

La gestione della malattia in gravidanza: trattamenti sintomatici e possibilità di *Disease-Modifying Therapy* (DMT)

Giorgia Teresa Maniscalco

Centro Sclerosi Multipla, Ospedale "A. Cardarelli", Napoli

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia che colpisce soprattutto donne, prevalentemente giovani, che spesso hanno una prospettiva di gravidanza davanti a sé. Diventa quindi di fondamentale importanza discutere proattivamente con le pazienti della programmazione familiare, in particolare in relazione alle terapie modificanti la malattia (*Disease-Modifying Therapies*, DMTs).

L'atteggiamento dei neurologi che si occupano di SM nei confronti della gravidanza è cambiato nel tempo: dapprima, al momento della diagnosi, le pazienti venivano scoraggiate nel ricercarla oppure, a fronte di un'efficacia relativamente modesta delle prime DMTs e degli scarsi dati di sicurezza noti nei primi anni di utilizzo, esse venivano indotte a procrastinare la terapia al completamento della programmazione familiare, ritardando significativamente l'inizio del trattamento⁽¹⁾. Negli anni recenti la dimostrazione di un danno assonale già nei primi anni di malattia, l'evidenza che il trattamento precoce riduce la disabilità a lungo termine e la maggior efficacia dei

nuovi farmaci hanno indotto la comunità scientifica a trattare la malattia sempre più precocemente ed in modo efficace⁽²⁾. Di qui la necessità di conciliare il desiderio di gravidanza con un trattamento precoce e quindi di poter utilizzare le DMTs nell'ottica di una programmazione familiare. La stragrande maggioranza dei farmaci utilizzati nella SM appartengono alla categoria C, secondo la classificazione della FDA per l'uso in gravidanza ("Rischio non escluso"; assenza di studi sull'uomo ma i potenziali benefici possono giustificare l'uso del farmaco nelle donne in gravidanza), in quanto vi sono

dati limitati sul profilo di sicurezza durante la gestazione e sul rischio di malformazione del feto. L'unica eccezione è il glatiramer acetato (GA), che è categoria B ("Nessun rischio", nessun rischio dimostrato in studi su animali e in studi controllati su donne in gravidanza) (Tabella 1). Tuttavia, a fronte di esigui studi clinici condotti sulle DMTs in gravidanza, ad oggi vi è una corposa mole di dati di *real-world* (RW) che in molti casi permette al clinico di configurare un determinato profilo di sicurezza e, di conseguenza, consente di scegliere il trattamento più appropriato. In tale ottica i Registri

CATEGORIA DI RISCHIO	DEFINIZIONE
A	Studi ben controllati sull'uomo non hanno dimostrato un rischio per il feto
B	Gli studi sugli animali hanno dimostrato un rischio per il feto non confermato da studi sull'uomo, oppure studi sugli animali non hanno dimostrato un rischio per il feto, ma non ci sono studi ben controllati sull'uomo
C	Mancano studi adeguati e ben controllati sull'uomo e gli studi sugli animali hanno mostrato effetti avversi sul feto
D	Gli studi sull'uomo e i dati di farmacovigilanza hanno evidenziato un rischio per il feto; i benefici possono essere considerati accettabili nonostante i potenziali rischi
X	Gli studi sull'uomo o sugli animali e i dati di farmacovigilanza hanno evidenziato un rischio per il feto prevalente rispetto a qualsiasi possibile beneficio

Tabella 1. Categorie di rischio in gravidanza secondo la FDA: modificata da Atlas of Obstetric.

TERAPIE DI PRIMA LINEA		TERAPIE ALTAMENTE ATTIVE	TERAPIE INDUTTIVE
Iniettabili di prima linea	Orali di prima linea		
GA/IFNβ - Sicuro fino al concepimento - Nessuna evidenza di danno al feto - Se interrotto, 3/12 mesi per raggiungere l'efficacia dopo il parto	Teriflunomide - Teratogeno negli studi sugli animali - Potenziale esposizione delle donne al liquido seminale: 2 anni di <i>wash-out</i> o eliminazione accelerata - Gravidanze non pianificate: eliminazione accelerata ed alto rischio	Natalizumab - Alto rischio di recidiva/effetto rebound se interrotto - Nessun <i>pattern</i> specifico per i difetti alla nascita - Considerare il trattamento durante la gravidanza (primo e secondo trimestre) - Eventuali anomalie ematologiche	Alemtuzumab - Possibilità a concepire 4/12 mesi dopo il ciclo di alemtuzumab - Monitorare la malattia autoimmune durante la gravidanza - Eventuale utilizzo di derivati sanguigni irradiati
	Demitilfumarato - Considerare gli effetti dei disturbi GI - Dati limitati in gravidanza	Fingolimod - Dati limitati - 2/12 mesi di <i>wash out</i> - Gravidanza non pianificata: interrompere immediatamente; alto rischio	Cladribina - Teratogeno nell'uomo e nella donna - Evitare la gravidanza per 6/12 mesi dopo il trattamento - Controindicato durante l'allattamento
		Ocrelizumab - Evitare la gravidanza per 12 mesi dopo ultima dose - Gravidanza non pianificata: interrompere immediatamente; alto rischio - In caso di esposizione fetale osservazione per eventuali anomalie ematologiche	

Tabella 2. Sintesi infografica sull'utilizzo dei farmaci Disease-Modifying durante la gravidanza e allattamento. IFNβ - interferone beta (modificata da Dobson R. et al.)

di gravidanza hanno apportato ulteriori informazioni, se pur con il limite di essere farmaco-specifici, spesso retrospettivi e non prospettici e con *follow-up* relativamente breve.

Un altro elemento da considerare nella pianificazione di una gravidanza è l'eventuale sospensione della DMT in donne già in trattamento. Infatti, in donne con SM particolarmente attiva, la naturale riduzione del tasso di recidive che si verifica durante la gravidanza potrebbe non essere in grado di controllare del tutto la malattia.

Inoltre, è necessario considerare la

possibilità di un eventuale *effetto rebound* alla sospensione di alcune DMTs particolarmente efficaci ⁽³⁾.

Da queste premesse emerge la necessità di formulare delle linee guida specifiche per la gravidanza in donne affette da SM, che possano in qualche modo supportare il clinico in diversi momenti: dalla pianificazione familiare, al periodo *post-partum* fino all'allattamento ⁽⁴⁾.

DMTs e gravidanza

Farmaci auto-iniettabili

Interferone beta (IFNβ): nel trattamento della SM l'interferone è uti-

lizzato in diverse formulazioni, considerate sovrapponibili tra loro. Le formulazioni utilizzate nella SM consistono in una sequenza naturale di aminoacidi, l'interferone beta-1a, commercializzate con il nome di Avonex® (somministrazione intramuscolare) e Rebif® (somministrazione sottocute). Una terza formulazione è nota come interferone beta-1b (Betaferon®) e consiste nella modifica di una sequenza aminoacidica, che presenta una mutazione da cisteina a serina all'aminoacido 17, insieme a una delezione della metionina aminoterminale ⁽⁵⁾.

Recentemente l'utilizzo del processo di pegilazione dell'IFN β -1a ha determinato un aumento dell'emivita della sostanza attiva con conseguente estensione dell'intervallo tra le somministrazioni e riduzione del numero delle stesse (Plegridy®) ⁽⁶⁾. La pegilazione, inoltre, stabilizza la molecola proteggendola dalla degradazione proteolitica ⁽⁷⁾, determinando così una migliore biodisponibilità.

Relativamente al meccanismo d'azione, l'IFN inibisce il processo infiammatorio agendo sulle cellule immunitarie e dando luogo a una riduzione dell'espressione dell'antigene e proliferazione delle cellule T, un'alterazione delle citochine ed espressione della metalloproteasi della matrice ⁽⁸⁾. La molecola di interferone ha una dimensione superiore ai 20KDa e si ritiene non attraversi la placenta ⁽⁹⁾.

Nonostante alcune evidenze avessero suggerito, in un primo momento, un aumento del tasso di abortività e un basso peso alla nascita ^(10,11), Registri di gravidanze farmaco-specifici con numerosità elevata (più di 3.000 gravidanze) hanno definitivamente dimostrato che non vi è evidenza di alterazioni della fertilità, rischio di aborto e/o di malformazioni fetali in donne trattate con IFN β ⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Raccomandazioni: è consigliato mantenere le pazienti in trattamento con IFN fino al concepimento. Una volta accertata la gravidanza, l'uso dell'interferone durante la gestazione deve essere valutato in base al profilo rischio-beneficio. Proseguire il trattamento durante la gestazione può

essere utile per alcune donne considerate ad alto rischio di recidiva. Inoltre, è bene tenere in conto che in caso di sospensione dell'interferone durante la gravidanza, dal momento della reintroduzione, occorrono diversi mesi prima che l'IFN raggiunga la massima efficacia per cui le pazienti potrebbero non essere protette nei primi mesi dopo il parto.

Glatiramer acetato (GA): il glatiramer acetato consiste in una miscela sintetica di polipeptidi contenenti 4 amminoacidi: acido L-glutammico, L-alanina, L-tirosina e L-lisina che vanno a costituire una molecola dal peso di 5-9 kDa. Recentemente, alla prima formulazione (Copaxone®) si è andata affiancando quella di un brand biosimilare i cui dati sulla gravidanza non sono attualmente disponibili.

Il GA viene localmente idrolizzato nel sito di iniezione, successivamente interagendo con i linfociti del sangue periferico ⁽¹⁷⁾. Non ha dimostrato possedere potere mutageno e/o teratogeno ⁽¹⁸⁾. Dopo più di due decenni di utilizzo e più di 5.000 gravidanze esposte, il Copaxone® si è dimostrato sicuro durante la gestazione ^(19,20) tanto da indurre l'EMA a non considerarlo più controindicato in gravidanza. Inoltre, secondo la FDA, Copaxone® appartiene alla "categoria B" ovvero nessun rischio su animali ma assenza di dati controllati sull'uomo.

Raccomandazioni: è sicuro continuare il Copaxone® fino al concepimento con la possibilità, una volta accertata la gravidanza, di poter continuare il

farmaco anche durante la gestazione, dopo aver discusso con la paziente per un'adeguata scelta condivisa. Al momento non sono disponibili dati relativi alla sicurezza in gravidanza per il GA biosimilare.

Farmaci orali

Fingolimod (FTY): il fingolimod (Gilenya®) è il primo farmaco orale approvato per la SM; interagisce con il recettore della sfingosina 1-fosfato (S1P), determinando una riduzione del numero dei linfociti circolanti attraverso il sequestro negli organi linfoidi secondari ⁽²¹⁾.

Il fingolimod è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica ⁽²²⁾ così come la placenta ⁽²³⁾.

Dati su animali esposti al FTY durante la gestazione suggeriscono la possibilità di malformazioni verosimilmente legate all'azione della sfingosina 1-fosfato sulla formazione vascolare embriogenica ⁽²⁴⁾.

I dati sull'uomo sono scarsi, ma anomalie fetali sono state riportate con frequenza maggiore rispetto alla popolazione generale ^(25,26).

Raccomandazioni: vi sono informazioni limitate sull'utilizzo del Gilenya® in gravidanza e pertanto le donne che assumono fingolimod devono svolgere un'adeguata contraccezione durante l'utilizzo del farmaco. In caso di pianificazione di gravidanza è raccomandato sospendere Gilenya® almeno 2 mesi prima del concepimento e discutere relativamente a trattamenti alternativi.

Il neurologo infatti deve tenere in conto il rischio di rebound della ma-

lattia dopo la sospensione dell'FTY, non essendoci ad oggi fattori predittivi ben definiti. Di qui la necessità di uno stretto monitoraggio delle pazienti che sospendono Gilenya® in attesa di una gravidanza⁽²⁷⁻²⁹⁾. In caso di gravidanza non pianificata le pazienti devono sospendere immediatamente il farmaco ed effettuare stretti monitoraggi fetali.

Dimetilfumarato (DMF): il dimetilfumarato (Tecfidera®) deriva dall'acido fumarico ed agisce con un meccanismo antiossidante ed anti-infiammatorio attraverso la stimolazione dei linfociti T regolatori⁽³⁰⁾. Attraverso la modulazione di diverse proteine, il DMF riduce la produzione di ossido nitrico e riduce i livelli di citochine pro-infiammatorie^(31,32). Pur non essendo del tutto chiaro il meccanismo d'azione, il DMF induce una serie di modifiche del sistema immunitario che in ultima analisi determinano una riduzione dei linfociti T pro-infiammatori⁽³⁰⁾. In quanto piccola molecola, il Tecfidera® riesce ad attraversare la barriera placentare⁽²³⁾. Non esistono ad oggi in letteratura dati relativi a riattivazioni acute di malattia dopo la sospensione del DMF. Inoltre il Tecfidera® possiede una emivita breve e non presenta evidenze di accumulo nell'organismo una volta sospeso⁽³³⁾. Ad oggi i dati sull'esposizione al dimetilfumarato sono molto limitati, ma non appare esserci un maggiore rischio di anomalie fetali e/o di maggiore abortività^(34,35).

Raccomandazioni: vi sono dati limitati relativamente alla sicurezza

dell'utilizzo di Tecfidera® in gravidanza. Le donne che utilizzano DMF devono effettuare un'adeguata contraccezione concomitante. In caso di pianificazione di gravidanza, le donne che assumono Tecfidera® devono essere informate su eventuali trattamenti alternativi. In caso di gravidanza non programmata, le pazienti devono continuare il DMF solo dopo adeguata valutazione dei rischi benefici.

Teriflunomide (TER): la teriflunomide (Aubagio®) è un metabolita attivo della leflunomide, un farmaco utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide e psoriasica⁽³⁶⁾. Essa inibisce reversibilmente la diidrorotato-idrogenasi, un enzima chiave per la sintesi delle pirimidine. Ne deriva una deplezione linfocitaria, in quanto i linfociti necessitano di una valida sintesi di pirimidine per la loro replicazione. Inoltre la TER riduce la capacità delle cellule dendritiche di presentare l'antigene e di stimolare quindi lo shift Th1-Th2 durante la risposta linfocitaria⁽³⁶⁾.

La teriflunomide è in grado di attraversare la placenta⁽²³⁾ e presenta una modalità di eliminazione molto lenta tanto da poter essere presente nel siero umano fino a 2 anni dopo la sospensione⁽³⁷⁾.

È pertanto necessario, in caso di necessità di sospensione, effettuare una modalità di eliminazione accelerata attraverso l'utilizzo di colestiramina, carbone attivato o colestipolo cloridrato^(37,38).

In un primo momento la TER è stata considerata come una molecola alta-

mente teratogena in quanto studi sugli animali hanno mostrato diverse anomalie dello sviluppo fetale (anomalie del tubo neurale, palatoschisi, deformità degli arti, anomalie cardiovascolari)⁽³⁹⁾. Tali anomalie sono dose-dipendenti e sembrerebbero legate all'inibizione della diidrorotato deidrogenasi⁽⁴⁰⁾. Nonostante tali evidenze, ad oggi non sono stati riportati dati di teratogenicità sull'uomo sia per la leflunomide che per la teriflunomide⁽⁴¹⁻⁴³⁾, anche se il numero di gravidanze esposte è ancora limitato. Bassi livelli di TER sono evidenziabili anche nel liquido seminale umano, nei pazienti maschi che assumono Aubagio®⁽⁴¹⁾.

Raccomandazioni: a causa dei dati relativi alla sua teratogenicità, è consigliata cautela nel prescrivere Aubagio® in donne in età fertile, soprattutto in caso di desiderio di gravidanza: in tal caso è necessario prospettare trattamenti alternativi.

Le donne che assumono Aubagio® devono utilizzare una contraccezione efficace durante tutto il periodo di assunzione e nei 2 anni successivi alla sospensione, a meno che non effettuino la procedura di eliminazione accelerata. In caso di programmazione di gravidanza la donna che assume Aubagio® deve sospendere il farmaco, sottoporsi a modalità di eliminazione accelerata e proseguire la contraccezione per almeno sei mesi dopo la sospensione. In caso di gravidanza non programmata è necessario sospendere immediatamente Aubagio® con la modalità di eliminazione accelerata ed effettuare monitoraggi fetali

durante tutta la gestazione. È inoltre necessario raccomandare agli uomini che assumono Aubagio® di evitare il concepimento.

Cladribina (CLA): la cladribina (Mavenclad®) è una desossiadenosina cloridrata che viene attivata attraverso una fosforilazione intracellulare interferendo con la sintesi del DNA⁽⁴⁴⁾. L'effetto immunologico della cladribina è legato all'azione depletiva sulle diverse sottopopolazioni linfocitarie^(45,46).

Inoltre sembrerebbe ridurre la disponibilità di diverse molecole di adesione necessarie per il transito dei linfociti attraverso la barriera ematoencefalica⁽⁴⁷⁾. Agendo sulla sintesi e riparazione del DNA, la cladribina possiede un certo effetto teratogeno come dimostrato su studi animali, ma non è ancora chiaro se nella donna in gravidanza, attraversando la placenta, possa arrivare a raggiungere il feto⁽⁴⁸⁾. Nell'uomo i dati sulla gravidanza sono scarsi e, nonostante l'assenza di segnalazioni di eventi avversi, non è possibile ad oggi trarre conclusioni su eventuali effetti teratogeni⁽⁴⁹⁾.

Raccomandazioni: *le donne che assumono Mavenclad® devono effettuare una efficace contraccezione. La pianificazione di gravidanza deve avvenire almeno dopo 6 mesi dall'assunzione dell'ultima dose di cladribina. In caso di gravidanza non programmata è necessario sospendere immediatamente il farmaco. I pazienti di sesso maschile che assumono Mavenclad® devono adottare misure precauzionali per evitare una gravi-*

danza della loro partner per almeno sei mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

Anticorpi monoclonali

Natalizumab (NAT): il natalizumab (Tysabri®) è un anticorpo monoclonale umanizzato che legando l'integrina VLA-4 inibisce il passaggio dei linfociti attraverso la barriera ematoencefalica, riducendo così l'infiammazione all'interno del sistema nervoso centrale⁽⁵⁰⁾. Come tutti gli anticorpi monoclonali il natalizumab, essendo una grande molecola idrofila, non attraversa la placenta per semplice diffusione ma necessita di trasporto attivo mediato da recettore specifico che viene espresso dalla placenta dopo il primo trimestre di gestazione^(51,52).

Di conseguenza l'esposizione materna ad anticorpi monoclonali, in particolare al natalizumab, non sembrerebbe avere effetti negativi sulla organogenesi⁽⁵³⁾.

Ad oggi in più di 350 gravidanze esposte Tysabri® non è stato rilevato alcun *pattern* malformativo alla nascita e il tasso di aborti, pur essendo lievemente maggiore che nella popolazione generale, non raggiunge la significatività statistica^(54,55).

Dati su gravidanze occorse in corso di trattamento con Tysabri® non hanno dimostrato effetti negativi sugli outcomes di nascita⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾, ma l'esposizione durante il terzo trimestre è correlata ad anomalie ematologiche nel neonato^(58,59). Un aspetto importante da tenere in considerazione è la possibilità di riattivazione di ma-

lattia che è presente in circa il 95,5% delle pazienti che sospendono il Natalizumab per gravidanza⁽⁶⁰⁾.

L'efficacia del natalizumab sembrerebbe mantenersi anche se viene somministrato ogni 8 settimane, tuttavia tale regime di somministrazione è *off-label*⁽⁶¹⁾.

Raccomandazioni: *le donne in trattamento con Tysabri® devono assumere un'adeguata contraccezione. In caso di pianificazione di gravidanza è raccomandata un'attenta valutazione del profilo rischio/beneficio in quanto le donne eleggibili a natalizumab sono donne con malattia particolarmente attiva e l'effetto benefico di una gravidanza può non essere sufficiente a compensare il grado di attività di malattia; inoltre è necessario tenere in conto che la sospensione di Tysabri® può incorrere in un effetto rebound che in genere si verifica tra la 12a e la 16a settimana di sospensione. Date tali premesse, per proteggere la salute della donna in gravidanza e ridurre l'esposizione fetale è raccomandato proseguire Tysabri® fino alla 34a settimana di gestazione e riprendere il trattamento subito dopo il parto. Ridurre la frequenza di esposizione dilazionando le dosi potrebbe essere un'ulteriore strategia per ridurre l'esposizione fetale al natalizumab.*

Alemtuzumab (ALM): l'alemtuzumab (Lemtrada®) è un anticorpo monoclonale contro il CD-52 che determina deplezione delle cellule linfocitarie, sia della linea T che della linea B, con la possibilità di una successiva immunocostituzione di tutto il repertorio linfocitario⁽⁶²⁾.

L'ALM possiede una emivita breve (2-32 ore dopo la somministrazione) e non attraversa la barriera placentare nel primo trimestre⁽⁶³⁾. Da tali premesse ne deriva che il rischio fetale per disturbi dell'organogenesi non sembrerebbe essere presente e quindi non sarebbero necessarie particolari raccomandazioni sul periodo di *wash-out*. Tuttavia, il rischio di sviluppare malattie autoimmuni da parte delle donne esposte ad alemtuzumab potrebbe rappresentare un problema per il regolare svolgimento della gravidanza (per esempio l'ipotiroidismo secondario alla tiroidite autoimmune)^(64,65).

Ad oggi il numero di gravidanze esposte ad ALM è limitato (circa 200) ma non sono osservati particolari eventi avversi⁽⁶⁶⁾.

Raccomandazioni: *le donne in trattamento con Lemtrada® devono assumere una valida contraccezione. In caso di pianificazione di una gravidanza è necessario attendere 4 mesi dopo l'ultima infusione di alemtuzumab. Se la gravidanza sopraggiunge prima dei 4 mesi è necessario uno stretto monitoraggio ostetrico. È raccomandato continuare il monitoraggio delle pazienti sottoposte a Lemtrada® nei 4 anni successivi all'ultima somministrazione per il rischio di malattie autoimmuni soprattutto in caso di occorsa gravidanza (per esempio, rischio di ipotiroidismo).*

Ocrelizumab (OCR): l'ocrelizumab (Ocrevus®) è un anticorpo monoclonale umanizzato contro il CD-20 espresso prevalentemente sulle cellule della serie B che determina de-

plezione di tali cellule⁽⁶⁷⁾.

Nell'ambito della SM, l'attenzione su tale molecola nasce da risultati favorevoli ottenuti con utilizzo del rituximab in pazienti affetti da SM⁽⁶⁸⁾. L'emivita del rituximab è circa 21 giorni⁽⁶⁹⁾ e circa 26 giorni per l'ocrelizumab⁽⁷⁰⁾.

Come tutti i monoclonali, l'OCR non attraversa la barriera placentare nel primo trimestre di gestazione; ne deriva che anche in questo caso non dovrebbero verificarsi particolari problemi per l'organogenesi.

Tuttavia, sono state registrate anomalie ematologiche nei neonati esposti al rituximab durante l'ultimo trimestre^(71,72).

I dati relativi alle gravidanze esposte all'ocrelizumab sono davvero scarsi (circa 13 casi)⁽⁷³⁾, tuttavia è possibile in qualche modo traslare l'esperienza del rituximab che deriva dall'uso in ambito reumatologico, in cui sono state circa 200 le gravidanze esposte nell'ambito di diverse malattie autoimmuni. Non sono emersi particolari rischi malformativi e/o di aumentato rischio di aborto⁽⁷⁴⁾.

Raccomandazioni: *alla luce dei dati limitati riguardo l'uso di Ocrevus® in gravidanza le donne sottoposte a tale trattamento devono assumere una contraccezione valida fino a 12 mesi dopo l'ultima infusione. In caso di esposizione del feto al farmaco è necessario un attento monitoraggio ematologico del nascituro con eventuale postposizione delle vaccinazioni con vaccini vivi e/o vivi attenuati fino a quando la conta delle cellule B non venga ripristinata.*

Farmaci sintomatici e gravidanza

Le donne affette da SM spesso assumono in concomitanza altri farmaci per la gestione di sintomi, come la depressione, la spasticità, l'astenia, che inficiano lo svolgimento delle attività quotidiane. Per la maggior parte dei casi si tratta di piccole molecole assunte oralmente i cui dati di sicurezza in gravidanza, tranne che per gli antidepressivi, sono molto scarsi.

Per ciò che riguarda gli antidepressivi, larghe coorti di donne esposte a tale categoria di farmaci non hanno dimostrato particolari effetti teratogeni⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾, nonostante alcuni dati di letteratura suggeriscano che possano avere un certo effetto sulla crescita fetale⁽⁷⁸⁾. Esistono inoltre dati contrastanti su possibili associazioni: paroxetina e difetti cardiogeni, citalopram e malformazioni cranio-facciali e venlafaxina ed ipertensione polmonare⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. In tale ottica la sertralina sembrerebbe essere l'antidepressivo più adatto da utilizzare in gravidanza a causa della sua scarsa interazione con altri sistemi, un profilo di farmacocinetica lineare⁽⁸²⁾.

Per quanto riguarda il trattamento della fatica, pur non essendoci vere e proprie linee guida esistono molecole che nella pratica corrente vengono utilizzate frequentemente.

L'amantadina ha dimostrato teratogenicità sui modelli animali e sono stati riportati alcuni casi di severe malformazioni fetali a seguito dell'esposizione in gravidanza⁽⁸³⁻⁸⁵⁾.

Al momento non vi sono dati sul-

l'uomo relativamente al modafinil. Un solo caso di esposizione durante la gravidanza alla fampridina non ha evidenziato effetti teratogeni⁽⁸⁶⁾. Il baclofen intratecale sembra essere una valida alternativa per il trattamento della spasticità in casi se-

lezionati⁽⁸⁷⁾, mentre appare controindicato l'utilizzo di per via orale⁽⁸⁸⁾. **Raccomandazioni:** in relazione ai trattamenti sintomatici l'atteggiamento terapeutico da adottare deve tenere conto del bilancio rischio/beneficio dell'utilizzo in gravidanza.

In generale l'uso di trattamenti sintomatici è sconsigliato durante la gestazione. Per alcuni farmaci, come gli antidepressivi, esistono già linee guida per la popolazione generale che possono essere applicate alle donne con SM⁽⁸⁹⁾.

Bibliografia

1. Anon. ePosters. *Mult Scler.* 2017;23(3_suppl):680-975.
2. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet.* 2017;389(10076):1347-1356.
3. 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.
4. 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.
5. Markowitz C. Development of interferon-beta as a therapy for multiple sclerosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2004;9(2):363-74.
6. Madsen C. The innovative development in interferon beta treatments of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2017;7(6):e00696.
7. Kang JS, Deluca PP, Lee KC. Emerging PEGylated drugs. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009;14(2):363-80.
8. Markowitz CE. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. *Neurology.* 2007;68(24 Suppl 4):S8-11.
9. Waysbort A, Giroux M, Mansat V, et al. Experimental study of transplacental passage of alpha interferon by two assay techniques. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(6):1232-7.
10. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology.* 2005;65(6):807-11.
11. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta 1-a in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005;65(6):802-6.
12. Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol.* 2008;255(8):1250-3.
13. 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.
14. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-β exposure in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(20):1794-802.
15. Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE, et al. Final results from the Betaseron (interferon β-1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open.* 2014;4(5):e004536.
16. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler.* 2016;22(6):801-9.
17. Messina S, Patti F. The pharmacokinetics of glatiramer acetate for multiple sclerosis treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9(10):1349-59.

18. Comi G, Moiola L. Glatiramer acetate. *Neurologia*. 2002;17(5):244-58.
19. Fragoso YD. Glatiramer acetate to treat multiple sclerosis during pregnancy and lactation: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(12):1743-8.
20. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grin-span A, et al. Pregnancy outcomes from the branded glatiramer acetate pregnancy database. *Int J MS Care*. 2018;20(1):9-14.
21. Brown BA, Kantesaria PP, McDevitt LM. Fingolimod: a novel immunosuppressant for multiple sclerosis. *Ann Pharmacother*. 2007;41(10):1660-8.
22. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(2):91-101.
23. Buraga I, Popovici RE. Multiple sclerosis and pregnancy: current consideration. *Scientific WorldJournal*. 2014;2014:513160.
24. Lu E, Wang BW, Alwan S, et al. A review of safety-related pregnancy data surrounding the oral disease-modifying drugs for multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014;28(2):89-94.
25. 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.
26. Jones B. Multiple sclerosis: Study reinforces need for contraception in women taking fingolimod. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(3):125.
27. Meil I, Havla J, Hohlfeld R, Kämpfel T. Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(7):991-994.
28. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Feliu-Rey E. Rebound of disease activity during pregnancy after withdrawal of fingolimod. *Eur J Neurol*. 2013;20(8):e109-10.
29. Yoshii F, Moriya Y, Ohnuki T, et al. Neurological safety of fingolimod: an updated review. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2017;8(3):233-43.
30. Mills EA, Ogrodnik MA, Plave A, Mao-Draayer Y. Emerging Understanding of the Mechanism of Action for Dimethyl Fumarate in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2018;9:5.
31. Blewett MM, Xie J, Zaro BW, et al. Chemical proteomic map of dimethyl fumarate-sensitive cysteines in primary human T cells. *Sci Signal*. 2016 ;9(445):rs10.
32. Gillard GO, Collette B, Anderson J, et al. DMF, but not other fumarates, inhibits NF- κ B activity in vitro in an Nrf2-independent manner. *J Neuroimmunol*. 2015;283:74-85.
33. Sheikh SI, Nestorov I, Russell H, et al. Tolerability and pharmacokinetics of delayed-release dimethyl fumarate administered with and without aspirin in healthy volunteers. *Clin Ther*. 2013;35(10):1582-94.
34. Vaughn C, Bushra A, Kolb C, et al. An update on the use of disease-modifying therapy in pregnant patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2018;32(2):161-178.
35. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther*. 2015;4(2):93-104.
36. Fragoso YD, Brooks JB. Leflunomide and teriflunomide: altering the metabolism of pyrimidines for the treatment of autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(3):315-20.
37. Robertson D, Dixon C, Aungst A, et al. Tolerability and efficacy of colestipol hydrochloride for accelerated elimination of teriflunomide. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(12):1403-1407.
38. Freedman MS. Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013;4(5):192-205.
39. Fukushima R, Kanamori S, Hirashiba M, et al. Teratogenicity study of the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor and protein tyrosine kinase inhibitor Leflunomide in mice. *Reprod Toxicol*. 2007;24(3-4):310-6.
40. Fukushima R, Kanamori S, Hirashiba M, et al. Critical periods for the teratogenicity of immune-suppressant Leflunomide in mice. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2009;49(1):20-6.
41. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther*. 2014;3(2):133-8.
42. Bérard A, Zhao JP, Shui I, Colilla S. Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):500-509.
43. Weber-Schoendorfer C, Beck E, Tissen-Diabaté T, Schaefer C. Leflunomide - A human teratogen? A still not answered question. An evaluation of the German Embryotox pharmacovigilance database. *Reprod Toxicol*. 2017;71:101-107.
44. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(1):28-35.
45. Leist TP, Vermersch P. The potential role for cladribine in the treatment of multiple sclerosis: clinical experience and development of an oral tablet formulation. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(11):2667-76.
46. Savic RM, Novakovic AM, Ekblom M, et al. Population pharmacokinetics of cladribine in patients with multiple sclerosis. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(10):1245-1253.
47. Mitosek-Szewczyk K, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H, Belniak E. Impact of cladribine on soluble adhesion molecules in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(6):409-13.
48. Orłowski RZ. Successful pregnancy after cladribine therapy for hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(1):187-8.
49. Hartung H, Aktas O, Kieseier B, et al. Development of oral cladribine for the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2010;257(2):163-70.
50. Li H, Shi FH, Huang SY, et al. A Review on Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics of Natalizumab: A Humanized Anti- α 4 Integrin Monoclonal Antibody. *Curr Drug Metab*. 2018;19(14):1213-1223.
51. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Koyama M. Dynamics of immunoglobulins at the fetomaternal interface. *Rev Reprod*. 1999;4(2):81-9.
52. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2009;86(4):328-44.
53. DeSesso JM, Williams AL, Ahuja A, et al. The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. *Crit Rev Toxicol*. 2012;42(3):185-210.
54. Friend S, Richman S, Bloomgren G, et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):150.
55. 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.
56. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler*. 2011;17(8):958-63.
57. Ebrahimi N, Hebstritt S, Gold R, et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler*. 2015;21(2):198-205.
58. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014;71(7):891-5.
59. Guilloton L, Pegat A, Defrance J, et al. Neonatal pancytopenia in a child, born after maternal exposure to natalizumab throughout pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46(3):301-302.
60. Kleerekooper I, van Kempen ZLE, Leurs CE, et al. Disease activity following pregnancy-related discontinuation of natalizumab in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;5(1):e424.
61. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(8):885-9.
62. Brown JW, Coles AJ. Alemtuzumab: evidence for its potential in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:131-8.
63. Mould DR, Baumann A, Kuhlmann J, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of alemtuzumab (Campath) in patients with chronic lymphocytic leukaemia

- and its link to treatment response. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3):278-91.
64. Costelloe L, Jones J, Coles A. Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(3):335-41.
 65. Mahzari M, Arnaout A, Freedman MS. Alemtuzumab induced thyroid disease in multiple sclerosis: a review and approach to management. *Can J Neurol Sci.* 2015;42(5):284-91.
 66. Oh J, Achiron A, Chambers C, et al. Pregnancy outcomes in patients with RRMS who received alemtuzumab in the clinical development program. *Neurology* Apr 2016, 86 (16 Supplement) S24.008.
 67. Frau J, Coghe G, Loreface L, et al. New horizons for multiple sclerosis therapeutics: milestones in the development of ocrelizumab. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:1093-9.
 68. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;358(7):676-88.
 69. Golay J, Semenzato G, Rambaldi A, et al. Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics. *MAbs.* 2013;5(6):826-37.
 70. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: a new B-cell therapy for relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis. *Ann Pharmacother.* 2018;52(5):473-483.
 71. Das G, Damotte V, Gelfand JM, et al. Rituximab before and during pregnancy: a systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(3):e453.
 72. Mandal PK, Dolai TK, Bagchi B, et al. B cell suppression in newborn following treatment of pregnant diffuse large B-cell lymphoma patient with rituximab containing regimen. *Indian J Pediatr.* 2014;81(10):1092-4.
 73. Vukusic S. An update on pregnancy outcomes following ocrelizumab treatment in patients with multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *ECTRIMS Online Library.* Oct 26, 2017; 200365.
 74. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011;117(5):1499-506.
 75. Furu K, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ.* 2015;350:h1798.
 76. Huybrechts KF, Palmsten K, Mogun H, et al. National trends in antidepressant medication treatment among publicly insured pregnant women. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35(3):265-71.
 77. Yonkers KA, Forray A, Smith MV. Maternal antidepressant use and pregnancy outcomes. *JAMA.* 2017;318(7): 665-6.
 78. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013372.
 79. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(4):436-43.
 80. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA.* 2015;313(21):2142-51.
 81. Udechuku A, Nguyen T, Hill R, Szego K. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010;44(11):978-96.
 82. Orsolini L, Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(1):4-20.
 83. Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, et al. Movement disorders and pregnancy: a review of the literature. *Mov Disord.* 2010;25(6):665-71.
 84. Seier M, Hiller A. Parkinson's disease and pregnancy: an updated review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;40:11-7.
 85. Pandit PB, Chitayat D, Jefferies AL, et al. Tibial hemimelia and tetralogy of Fallot associated with first trimester exposure to amantadine. *Reprod Toxicol.* 1994;8(1):89-92.
 86. Maillart E, Gout O, Lubetzki C, et al. Favorable outcome of a pregnancy after fampridine exposition during the first month. *J Neurol Sci.* 2016;370:158.
 87. Tandon SS, Hoskins I, Azhar S. Intrathecal baclofen pump - a viable therapeutic option in pregnancy. *Obstet Med.* 2010;3(3):119-20.
 88. Baclofen and pregnancy: birth defects and withdrawal symptoms. *Prescrire Int.* 2015;24(163):214.
 89. Gentile S, Fusco ML. Placental and fetal effects of antenatal exposure to antidepressants or untreated maternal depression. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(10):1189-1199.

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

