

# La gravidanza nelle donne affette da sclerosi multipla: la gestione delle terapie modificanti il decorso di malattia

**Lorenzo Razzolini**

Università degli studi di Firenze, Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze  
Centro Sclerosi Multipla Neurologia 1, AOU Careggi, Firenze

## Sclerosi Multipla e terapie modificanti il decorso di malattia

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia a verosimile patogenesi infiammatoria autoimmune che interessa il sistema nervoso centrale (SNC). La SM è la causa non traumatica più comune di disabilità neurologica in persone di età inferiore ai 40 anni. Colpisce principalmente i giovani, con esordio fra i 20 e i 40 anni, e si presenta con un rapporto femmina:maschio di 3:1<sup>(1,2)</sup>. Sebbene il decorso clinico della malattia sia molto variabile, l'85-90% dei pazienti all'esordio ha un decorso di tipo recidivante-remittente (SM-RR), con attacchi, chiaramente definiti da segni o sintomi neurologici nuovi o ricorrenti, seguiti da un recupero completo o parziale della sintomatologia. Nel 10-15% dei casi, la malattia è caratterizzata da una progressione della disabilità fin dall'inizio, con *plateau* occasionali e miglioramenti temporanei, decorso in questo caso definito di tipo primariamente progressivo (SM-PP). Negli studi di storia naturale di malattia, circa il

50% dei pazienti SM-RR dopo 10 anni e il 90% dopo 25 anni assumono un decorso caratterizzato da progressione della disabilità con o senza ricadute occasionali, decorso definito di tipo secondariamente progressivo (SM-SP)<sup>(3)</sup>. Dal 1993, è stato sviluppato un numero sempre crescente di farmaci volti a ridurre il tasso di recidive, l'accumulo di disabilità e il carico lesionale alla risonanza magnetica (RM), i cosiddetti farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs, *Disease Modifying Drugs*)<sup>(4)</sup>. Ad oggi, le terapie approvate per la SM-RR comprendono l'interferone beta (IFN $\beta$ ), disponibile in diverse formulazioni (per somministrazione intramuscolare o sottocutanea); glatiramer acetato (GA); natalizumab; fingolimod; mitoxantrone; teriflunomide, alemtuzumab e dimetilfumarato. Tali opzioni terapeutiche sono generalmente classificate come trattamenti di prima e seconda linea; questi ultimi sono indicati in pazienti che non rispondono in modo soddisfacente a una terapia di prima linea o in pazienti con SM-RR molto attiva.

## DMDs di prima linea<sup>(4,5)</sup>

L'IFN $\beta$  è stato il primo DMD approvato per il trattamento della SM-RR e per diversi anni è stato il cardine nella terapia della SM, consentendo alla comunità scientifica di accumulare un'enorme quantità di dati sia in merito alla sua efficacia, che alla sua sicurezza. Sono disponibili diverse formulazioni di IFN $\beta$ , differenti per via (iniezioni intramuscolari o sottocutanee) e frequenza di somministrazione (una o più volte alla settimana). L'IFN $\beta$ -1b sottocutaneo a giorni alterni è stato approvato nel 1993, l'IFN $\beta$ -1a intramuscolare una volta alla settimana, nel 1996 e l'IFN $\beta$ -1a sottocutaneo tre volte alla settimana, nel 1998. Nel 2014 è stata approvata una versione peghilata di IFN $\beta$ -1a intramuscolare, somministrata ogni 2 settimane. L'altro agente immunomodulante di prima linea per il trattamento della SM-RR è il glatiramer acetato (GA), una miscela di polipeptidi composta da quattro aminoacidi. GA viene somministrato per via sottocutanea in una dose di 20 mg/die o di 40 mg 3 volte la settimana.

È stato approvato nel 1996.

La sicurezza delle terapie iniettabili di prima linea è, in generale, eccellente. Gli effetti indesiderati più frequenti di IFN $\beta$  sono: reazioni a livello del sito di iniezione, sintomi simil-influenzali e insorgenza di anticorpi neutralizzanti. Per quanto riguarda il GA, insieme alle frequenti reazioni sul sito di iniezione, sono stati riportati sporadici casi di sensazione di oppressione toracica, dispnea e palpazioni che si autolimitano e la cui natura appare assolutamente benigna.

Teriflunomide è un inibitore della diidroorotato deidrogenasi, che causa l'inibizione della proliferazione delle cellule B e T reattive e viene somministrato per via orale in una dose di 14 mg/die. È stato approvato nel 2012. Gli effetti sulle ricadute, la progressione della disabilità alla *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) e sull'attività di malattia osservata alla RM sono sostanzialmente paragonabili a quelli delle terapie iniettabili di prima linea. Il dimetilfumarato riduce la produzione e il rilascio di molecole pro-infiammatorie e ha proprietà antiossidanti. È stato approvato nel 2013. La somministrazione è per via orale al dosaggio di 240 mg due volte al giorno. Le nuove terapie orali di prima linea risultano essere ben tollerate negli studi di fase III. Per teriflunomide, gli effetti indesiderati più comuni includono l'assottigliamento dei capelli e sintomi gastrointestinali; per dimetilfumarato, gli effetti indesiderati comuni comprendono *flushing* e sintomi gastrointestinali.

#### **DMDs di seconda linea** <sup>(4,5)</sup>

Natalizumab, mitoxantrone e alemtuzumab sono farmaci approvati come terapia di seconda linea per i pazienti con elevata attività di malattia nonostante il trattamento con agenti di

prima linea o come terapia di prima linea in casi di SM-RR molto attiva. Fingolimod è approvato come terapia di prima scelta dalla *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense e come terapia di seconda linea dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA). Mitoxantrone è approvato dalla FDA anche per il trattamento di SM-SP.

Natalizumab (approvato nel 2004) è un anticorpo monoclonale umanizzato, che impedisce la migrazione dei linfociti attraverso la barriera ematoencefalica. Il principale rischio correlato alla terapia con natalizumab è lo sviluppo della leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*). Oggi, la stratificazione di questo rischio è possibile poiché la presenza del virus John Cunningham (JCV) può essere determinata misurando gli anticorpi anti-JCV nel sangue. Inoltre, in una piccola percentuale di pazienti sono state riportate lieve linfocitosi, epatotossicità e reazioni all'infusione.

Fingolimod, un analogo della sfingosina-1-fosfato (S1P), provoca una riduzione della conta dei linfociti circolanti nel sangue periferico. È stato approvato nel 2011 ed è somministrato alla posologia di una capsula da 0,5 mg una volta al giorno. I recettori S1P sono espressi in molti tessuti e questo rende conto di molti degli effetti indesiderati di fingolimod. Dopo la prima dose sono stati riportati bradicardia e blocco di conduzione atrioventricolare in meno del 2% dei pazienti. Per questa ragione la prima dose di fingolimod deve essere somministrata in ospedale e l'assunzione deve essere seguita da un monitoraggio cardiaco continuo per almeno 6 ore. Altri effetti indesiderati sono edema maculare, alterazione dei test di funzionalità epatica, aumento del rischio di infezioni (in alcuni casi fatali virus dell'*herpes*) e ipertensione.

Alemtuzumab (approvato nel 2013) è un anticorpo monoclonale umanizzato contro CD52, che causa una deplezione a lungo termine dei linfociti. Alemtuzumab viene somministrato per via endovenosa, 12 mg/die per 5 giorni e, dopo 12 mesi, 12 mg/die per 3 giorni. Alemtuzumab causa frequentemente reazioni correlate all'infusione e infezioni da lievi a moderate. Inoltre, un ipotiroidismo o ipertiroidismo immuno-mediato si verificano nel 34% dei pazienti trattati con alemtuzumab, mentre la trombocitopenia idiopatica è stata rilevata nel 2% dei pazienti. Infine alcuni pazienti hanno sviluppato insufficienza renale secondaria a sindrome di Goodpasture.

#### **SM e gravidanza: storia naturale**

L'influenza della gravidanza sul decorso della SM è stata a lungo un argomento controverso. Fino alla fine del XX secolo, le donne con SM erano scoraggiate dall'aver figli a causa della falsa convinzione che la gravidanza avrebbe peggiorato il decorso generale della malattia. Snodo cruciale nel progresso della conoscenza su quest'argomento è stata la pubblicazione nel 1998 dello studio PRIMIS <sup>(6,7)</sup>. 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 è emerso 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 <sup>(8)</sup>.

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 EDSS 6.0 (necessità di un appoggio monolaterale alla deambulazione) molto più lentamente rispetto a quelle che non hanno avuto figli (HR 0,61; IC 95%: 0,37-0,99) <sup>(9)</sup>. 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 <sup>(10)</sup>. In ogni caso, è possibile concludere che la maternità non influenza negativamente la progressione della malattia nel lungo termine.

### Scelte terapeutiche prima, durante e dopo la gravidanza nelle donne con SM

Sulla base di quanto espresso, la SM è ad oggi generalmente considerata una condizione che non preclude la genitorialità e la gravidanza <sup>(11)</sup>.

Tuttavia questo non ne esclude una pianificazione responsabile: è necessa-

rio che il progetto di maternità sia discusso con la donna e il suo partner, prendendo in considerazione l'attività della malattia, eventuali disturbi psichiatrici, cognitivi, psicosociali (da valutare anche con l'aiuto di uno psicologo e uno psichiatra) 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 <sup>(12)</sup> 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 <sup>(12)</sup>.

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 <sup>(12)</sup>. Dal 1979, la *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti ha classificato i farmaci che possono rappresentare un rischio durante la gravidanza con un sistema di cinque lettere. La tabella 1 riporta le definizioni di tale classificazione a 5 lettere, mentre la tabella 2 riporta tale classificazione per i DMDs in uso per la SM.

Le recenti linee guida europee sulla gestione farmacologica della SM, emesse congiuntamente dall'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) e dalla *European Academy of Neurology* (EAN) <sup>(13)</sup>, indicano chiaramente che

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 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 esseri 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

Tabella 1. Classificazione FDA della sicurezza dei farmaci in gravidanza.

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 $\beta$ , GA o natalizumab, possono essere continuati fino alla conferma dell'avvento concepimento<sup>(12)</sup>. Inoltre, nelle donne ad alta attività di malattia e a rischio di recidive, alcune terapie possono essere mantenute durante la gravidanza. In generale un approccio pratico si dovrebbe basare su tre possibili atteggiamenti<sup>(12,13)</sup>:

- i) in pazienti con alle spalle un lungo periodo di assenza di attività di malattia, sia clinica che radiologica, è preferibile un periodo di *wash-out* del farmaco prima di interrompere il trattamento contraccettivo, e questo atteggiamento si dovrebbe applicare anche a farmaci come GA o IFN $\beta$ <sup>(12)</sup>;
- ii) in pazienti con segni recenti di attività di malattia il trattamento con alcuni farmaci può essere continuato fino al concepimento. Nelle linee guidaECTRIMS/EAN<sup>(13)</sup> questa indicazione è riferita all'uso di IFN e GA;
- iii) in pazienti selezionati con malattia altamente attiva e dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, GA e IFN $\beta$  possono essere somministrati per tutta la gravidanza<sup>(12)</sup>. Per GA, quest'approccio è supportato anche da cambiamenti dell'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa<sup>(14)</sup>. In casi molto attivi può essere valutata anche la prosecuzione

DMD	CLASSIFICAZIONE FDA
Interferone- $\beta$	C
Galtiramer Acetato	B
Natalizumab	C
Dimetilfumarato	C
Teriflunomide	X
Fingolimod	C

Tabella 2. Classificazione FDA dei DMDs per la SM.

durante la gravidanza della terapia con natalizumab, dopo attenta e approfondita discussione con la donna delle possibili implicazioni di questo<sup>(13)</sup>.

Poiché sono disponibili pochi dati sulla sicurezza relativi a dimetilfumarato, fingolimod e teriflunomide, questi farmaci devono essere sospesi e la contraccezione deve essere continuata per un periodo di tempo appropriato pri-

ma di tentare il concepimento<sup>(12,13)</sup>.

Una sintesi delle raccomandazioni del panel italiano<sup>(12)</sup> per l'uso di DMDs nelle donne con SM che prendono in considerazione la gravidanza è presentata nella tabella 3.

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<sup>(12)</sup>.

A questo proposito è stato dimo-

DMD	RACCOMANDAZIONE
Interferone- $\beta$	Continuare fino alla conferma della gravidanza. In pazienti selezionati con malattia molto attiva, può essere somministrato durante la gravidanza dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio
Glatiramer acetato	Continuare fino alla conferma della gravidanza. L'uso continuato in gravidanza è consentito.
Natalizumab	Continuare fino alla conferma della gravidanza. Continuare fino al secondo trimestre di gestazione in donne con elevata attività di malattia.
Dimetilfumarato	Interrompere prima del concepimento e mantenere una contraccezione efficace per un periodo di tempo appropriato.
Teriflunomide	Interrompere prima del concepimento e mantenere una contraccezione efficace per un periodo di tempo appropriato.
Fingolimod	Interrompere prima del concepimento e mantenere una contraccezione efficace per un periodo di tempo appropriato.

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

to che la somministrazione precoce (entro 3 mesi dopo il parto) di INF $\beta$  o GA riduce significativamente il rischio di recidive durante il puerperio e nel *follow-up* di almeno 1 anno <sup>(12)</sup>. 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, le quali decidano di allattare al seno, dovrebbero essere sottoposte ad una valutazione RM entro il primo mese dal parto <sup>(12)</sup>.

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.

## Conclusioni

La gravidanza e gli eventi ad essa correlati sono fra i principali fattori in grado di modificare la vita di una donna. E questo è ancor più vero per una donna affetta da SM, per la quale anche la storia clinica può essere radicalmente modificata. Pertanto, le donne con SM e i loro partner dovrebbero avere l'opportunità di discutere della genitorialità in modo chiaro e privo di condizionamenti.

Le questioni relative alla gravidanza dovrebbero essere discusse il prima possibile, preferibilmente al momento stesso della diagnosi e in ogni momento che comporti un cambiamento nella strategia terapeutica.

Dovrebbero anche essere affrontate attivamente le paure e preoccupazioni delle donne e dei loro partner, fornendo

alcuni messaggi chiave:

- la SM non è una controindicazione specifica alla gravidanza;
- le gravidanze nelle donne con SM hanno generalmente un decorso fisiologico;
- i bambini di madri con SM generalmente hanno una crescita normale.

L'uso di DMD per la SM richiede che il clinico e la paziente lavorino a stretto contatto nella pianificazione di una gravidanza, allo scopo di raggiungere un risultato ottimale sia per la donna che per il bambino.

Tracciando in anticipo le opzioni, le pazienti e il team sanitario possono gestire insieme il decorso della malattia riducendo il più possibile i rischi per la futura madre, ed i possibili rischi di esposizione ai farmaci per il feto, prima, e il neonato poi ■

## Bibliografia

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008; 372(9648):1502-17.
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):169-180.
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
4. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):225-40.
5. 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.
6. 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.
7. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127(Pt 6):1353-60.
8. 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.
9. D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. M. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(1):38-41.
10. Miller DH, Fazekas F, Montalban X, et al. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(5):527-36.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. MHRA-Medicine & Health products Regulatory Agency (2016) Summary of product characteristics, Copaxone 20 mg/ml solution for injection, pre-filled syringe, revision 02/12/2016. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/>. Accessed