

Gravidanza e allattamento: la gestione delle terapie modificanti il decorso della sclerosi multipla

Lorenzo Capone

Centro Sclerosi Multipla, "Ospedale degli Infermi di Biella"

Introduzione

Il 70-75% dei soggetti con Sclerosi Multipla (SM) è di sesso femminile, con forte preferenza genere specifica. Il tipico paziente è una giovane donna, in età fertile, tra i 20 e i 40 anni, con un picco iniziale di patologia, in un'età compresa tra i 28 e i 30 anni⁽¹⁾. Essendo la SM una malattia cronica, la procreazione ha un impatto estremamente rilevante sulla qualità della vita della donna.

L'andamento naturale della SM in gravidanza

Prima del 1950, alle donne con SM si consigliava di non avere figli. Si riteneva, infatti, che la gravidanza e il travaglio peggiorassero il decorso della SM. Gli studi condotti negli ultimi due decenni hanno radicalmente capovolto quest'ottica e hanno dimostrato con certezza che la gravidanza non modifica l'andamento a lungo termine della malattia.

Il primo e anche il più ampio lavoro di riferimento europeo sulla storia naturale della SM nelle donne in gravidan-

za è di un gruppo francese⁽²⁾ e risale al 1998; coinvolse 254 donne, per un totale di 269 gravidanze in 12 Paesi europei. Lo studio PRIMS (*PR*egnancy *I*n *M*ultiple *S*clerosis) era uno studio osservazionale multicentrico prospettico, progettato per determinare gli effetti della gravidanza e del *post-partum* sul decorso della malattia, confrontando il tasso di ricadute in ogni trimestre, durante la gravidanza e

nell'anno successivo al parto. Il lavoro documentò una diminuzione del 70% nel tasso di ricadute durante la gravidanza, rispetto all'anno precedente il concepimento, soprattutto nel terzo trimestre. Dimostrò un significativo incremento del rischio di ricadute nel puerperio, mentre nel periodo successivo l'attività della malattia tendeva a tornare al livello precedente la gravidanza (Fig.1, A e B).

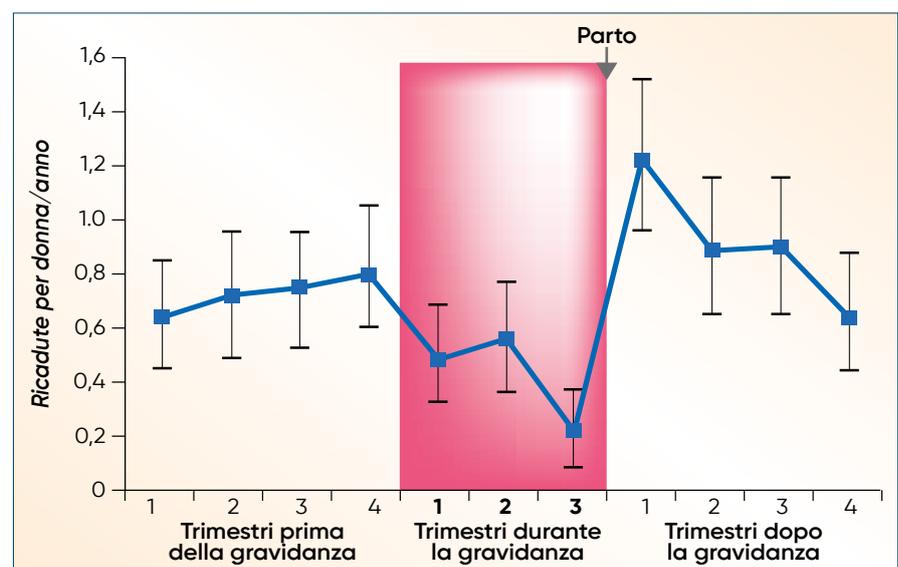


Figura 1A. Tasso annualizzato di ricadute prima durante e dopo la gravidanza (mod. da Ref. 3).

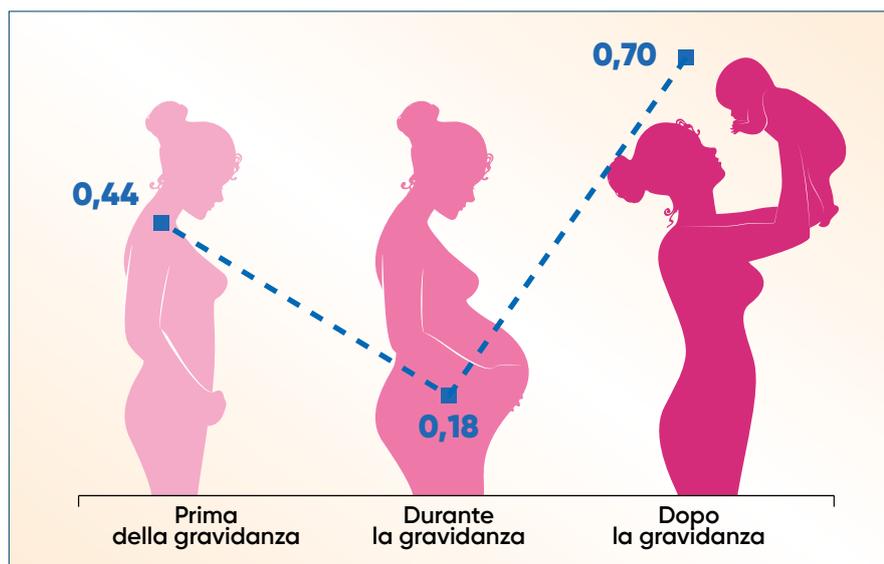


Figura 1B. Tasso annualizzato di ricadute prima durante e dopo la gravidanza (mod. da Ref. 3).

Evidenziò anche che né l'allattamento né l'analgesia epidurale avevano un effetto negativo sul tasso di ricidiva o sulla progressione della disabilità nella SM. L'effetto a lungo termine di una gravidanza sul decorso della SM è ancora oggetto di discussione. Le donne che hanno un bambino dopo l'insorgenza della SM raggiungono il punteggio EDSS 6.0 (hanno necessità di un appoggio monolaterale durante la deambulazione) molto più lentamente rispetto a quelle che non hanno avuto figli (HR 0,61; IC 95%: 0,37-0,99) ⁽⁴⁾. È probabile che questa differenza sia da ricondurre al fatto che le donne che presentano un livello di attività di malattia minore hanno una maggior propensione ad avere prole e non che un figlio possa comportare nel tempo una minore progressione della malattia nella madre affetta da SM ⁽⁵⁾. In ogni caso, la maternità non influenza negativamente la progressione della malattia nel lungo termine. Pertanto, si può affermare che la gravidanza induce nella donna uno stato di tolleranza immunitaria, tramite uno stato immunosoppressivo, primariamente legato alla produzione degli ormoni estrogeni e progesterone-

ne che contrasterebbero, nelle pazienti affette da malattia demielinizzante, l'aggressività dei linfociti T nei confronti della mielina del sistema nervoso centrale (SNC), riducendo l'influenza che il sistema immunitario gioca nella malattia. L'effetto protettivo della gravidanza (in particolare l'ultimo periodo) riflette *in ultimis* una combinazione di fattori materni, fetali e placentari con il ruolo determinante dell'estriolo, prodotto dall'unità placentare ⁽⁶⁾.

Il desiderio di un figlio in una donna con sclerosi multipla

La SM è oggi generalmente considerata una condizione che non preclude la genitorialità e la gravidanza ⁽⁷⁾. Tuttavia, il neurologo e la sua *équipe* hanno il dovere di aiutare la paziente e il proprio partner a pianificare un concepimento in maniera responsabile con l'obiettivo di "proteggere" la donna e il nascituro; è necessario, quindi, che il progetto di maternità sia condiviso, considerando l'attività di malattia, eventuali disturbi psichiatrici, cognitivi, psicosociali e la presenza di comorbidità. Inoltre, il curan-

te 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, per il futuro figlio e per lo stesso nucleo familiare. Dovrà chiarire che la patologia non influisce sulla capacità di concepimento e sul portare a termine la gravidanza, con un decorso fisiologico; rassicurerà la coppia che il feto verrà alla luce sano e che successivamente il bambino crescerà in maniera normale. Non tralascerà di consigliare alla paziente, subito dopo la nascita del neonato, la ripresa del trattamento specifico per la malattia, per l'immediato aumento del rischio di ricadute ⁽³⁾.

Molti Autori ⁽⁸⁾, ormai concordemente, affermano che l'informazione e l'educazione della donna riguardo alla programmazione di un concepimento, è necessario siano intraprese già all'inizio della sua presa in carico, al momento della comunicazione della diagnosi di SM. La prima scelta terapeutica, anzi, dovrebbe già prendere in considerazione il desiderio della paziente di intraprendere una gravidanza a breve termine, poiché la diagnosi spesso coincide, oggi, con l'inizio di una terapia.

Per meglio comprendere le caratteristiche del decorso della malattia, il neurologo dovrebbe suggerire alla paziente di pensare ad un concepimento almeno un anno (meglio due) dopo l'esordio della malattia e l'inizio di un trattamento; l'assenza di nuove ricadute e la stabilizzazione della RMN (assenza di nuove o allargate lesioni in T2 o lesioni Gd+) permetteranno di programmare una gravidanza in discreta sicurezza; è chiaro che la durata di tale osservazione va comunque personalizzata e adattata all'evoluzione clinica e alla tipologia del trattamento scelto.

Gravidanza e allattamento in donne con SM: *Disease-Modifying Therapies (DMTs)*

Ad una giovane donna alla quale è stata appena diagnosticata la SM, desiderosa di avere quanto prima un figlio, ma riluttante ad una terapia specifica, il neurologo dovrebbe spiegare che un precoce trattamento con terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs), nei due anni precedenti una gravidanza, correla con un basso tasso di ricadute nel puerperio.

Nella *treatment era* della SM ciò è stato dimostrato da vari Autori, e cito in particolare il recente studio di Vukusic⁽⁹⁾. Una scelta terapeutica condivi-

sa, in vista di un possibile gravidanza, si inquadra nella crescente disponibilità, negli ultimi anni, di farmaci per la SM. La classificazione delle DMTs (1979) da parte della *Food and Drug Administration* (FDA), in 5 categorie in base al rischio del loro uso in gravidanza (A, B, C, D e X), così come per il periodo di allattamento al seno del bambino, per il loro possibile passaggio nel latte materno (L1; L2; L3; L4; L5), è ormai superata. La FDA l'ha abbandonata perché non sufficiente a rappresentare pienamente la complessa interazione tra farmaci-donna-feto-neonato. Dal 30 giugno 2015, infatti, negli RCP di ogni singolo pro-

dotto, compaiono delle indicazioni di carattere descrittivo sui rischi e benefici della prescrizione delle DMTs, durante la gravidanza e l'allattamento, al fine di facilitare la decisione circa il loro utilizzo. Il trattamento più appropriato per una paziente con SM che programma una gravidanza dovrebbe essere identificato considerando la gravità della malattia e il rischio di ricadute nella madre, oltre che il potenziale impatto dei farmaci sulla gestazione e sul nascituro⁽⁸⁾.

La tabella I fornisce alcuni suggerimenti circa l'impiego delle DMTs in donne affette da SM che desiderino pianificare una gravidanza⁽¹⁰⁾.

DMTs	DOSAGGIO	VALUTAZIONI SULL'USO IN GRAVIDANZA	WASH-OUT PREGRAVIDICO	USO IN GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO AL SENO
Interferone beta (IFNβ)	<ul style="list-style-type: none"> • IFN8-1b SC 250 µg a giorni alterni • IFN8-1a IM 30 µg/sett. • PEG IFN8-1a SC125 µg ogni 2 settimane • IFN8-1a SC 44 o 22 µg 3 volte/settimana 	C/Categoria 2	Probabilmente non necessario (0-1 mese)	Probabilmente accettabile	Probabilmente accettabile (livelli 0,006% della dose materna)
Glatiramer acetato	40 mg SC 3 volte/settimana, o 20 mg/die SC	B/Categoria 2	Non necessario	Probabilmente accettabile	Probabilmente accettabile
Fingolimod	PO 0.5 mg/die	C/Categoria 2	2 mesi	Non usato	Evitare (no dati)
Teriflunomide	PO 14 mg/die (anche 7 mg negli USA)	X/Categoria 1 (la gravidanza va esclusa prima dell'uso)	Procedura di eliminazione accelerata (fino a livelli ematici < 0,02 µg/ml)	Non usato	Evitare (no dati)
Dimetil fumarato	PO 240 mg 2 volte/die	C/Categoria 2	Probabilmente non necessario (0-1 mese)	Non usato	Evitare (no dati)
Natalizumab	IV 300 mg/mese	C/Categoria 2	Probabilmente non necessario (0-1 mese)	Può essere considerato x pz. ad elevata attività	Presente nel latte materno
Alemtuzumab	IV 12 mg/die per 5 gg nel primo anno, per 3 gg nel secondo anno	C/Categoria 1	4 mesi	Non usato	Evitare (no dati)
Mitoxantrone	IV 12 mg/m ² ogni 3 mesi (tutta la vita max 140 mg/m ²)	D/Categoria 2 (va esclusa la gravidanza prima dell'uso)	6 mesi	Non usato	Evitare (ancora presente nel latte materno a 4 settimane)

SC: sottocutaneo; IM: intramuscolare; PEG: peghilato; IV: endovenoso; PO: per os.

Tabella I. Confronto tra terapie modificanti il decorso della SM.

Le linee guida europee sulla gestione farmacologica della SM del 2018, emesse congiuntamente dall'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) e dall'*European Academy of Neurology* (EAN) ⁽¹¹⁾, indicano chiaramente che, in generale, le donne che desiderano una gravidanza dovrebbero essere tutte informate che le DMTs non sono registrate per l'uso in gravidanza e dovrebbero sospendere qualsiasi terapia prima di avviare un tentativo di concepimento.

Tuttavia, nella pratica clinica e da studi *post-marketing*, è emerso che protrarre fino alla conferma della gravidanza la somministrazione di alcuni farmaci, come interferone β (IFN β), glatiramer acetato (GA) o natalizumab (NAT), in donne ad alto rischio di riattivazione della malattia, è un approccio sufficientemente sicuro per la

paziente e per il feto. Inoltre, nelle gestanti con elevata attività di malattia, alcune terapie, e segnatamente il NAT, potrebbero essere mantenute almeno sino alla fine del secondo trimestre di gravidanza, per il rischio concreto di gravi recidive, a seguito dell'interruzione del farmaco.

Recentemente, alcuni aspetti delle citate linee guida ECTRIMS/EAN sono stati ufficialmente recepiti dalle Autorità regolatorie per GA e IFN β .

La scheda tecnica del GA, a proposito dell'uso del farmaco in gravidanza, riporta che i dati disponibili indicano assenza di malformazioni o tossicità fetale/neonatale, ma a scopo precauzionale è preferibile evitarne l'impiego, a meno che il beneficio per la madre superi il rischio per il feto ⁽¹²⁾.

La scheda tecnica degli interferoni, prescritti per la SM, invece è stata modificata prevedendo la possibilità della

loro prescrizione durante la gravidanza qualora clinicamente necessario. Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da Registri e dall'esperienza *post-marketing* non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'IFN β prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, l'elaborazione dei dati, relativi alla durata dell'esposizione durante il primo trimestre presenta qualche lacuna; essi infatti furono raccolti quando l'IFN β non era indicato in gravidanza e, a volte, era discontinuato al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza. Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali, esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo; i dati a disposizione non permettono di valutare adeguatamente il rischio di aborto

IT/NOINI/0719/0021 - 08/07/2019



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 102204 (lun-sab; 8.00-20.00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

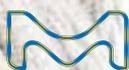
Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM

adveva®
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

adveva® è il nuovo programma di supporto multicanale personalizzato che è al fianco del paziente e del Centro SM:

- facilita l'aderenza del paziente al trattamento e al monitoraggio
- fornisce suggerimenti e strumenti utili per una migliore qualità di vita.



MERCK

spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'IFN β , ma non ne suggeriscono comunque un aumento⁽¹³⁻¹⁵⁾. Il GA e l'IFN β possono essere proposti per la terapia di *bridging* nelle donne che stanno pianificando una gravidanza e stanno ricevendo trattamenti che richiedono un congruo periodo di interruzione del loro uso come dimetil-fumarato, teriflunomide o fingolimod; questi farmaci, infatti, devono essere sempre sospesi e la contraccezione mantenuta per un adeguato periodo di tempo (a seconda della molecola) prima di programmare una gravidanza⁽¹⁰⁾; per teriflunomide, poi, si deve prevedere l'opportuna accelerazione con la somministrazione di colestiramina o carbone attivo.

Una terapia di *bridging* eviterebbe di esporre le donne ad un prolungato periodo di *wash-out* tra la sospensione della contraccezione e il momento del concepimento. Con una certa sicurezza, la paziente poi potrebbe assumere IFN almeno fino alla fine del primo trimestre di gestazione, quando peraltro si instaura il naturale effetto protettivo della gravidanza⁽⁶⁾. Non vi sono invece dati conclusivi circa l'esposizione al farmaco durante il secondo e terzo trimestre di gestazione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel ribadire l'importanza dell'allattamento al seno della prole, afferma che i neonati allattati al seno mostrano un tasso minore di patologie infettive dell'infanzia e di sindromi allergiche, grazie ad un effetto anti-infiammatorio e ad una maggiore tolleranza antigene-specifica indotti dal latte materno; inoltre sarebbero soggetti ad una minore incidenza di patologie autoimmuni, compresa la SM. Il *timing* per la reintroduzione delle DMTs dovrebbe coincidere con il ritorno del ciclo mestruale che determina la ripresa dello *status* fisiologico



della donna al periodo pre-gestazionale. I lavori scientifici⁽⁹⁾ consigliano la ripresa precoce subito dopo il parto (entro tre giorni) della terapia specifica per la SM, venendo meno la tolleranza immunitaria indotta dalla gravidanza, particolarmente in caso di malattia molto attiva nell'anno precedente il concepimento. In particolare, data l'elevata probabilità di ricadute nei primi mesi dopo il parto, il puerperio può rappresentare un periodo difficile per lo specialista di riferimento e per la paziente con SM, limitando e/o condizionando la scelta dell'allattamento al seno. Un approccio pragmatico, basato sull'attento studio dell'iter individuale della malattia, della stabilità clinica e radiologica della patologia e degli effetti sulla salute del feto, può aiutare lo specialista nel *management* clinico di questa tipologia di pazienti. Alle donne con bassa attività di malattia al momento del concepimento e durante la gravidanza, che decidono di allattare al seno, si dovrebbe consigliare l'esecuzione di 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⁽⁸⁾. Non è certo il ruolo protettivo dell'allattamento naturale sulla malattia; secondo alcuni Autori, il desiderio di allattare al seno, in particolare qualora fosse protratto per un lungo periodo (almeno sei mesi), in una donna affetta da SM con una storia clinica di malattia non particolarmente aggressiva, la tutelerebbe nei confronti della riattivazione di malattia, perché si ricreerebbe un ambiente ormonale/immunologico simile a quello della gravidanza⁽¹⁶⁾.

Non vi sono dati sufficienti sulla compatibilità delle DMTs e, in particolare delle terapie immunomodulanti di prima linea, con l'allattamento al seno; il passaggio nel latte materno dei farmaci usati nella SM, dai pochi studi disponibili è incerto (vedi Tab. I); non sono stati segnalati comunque eventi avversi relativi all'uso di IFN e GA durante l'allattamento^(11,17). La scheda tecnica degli IFN, prescritti per la SM, è stata recentemente modificata. Vi si afferma testualmente che le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'IFN β nel latte materno,

assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche della molecola, oltre alla non segnalazione di particolari eventi avversi, suggeriscono che i livelli di IFN β escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono, quindi, effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Vi è pertanto un'opportunità in più per le donne malate di SM che vogliono allattare al seno, senza rinunciare alla protezione di una terapia specifica ^(15,17).

Conclusioni

Le evidenze scientifiche a disposizione suggeriscono una serie di azioni da intraprendere prima, durante e dopo la gravidanza, concentrandosi

sull'importanza della pianificazione familiare, del *counselling* e delle più opportune scelte terapeutiche da avviare nella specifica situazione, partendo dalla necessità di esercitare un adeguato controllo dell'attività di malattia. Ogni donna va rassicurata sul fatto che la gravidanza non peggiora il corso della malattia, la SM non viene trasmessa geneticamente al figlio (rischio per la prole 2% - 0,3%, rispetto alla popolazione generale), la gestazione rappresenta un periodo di benessere e la SM non preclude la possibilità di una gravidanza normale e di una maternità pienamente vissuta. Sin dalle prime fasi di programmazione di un concepimento, le decisioni terapeutiche nella SM dovrebbero

prevedere una condivisione del processo decisionale con la paziente e il partner, con particolare riferimento al rapporto beneficio/rischio delle terapie, relativo a ciascuna fase. Un'adeguata pianificazione familiare sin dalle prime fasi della malattia è infine importante, poiché come riportato dalla letteratura, fino al 50% delle gravidanze potrebbero essere non ricercate, con comprensibili altre problematiche che donna, neurologo e ginecologo si troverebbero poi ad affrontare. I recenti riscontri scientifici aprono uno spiraglio sull'uso in sicurezza in gravidanza e durante l'allattamento al seno del neonato di terapie di prima linea come IFN e GA o di seconda linea come NAT ■

Bibliografia

- Weinshenker BG, Bass B, Rice GB, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112 (Pt 1):133-46.
- 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.
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004; 127(Pt 6):1353-60.
- D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(1):38-41.
- Miller DH, Fazekas F, Montalban X, et al. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20(5):527-36.
- Tsui A, Lee MA. Multiple sclerosis and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(6):435-9.
- 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.
- 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):1849-58.
- Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the "treatment era". *Nat Rev Neurol*. 2015;11(5):280-9.
- Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(3):198-210.
- 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.
- 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 31 January, 2017. 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: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/183/smpc>.
- Rebif European Summary of Product Characteristics, January 2020.
- Rebif Pregnancy Registry. [Http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0033874](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0033874).
- Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M, et al; European Interferon-beta Pregnancy Study Group. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol*. 2020 Feb 26. doi: 10.1007/s00415-020-09762-y.
- Portaccio E, Amato MP. Breastfeeding and post-partum relapses in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2019 Aug;25(9):1211-6.
- Ciplea I, et al. Interferon beta/glatiramer acetate treatment during lactation in women with multiple sclerosis. *Neurol* 2018;90(Suppl 15). Poster No:P4,360.
- Ciplea AI, Stahl A, Thiel S, et al. Interferon- β /glatiramer acetate treatment during lactation in women with Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2018;90 (15 Supplement): P4.360.