

Sclerosi multipla e gravidanza

Raffaella Cerqua

Clinica Neurologica, Ospedali Riuniti, Ancona

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune che colpisce più frequentemente il sesso femminile (rapporto donna/uomo 3:1), in età fertile (20-40 anni), il periodo della vita durante il quale si pensa di formare una famiglia. Per tale motivo è naturale che molte donne si interrogano sulla scelta di avere figli, ed al momento della diagnosi le domande riguardano gli eventuali effetti della malattia sul diventare madre.

La relazione fra sclerosi multipla e gravidanza è uno degli aspetti della malattia che ha subito un radicale cambiamento di opinione da parte degli esperti. Infatti, fino ad alcuni decenni fa, alle donne veniva consigliato di non avere figli, in quanto la gravidanza poteva peggiorare l'andamento della malattia. Tale visione è radicalmente cambiata, dopo la pubblicazione nel 1998, dello studio PRIMIS⁽¹⁾ condotto in 12 Paesi europei, nel quale sono state studiate prospetticamente 269 gravidanze in 254 donne affette da SM, durante la gestazione fino a 2 anni

dopo il parto. Da tale studio è emerso che il tasso annualizzato di ricadute (*Annualized Relapse Rate*, ARR) si riduce durante il terzo trimestre di gravidanza, rispetto ai primi due trimestri, per aumentare sensibilmente durante il *post-partum*, e tornare successivamente al livello precedente la gravidanza (Fig. 1).

I principali indicatori di rischio di ricadute nel *post-partum* risultarono essere il *relapse rate* precedente la gravidanza, la comparsa di ricadute durante la gravidanza e un punteggio EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) elevato all'inizio della gestazione. Nonostante tali evidenze, la gravidanza è una delle maggiori preoccupazioni

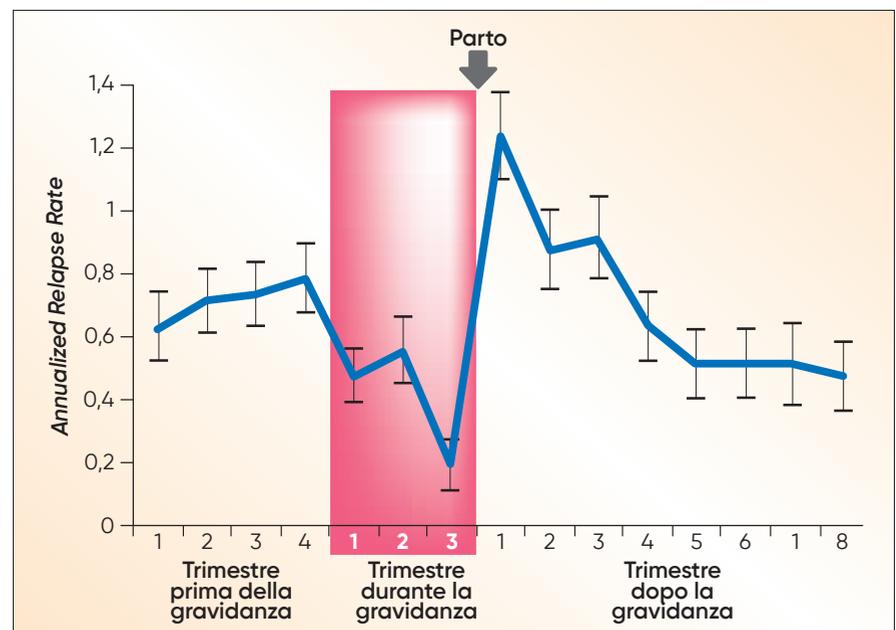


Figura 1. Tasso annualizzato di ricadute (*Annualized Relapse Rate* -ARR) prima, durante e dopo gravidanza.

pazioni per le pazienti con SM. Una *survey* condotta su oltre 5.000 donne affette da SM in età fertile ha rivelato che il 79% di loro ha scelto di non avere una gravidanza dopo la diagnosi, e nel 34,5% dei casi la scelta era correlata a problemi legati alla malattia, in particolare alla possibile interferenza con la genitorialità, la preoccupazione di gravare sul partner e di trasmettere la malattia alla progenie ⁽²⁾. Uno studio del 2017 di Ferraro *et al.* ⁽³⁾ ha evidenziato che problematiche legate alla malattia, come la paura di disabilità attuali o future, paura di trasmettere la malattia ai figli, preoccupazioni per le opzioni di trattamento, sono stati tra i motivi più frequentemente riportati per l'assenza di figli nelle donne con SM.

Gestione della gravidanza nelle donne con SM

È fondamentale che le donne affette da SM abbiano la possibilità di parlare del progetto di maternità e della genitorialità in maniera obiettiva con il neurologo di fiducia. La pianificazione della gravidanza deve essere valutata nella singola persona considerando le caratteristiche della paziente, la storia e la severità della malattia, l'eventuale presenza di deficit neurologici, disturbi psichiatrici e/o cognitivi, problematiche psico-sociali, comorbidità e richiede il coinvolgimento di un *team* multidisciplinare, composto da neurologo, ginecologo e psicologo, che segua la paziente nella sua interezza. In teoria, diagnosi di SM e pianificazione di gravidanza non dovrebbero coincidere, in quanto è necessaria una finestra temporale per valutare l'attività e il decorso della malattia ed anche per il fatto che il rischio di una ricaduta è maggiore dopo il primo attacco. La tempistica appropriata per pianificare una gravidanza non può esse-

re stabilita durante la malattia attiva, ma solo dopo che la risposta alla terapia sia stata convalidata con una condizione comprovata di assenza di evidenza di attività di malattia (NEDA, *No Evidence of Disease Activity*), determinata da parametri clinici e di risonanza magnetica. La presenza di una malattia stabile è la condizione ottimale per programmare una gravidanza. Questa condizione di inattività deve persistere per almeno 2 anni, che sembrerebbe essere il periodo più appropriato per correre il rischio di interrompere la terapia; tuttavia, questo periodo può essere ridotto a 1 anno per motivi pratici e, in generale, la durata dell'osservazione deve essere individualizzata e adattata al tipo di trattamento e all'evoluzione della malattia.

Poiché la diagnosi spesso coincide con l'inizio di una terapia, la scelta terapeutica dovrebbe prendere in considerazione il desiderio della donna di intraprendere una gravidanza a breve termine, quando compatibile con il tipo di evoluzione della malattia.

Attualmente non ci sono linee guida standardizzate sulla gestione della donna gravida con SM. Nel 2017 è stato pubblicato un articolo relativo ad un *report* di una *Consensus Conference* di esperti italiani ⁽⁴⁾, elaborato sulla base delle evidenze disponibili in letteratura e dell'esperienza clinica, che approfondiscono il tema del *management* della donna con SM che affronta un progetto di gravidanza dal momento della pianificazione fino alle scelte terapeutiche da valutare prima, durante la gravidanza e nel *post-partum*. Con la paziente affetta da SM è importante chiarire degli aspetti fondamentali, come ad esempio che la SM non è una malattia genetica, in quanto la suscettibilità alla malattia è influenzata da fattori epigenetici ed

ambientali ed il rischio di sviluppare la malattia è maggiore in presenza di parenti affetti, ma va quantificato caso per caso, considerando anche le differenze geografiche ⁽⁵⁾. La SM non è un fattore di rischio per la gravidanza in sé, in particolare, in assenza di altre comorbidità, non aumenta il rischio di complicanze ostetriche e perinatali, non altera il decorso della gravidanza in termini di *outcome* materno o feto-neonatale. L'incidenza di aborto spontaneo, parto pretermine e basso peso alla nascita è sovrapponibile a quella della popolazione generale ⁽⁶⁾. Non vi è una modalità di parto consigliata, ma la stessa va adattata alla tipologia di paziente; in assenza di grave compromissione delle funzioni sfinteriche, il parto vaginale non è controindicato, così come non sono controindicate l'anestesia peridurale per il controllo del dolore in travaglio e l'anestesia spinale in caso di taglio cesareo ⁽⁷⁾. Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine della gravidanza sul decorso della SM, gli studi attualmente disponibili, sebbene prevalentemente osservazionali-retrospettivi e condotti su numeri limitati di soggetti, suggeriscono che la gravidanza non ha effetti negativi sul decorso futuro della malattia in termini di tasso di ricadute e di progressione. Uno studio belga ha messo in evidenza come le donne con SM-RR che avevano condotto almeno due gravidanze presentavano una riduzione del rischio di raggiungere il grado di disabilità 6 alla scala EDSS rispetto a donne nullipare. Il rischio del passaggio alla fase secondaria di malattia non ha invece mostrato differenze ⁽⁸⁾. In uno studio italiano su 445 donne con SM, di cui 261 nullipare e 184 con gravidanze successive all'esordio di malattia, è stato osservato che la gravidanza riduce significativamente il rischio fu-

turo di raggiungere un punteggio di 4.0 sulla scala EDSS, indice di disabilità grave⁽⁹⁾. Questo effetto, potrebbe però dipendere dal fatto che la gravidanza è di solito affrontata da donne con forme lievi e ben controllate di SM; sono quindi necessari studi prospettici controllati e con precisi criteri di selezione dei soggetti.

Terapia

Le recenti linee guida europee sulla gestione farmacologica della SM, emesse congiuntamente da ECTRIMS (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*) e da EAN (*European Academy of Neurology*)⁽¹⁰⁾, indicano chiaramente che tutte le donne potenzialmente esposte ad una gravidanza devono essere avvisate che le DMTs (*Disease Modifying Therapies*), non sono autorizzate durante tale condizione, ad eccezione del Glatiramer Acetato - GA 20 mg/ml⁽¹¹⁾ e 40 mg/ml⁽¹²⁾ - approvato recentemente durante la gravidanza. Tuttavia nella pratica clinica, studi *post-marketing*⁽¹³⁾ hanno evidenziato che nelle pazienti ad alto rischio di riattivazione della malattia dopo la sospensione del trattamento, alcuni farmaci, come IFN β , glatiramer acetato o natalizumab, possono essere continuati fino al concepimento; inoltre, nelle pazienti con patologia ad alta attività e a rischio di recidive, alcune terapie possono essere mantenute. In particolare, in quelle che interrompono natalizumab potrebbero verificarsi gravi recidive durante la gravidanza⁽¹⁴⁾; per tale motivo la somministrazione di tale farmaco potrebbe essere continuata fino al secondo trimestre di gravidanza. Questa scelta deve essere attentamente discussa e approfondita con la paziente sulla base dei rischi/benefici noti per la madre e per il feto. Gli attuali suggerimenti sono⁽¹⁰⁾:

- nelle pazienti con assenza prolungata di attività clinica e radiologica di malattia, è indicato un periodo di sospensione del farmaco prima di intraprendere una gravidanza, e questa condotta si dovrebbe applicare anche a farmaci come GA ed IFN β ;
- nelle pazienti con recente attività o elevato rischio di riattivazione della malattia, alcuni trattamenti (GA, IFN β e natalizumab) possono essere continuati fino al concepimento;
- nelle pazienti con attività altamente persistente di malattia, previa valutazione del rapporto rischio-beneficio, GA e IFN β possono essere somministrati per tutta la gravidanza. Per GA, questo approccio è supportato dai recenti cambiamenti dell'autorizzazione europea all'immissione in commercio^(11,12).

Per quanto riguarda dimetilfumarato, fingolimod e teriflunomide, questi farmaci devono essere sempre sospesi e la contraccezione mantenuta per un adeguato periodo di tempo (a seconda del farmaco considerato) prima di intraprendere una gravidanza; nel caso di teriflunomide, può essere presa in considerazione l'eliminazione accelerata con la somministrazione di colestiramina o carbone attivo.

Il GA può essere suggerito per la terapia di *bridging* nelle donne che stanno pianificando una gravidanza e stanno ricevendo trattamenti che richiedono un periodo di *wash-out*, come dimetilfumarato o fingolimod. Questo approccio eviterebbe di esporre le donne a un prolungato periodo di *wash-out* tra la sospensione della contraccezione e il momento del concepimento. Il ruolo dell'allattamento al seno nella SM rimane controverso; attualmente tutte le terapie disponibili sono controindicate durante l'allattamento. Nel puerperio le pazienti sono esposte ad un aumentato rischio di ricadute, per tale motivo nei

casi di malattia molto attiva prima della gravidanza, è consigliato riprendere il trattamento il prima possibile (nei 3 giorni dopo il parto)⁽¹⁵⁾, mentre le pazienti con bassa attività di malattia al momento del concepimento e durante la gravidanza, che decidono di allattare al seno, dovrebbero eseguire una risonanza magnetica entro il primo mese dal parto. La presenza di attività di malattia al *neuroimaging* dovrebbe indurre la sospensione dell'allattamento e la ripresa della terapia.

Conclusioni

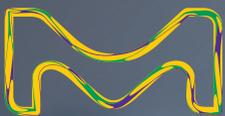
Le informazioni fondamentali da trasmettere alle pazienti con SM sono:

- la sclerosi multipla non è considerata una condizione che preclude la gravidanza;
- la gravidanza ha generalmente un decorso fisiologico;
- i bambini di madri con SM hanno prevalentemente uno sviluppo normale.

Tuttavia, la pianificazione della gravidanza è un requisito essenziale per una maternità responsabile. Pertanto, il primo messaggio che deve essere comunicato ad una donna affetta da SM è la necessità di pianificare un'eventuale gravidanza ed è opportuno parlare con la paziente ed il partner, prendendo in considerazione non solamente l'attività e la gravità della malattia, ma anche gli impegni futuri legati alla genitorialità, i problemi relativi alla gravidanza, all'infanzia e alla prognosi della malattia. La gestione farmacologica va anch'essa discussa prima di intraprendere la gravidanza, evidenziando le diverse opzioni ed i possibili rischi/benefici per la donna e per il feto; la presenza di un *team* interdisciplinare è fondamentale per minimizzare i rischi materni e fetali ed identificare la strategia terapeutica più appropriata per la paziente ■

Bibliografia

1. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med.* 1998;339(5):285-91.
2. Alwan S, Yee IM, Dybalski M, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler.* 2013;19(3):351-8.
3. Ferraro D, Simone AM, Adani G, et al. Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurol Sci* 2017; 38(8): 1453-1459.
4. 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.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;372(9648):1502-17.
6. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005;65(12):1961-3.
7. Van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011;70(1):41-50.
8. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, et al. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J Neurol.* 2012; 259(5):855-61.
9. Masera S, Cavalla P, Prosperini L et al. Parity is associated with a longer time to reach irreversible disability milestones in women with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(10):1291-7.
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018; 24(2):96-120.
11. 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: <http://www.mhra.gov.uk/>. Accessed 31 January, 2017
12. MHRA-Medicine & Health products Regulatory Agency (2017). Summary of product characteristics, Copaxone 40 mg/ml solution for injection, pre-filled syringe, revision 30/03/2017. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Accessed 04 April, 2017>.
13. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(20):1794-802.
14. De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C, et al. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurol Scand.* 2015; 131(5):336-40.
15. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the "treatment era". *Nat Rev Neurol.* 2015;11(5):280-9.



Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì
dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica



RebInfo.it: servizi, informazioni utili e consigli pratici per sostenerti ogni giorno nell'affrontare al meglio la Sclerosi Multipla.

MERCK