inizia durante gli anni di gravidanza e, specie all'inizio, vi è molta incertezza di come la malattia progredirà. Il gruppo di donne che ha ricevuto gli AD è divenuto più esperto sulla gestione della gravidanza nella SM, ha avuto maggiori certezze sulle scelte farmacologiche e ha evidenziato minori conflitti decisionali. Prima di questo studio, le donne con SM non avevano alcun aiuto informativo che le sostenesse nel prendere una decisione a favore o contro la gravidanza⁽²⁰⁾. Il futuro degli AD nella SM probabilmente si baserà su strumenti realizzati e disponibili su Internet. L'MS Trust del Regno Unito ha creato un sito web che è una risorsa basa-

ta sull'evidenza, continuamente aggiornata, per la valutazione delle terapie della SM⁽¹⁹⁾. Attraverso il sito, i pazienti possono confrontare i farmaci, gli effetti collaterali e le vie di somministrazione. Con l'incremento del numero di molecole efficaci commercializzate per il trattamento della malattia, la vera sfida sarà quella di poter disporre di uno strumento decisionale utile per i pazienti che non sia prolisso e che sia sufficientemente comprensibile. Inoltre avrà l'obbligo di essere sempre aggiornato, in modo da tenere conto dei rapidi cambiamenti a cui può andare incontro il mercato, scevro dall'essere influenzato da scelte esclusivamente commerciali.

Un modello decisionale condiviso ideale è quello che tiene conto dell'autonomia del paziente, della sua educazione sanitaria e delle cure sempre centrate su di esso⁽²¹⁾. Anche i medici devono far parte integrante di tale sistema perché, mentre è un dato ampiamente dimostrato che gli AD migliorano in modo coerente le conoscenze del paziente ed inducono un ridotto conflitto decisionale, di contro, utilizzando analisi video-registrate e valutando scale su decisioni condivise tra il medico ed il paziente, il processo decisionale condiviso non sempre è stato preso dal medico in seria considerazione⁽²²⁾. Con l'introduzione di tali sistemi nella pratica clinica, il tempo dedicato al paziente si è spesso ridotto e, talora, i pregiudizi e le decisioni prese a priori da parte del medico non sempre hanno facilitato l'assunzione

di piene scelte condivise nel *setting* terapeutico. Molte donne con sclerosi multipla (SM) che desiderano concepire sono portate ad affrontare decisioni difficili relativamente al trattamento farmacologico in quanto questo può avere un impatto potenzialmente contraddittorio riguardo la propria salute e quella del feto. Mentre il rischio di ricadute diminuisce per tutta la gravidanza sino al terzo trimestre, il rischio aumenta notevolmente nei primi tre mesi dopo il parto⁽²³⁾. Mentre alcuni studi suggeriscono un effetto complessivo "nullo" o addirittura protettivo della gravidanza sulla prognosi a lungo termine⁽²⁴⁾, riguardo questo aspetto, non esistono ancora dati certi in quanto è possibile che in questi studi, le donne che avevano scelto di concepire avevano un decorso meno severo di SM, e quindi è possibile che l'impatto dell'attività correlata alla malattia nel *post-partum* nelle donne che hanno affrontato una gravidanza sia stato sottostimato.

Ci sono ancora molte lacune nella conoscenza della gestione della SM riguardo la gravidanza, comprese quelle relative alla raccomandazione di interrompere la maggior parte delle terapie modificanti il decorso della SM (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) prima di tentare di concepire. Questo, combinato con un incremento dell'età in cui le pazienti vanno in gravidanza, può diminuire la rapidità del concepimento e portare ad un aumento della vulnerabilità delle recidive, sia nel periodo del tentativo del concepimento che du-

rante i trattamenti di fertilità ⁽²⁵⁾.

Le donne trattate con DMTs che, dopo la sospensione di tali medicinali avvenuta per svariati motivi, assistono ad un *rebound* dell'attività della malattia, potrebbero essere particolarmente vulnerabili nel *post-partum* e questi dati spesso non sono stati bene evidenziati negli studi effettuati riguardo la storia naturale della gravidanza pubblicati prima della disponibilità di DMTs aventi una maggiore efficacia sulla malattia ⁽²⁶⁾.

Pertanto, è difficile fornire dati incontrovertibili riguardo il trattamento farmacologico per le donne che desiderano concepire. C'è quindi un urgente bisogno di stabilire percorsi validati per informare le donne sulle scelte in gravidanza e sull'allattamento al seno, perché questo dilemma si pone quotidianamente nella pratica clinica: oltre il 70% (e probabilmente si va anche verso l'80%) dei pazienti con SM sono donne con età media della diagnosi intorno ai 30 anni.

Storicamente, alle donne, veniva consigliato di evitare la gravidanza a causa di preoccupazioni sull'attività della SM, ma questo approccio ormai è da abbandonare ⁽²⁷⁾. Gli studi osservazionali possono fornire dati per stabilire strategie di trattamento durante la gravidanza che riducano al minimo il rischio fetale. Sono stati istituiti Registri di gravidanza per stabilire la sicurezza delle DMTs durante tale periodo. Alcuni di questi studi osservazionali hanno dato conclusioni difficili da interpre-

tare, come per esempio trovare un aumento quasi quadruplo di aborti spontanei con esposizione a natalizumab; tuttavia, i tassi complessivi di aborti spontanei in quella coorte di pazienti rientrano ancora all'interno delle stime effettuate per la popolazione generale ⁽²⁷⁾.

In genere gli studi pubblicati sino ad ora si sono concentrati sui risultati della gravidanza come priorità, senza una sostanziale considerazione dello stato di salute della madre affetta da SM. Le formulazioni di glatiramer acetato si sono dimostrate sicure, dal momento che tale medicamento ha una valutazione di sicu-

rezza della gravidanza abbastanza tollerabile (Tabella 2).

A fornire importanti alberi decisionali riguardo il trattamento della patologia, è intervenuta l'Associazione dei Neurologi Britannici che ha pubblicato, recentemente, ⁽²⁸⁾ delle linee guida molto dettagliate sulla pianificazione delle gravidanze in corso di sclerosi multipla (Tabella 3).

Con la commercializzazione di anticorpi monoclonali, che possiedono un benefico effetto terapeutico (più prolungato rispetto al loro tempo di eliminazione), potrebbe anche essere possibile trattare una donna con un adeguato margine di sicurezza di

CATEGORIA	DEFINIZIONE
A	Studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza non hanno dimostrato un rischio per il feto nel primo trimestre di gravidanza (e non ci sono prove di un rischio nei trimestri successivi)
B	Gli studi sulla riproduzione animale non hanno dimostrato un rischio per il feto ma non ci sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza
C	Gli studi sulla riproduzione animale hanno mostrato effetti avversi sul feto, non ci sono studi adeguati e ben controllati nell'uomo, ma i benefici derivanti dall'uso del farmaco nelle donne in gravidanza non possono essere accettabili nonostante i suoi potenziali rischi
D	Evidenza di rischio fetale umano, ma i potenziali benefici derivanti dall'uso del farmaco in donne in gravidanza possono essere accettabili nonostante i suoi potenziali rischi
X	Studi su animali o essere umani hanno dimostrato anomalie fetali o vi sono prove del rischio fetale e il rischio dell'uso del farmaco in una donna incinta supera chiaramente ogni possibile beneficio

DMD	CLASSIFICAZIONE FDA
Glatiramer acetato	B
Interferoni β	C
Dimetilfumarato	C
Fingolimod	C
Natalizumab	C
Teriflunomide	X

Tabella 2. Classificazione FDA della sicurezza dei farmaci in gravidanza

eliminazione di questi anticorpi monoclonali prima del concepimento e fornire una copertura durante la gravidanza, anche se nel complesso l'impatto della relativa soppressione immunitaria nella salute di una donna incinta non è ancora noto.

Pertanto, soltanto l'effettuazione di studi clinici randomizzati adeguati può rappresentare l'unico modo per verificare la sicurezza, sia per il feto e per la madre, di questi approcci farmacologici e, nel contempo, impedire anche il peggioramento della malattia. Gli studi osservazionali, invece, hanno un inevitabile *bias* intrinseco dato da diverse variabili: le pazienti che rimangono incinte in corso di trattamento, quelle che scelgono di essere trattate durante la gravidanza e/o l'allattamento al seno *vs* quelle che non lo fanno o che interrompono la gravidanza, in quanto il decorso della loro malattia le porta ad assumere determinate decisioni. Questo "fattore di confusione" non si presta a poter redigere semplici modelli statistici. Invece, attraverso il processo di randomiz-

DMD	APPLICAZIONE
Glatiramer acetato, Interferoni β	Possono essere continuati in tutta sicurezza in gravidanza
Dimetilfumarato e fingolimod	Se possibile, dovrebbero essere evitati in gravidanza
Natalizumab	Occorre valutare caso per caso sui rischi correlati alla sua sospensione ("effetto rebound")
Teriflunomide	In gravidanza è controindicata
Alemtuzumab	La gravidanza non è raccomandata nei primi 4 mesi dopo un trattamento con tale farmaco
Cladribina	La gravidanza non è raccomandata nei primi 6 mesi dopo un trattamento con tale farmaco
Ocrelizumab	La gravidanza non è raccomandata nei primi 12 mesi dopo un trattamento con tale farmaco

Tabella 3. Raccomandazioni per l'uso di DMDs in donne con SM che prendono in considerazione la gravidanza.

zazione, gli studi clinici distribuiscono uniformemente i pazienti tra le varie braccia con caratteristiche tali di confondimento, in modo tale che il loro impatto sui risultati sia annullato⁽²⁹⁾. In breve, formulando raccomandazioni per la terapia della SM, la gravidanza rimane una delle più grandi sfide nel consigliare le donne che desiderano concepire. Studi osservazionali e Registri di gravidanza suggeriscono che l'esposizione in utero ad alcune DMTs in questo mo-

mento in commercio probabilmente porta alcuni neonati a correre dei rischi, ma il livello di evidenza è inadeguato per informare pienamente le decisioni che le donne devono prendere con le loro *équipe* sanitarie. Sarebbe quindi appropriato effettuare sperimentazioni cliniche, che forniscano un miglior livello di prove per un dato intervento, condotte eticamente secondo le linee guida, nelle donne con SM che vogliono avere una gravidanza.

Bibliografia

- Gerteis M, Edgman-Levitan S, Daley J, Delbanco TL. San Francisco: Calif Jossey-Bass; 1993. Through the patient's eyes: Understanding and Promoting Patient-Centered Care.
- Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med*. 1997;44(5):681-92.
- Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD001431.
- Armstrong MJ, Shulman LM, Vandigo J, Mullins CD. Patient engagement and shared decision-making: What do they look like in neurology practice? *Neurol Clin Pract*. 2016;6(2):190-197.
- Brody DS. The patient's role in clinical decision making. *Ann Intern Med*. 1980;93(5):718-22.
- Strull WM, Lo B, Charles G. Do patients want to participate in medical decision-making? *JAMA*. 1984;252(21):2990-4.
- Forbes A, While A, Taylor M. What people with multiple sclerosis perceive to be important to meeting their needs. *J Adv Nurs*. 2007; 58(1):11-22.
- Matti AI, McCarl H, Klaer P, et al. Multiple sclerosis: patients' information sources and needs on disease symptoms and management. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:157-61.
- Heesen C, Kasper J, Köpke S, et al. Informed shared decision making in multiple sclerosis--Inevitable or impossible? *J Neurol Sci*. 2007;259(1-2):109-117.
- Köpke S, Kasper J, Mühlhauser I, et al. Patient education program to enhance decision autonomy in multiple sclerosis relapse management: a randomized-controlled trial. *Mult Scler*. 2009;15(1):96-104.

11. Heesen C, Solari A, Giordano A, et al. Decisions on multiple sclerosis immunotherapy: New treatment complexities urge patient engagement. *J Neurol Sci.* 2011;306(1-2):192-7.
12. Solari A, Martinelli V, Trojano M, et al; SIMS-Trial Group. An information aid for newly diagnosed multiple sclerosis patients improves disease knowledge and satisfaction with care. *Mult Scler.* 2010;16(11):1393-1405.
13. Köpke S, Kern S, Ziemssen T, et al. Evidence-based patient information programme in early multiple sclerosis: A randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(4):411-8.
14. Kasper J, Köpke S, Mühlhauser I, Heesen C. Evidence-based patient information about treatment of multiple sclerosis--a phase one study on comprehension and emotional responses. *Patient Educ Couns.* 2006;62(1):56-63.
15. Köpke S, Solari A, Khan F, et al. Information provision for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4: CD008757.
16. Prunty MC, Sharpe L, Butow P, Fulcher G. The motherhood choice: a decision aid for women with multiple sclerosis. *Patient Educ Couns.* 2008;71(1):108-15.
17. Elwyn G, O'Connor A, Stacey D, et al; International Patient Decision Aids Standards (IPDAS) Collaboration. Developing a quality criteria framework for patient decision aids: Online international Delphi consensus process. *BMJ.* 2006;333(7565):417.
18. Kasper J, Köpke S, Mühlhauser I, et al. Informed shared decision making about immunotherapy for patients with multiple sclerosis (ISDIMS): a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2008;15(12):1345-52.
19. Decisionaid.MSTrust, <https://www.mstrust.org.uk/understanding-ms/ms-symptoms-and-treatments/ms-decisions/decision-aid>.
20. Smeltzer SC. Reproductive decision making in women with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs.* 2002;34(3):145-57.
21. Shay LA, Lafata JE. Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. *Med Decis Mak.* 2015; 35(1):114-31.
22. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al; Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (The PRIMs Study): clinical predictors of postpartum relapse. *Brain.* 2004;127(Pt 6):1353-60.
23. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, et al; MS-Base Study Group. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2016;80(1):89-100.
24. Alroughani R, Alwayesh MS, Ahmed SF et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology.* 2018;90(10):e840-e846.
25. Portaccio E, Moiola L, Martinelli V, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology.* 2018;90(10):e832-e839.
26. Thöne J, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy-safety considerations. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(5):523-534.
27. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology.* 2018;90(10):e823-e831.
28. Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019;19(2):106-114.
29. Krueger WS, Anthony MS, Saltus CW, et al. Evaluating the Safety of Medication Exposures During Pregnancy: A Case Study of Study Designs and Data Sources in Multiple Sclerosis. *Drugs Real World Outcomes.* 2017;4(3):139-149.

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

