

# Gravidanza e sclerosi multipla: un aggiornamento sulle possibili strategie terapeutiche e il ruolo del neurologo dalla pianificazione di gravidanza al puerperio

**Mirko Piola**

U.O. di Neurologia ASST-Valleolona, Ospedale di Saronno (VA)

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune del sistema nervoso centrale che nel 70% dei casi colpisce il sesso femminile<sup>(1)</sup>. Dalle statistiche conosciute, in nove casi su dieci, i sintomi di malattia esordiscono prima dei 50 anni e una donna su tre va incontro a gravidanza dopo la conferma della diagnosi<sup>(2)</sup>.

Il crescente aumento del numero di pazienti in età fertile e delle terapie immunomodulanti (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) pone il problema riguardo alla migliore strategia terapeutica per ridurre l'attività di malattia nel periodo precedente il concepimento, durante la gravidanza e nel puerperio, minimizzando i possibili rischi per la madre e per il feto<sup>(3)</sup>. Lo studio PRISMS è stato il primo studio prospettico a indagare il decorso di malattia nelle pazienti con sclerosi multipla in corso di gravidanza e per un anno durante il *post-partum*. La frequenza delle ricadute cliniche nelle pazienti sembrava ridursi nel corso della gravidanza, in particolare durante il terzo trimestre, in relazione

all'effetto anti-infiammatorio e neuroprotettivo degli estrogeni, mentre aumentava per tornare al *relapse-rate* pre-gravidanza nei tre mesi *post-partum*<sup>(4,5)</sup>.

Durante un colloquio preliminare con le pazienti affette da sclerosi multipla è bene specificare che essere affette dalla malattia non influisce sulla possibilità di concepimento e di condurre la gravidanza a termine, così come non influisce sulla possibilità di malformazioni alla nascita, sulla necessità di ricorrere ad un parto cesareo, né sulla frequenza di aborto<sup>(6)</sup>.

Le pazienti, inoltre, devono essere informate che la possibilità di trasmettere la patologia al figlio è pari al 2-2,5% contro lo 0,13% della popolazione generale, mentre sale a circa il 30% in caso di entrambi i genitori affetti<sup>(6)</sup>.

La carenza di vitamina D risulta più frequente nei pazienti con SM e può avere un effetto negativo sulla fertilità; per tale motivo il dosaggio e l'eventuale integrazione vitaminica, secondo alcuni studi, potrebbero avere effetti benefici sul concepimento<sup>(7)</sup>.

In assenza di linee guida chiare, la gestione della gravidanza per le pazienti affette da sclerosi multipla rimane un bisogno irrisolto<sup>(8)</sup>; in particolare non esiste una chiara strategia terapeutica condivisa finalizzata a minimizzare il rischio di ricadute, bilanciando contemporaneamente il rischio del feto e della madre<sup>(9)</sup>.

Le DMTs non sono generalmente raccomandate durante la gravidanza, a meno che il loro beneficio superi i potenziali rischi per il feto, e un adeguato periodo di *wash-out* terapeutico è raccomandato prima del concepimento per le pazienti in terapia<sup>(10)</sup>. Dato che la terapia farmacologica dovrebbe essere limitata in corso di gravidanza, un adeguato controllo dei sintomi prima del concepimento deve essere un obiettivo sensibile nelle giovani donne con SM.

L'attività di malattia dovrebbe essere stabile nell'anno precedente il concepimento per ridurre il rischio delle ricadute *post-partum*<sup>(11)</sup>.

L'inizio precoce delle DMTs dopo la diagnosi di SM e l'aderenza terapeutica

tica sono fattori critici, considerando il fatto che maggiore è la frequenza di ricadute prima della gravidanza e maggiore il rischio di ricaduta nel *post-partum* <sup>(12)</sup>. Alla luce di questo appare sconsigliabile un lungo periodo di *wash-out* farmacologico prima del concepimento <sup>(13)</sup>.

Nelle pazienti di nuova diagnosi è consigliabile posticipare il concepimento

dopo un adeguato controllo clinico-radiologico della patologia con una DMT per un periodo variabile da 1 a 2 anni in relazione all'attività di malattia pre-trattamento <sup>(14,15)</sup> (Tab. I).

Per le pazienti in terapia con DMTs il periodo di *wash-out* dovrebbe essere il più breve possibile <sup>(12)</sup>. In relazione all'effetto teratogeno dimostrato

negli studi sugli animali con fingolimod <sup>(16)</sup> e teriflunomide <sup>(17)</sup>, il trattamento dovrebbe essere interrotto prima del concepimento con un periodo adeguato di sospensione variabile in funzione della farmacocinetica del farmaco (Tab. II).

In generale, per le DMTs a breve emivita, come dimetilfumarato (DMF), la cui emivita è di 1 ora <sup>(18)</sup>, non è ri-

	ATTIVITÀ DI MALATTIA LIEVE/MODERATA (≤ 1 RICADUTE NELL'ANNO PRECEDENTE)	ATTIVITÀ DI MALATTIA ELEVATA (≥ 2 RICADUTE NELL'ANNO PRECEDENTE)
<b>Naïve al trattamento</b>	Ritardare la gravidanza fino al raggiungimento di 1 anno di stabilità	Ritardare la gravidanza fino a quando la malattia non è adeguatamente controllata (1-2 anni)
<b>In trattamento</b>	Interrompere il trattamento prima della gravidanza (ad eccezione di GA 20 e 40 mg/ml e IFNβ, DMF e natalizumab, che possono essere continuati se necessario)	Il trattamento con natalizumab durante la gravidanza, o alemtuzumab o cladribina prima della gravidanza può essere preso in considerazione dopo aver discusso delle potenziali implicazioni. Il concepimento deve essere ritardato da 6 (USA) a 12 (EU) mesi dopo l'ultima dose di ocrelizumab

**Tabella I.** Raccomandazioni sull'uso di DMTs in pazienti con SM in relazione all'attività di malattia (mod. da Ref. 12).

DMT	PERIODO DI WASH-OUT	AVVERTENZE SPECIALI
Alemtuzumab	4 mesi dopo l'ultimo ciclo di trattamento	Rischio di patologie tiroidee; le donne con ipotiroidismo devono essere trattate durante la gravidanza; rischio di morbo di Graves neonatale (passaggio transplacentare di anticorpi anti-tiroidei)
Cladribina (solo EU)	6 mesi dopo l'ultimo ciclo di trattamento	Sulla base dell'esperienza umana con altri inibitori del DNA, potrebbe causare malformazioni congenite durante la gravidanza
Dimetilfumarato	Non necessario	N/A
Fingolimod	6-8 settimane	Potenziale rischio di perdita del feto e malformazioni vascolari
Glatiramer acetato	Non necessario	N/A
Interferone beta	Non necessario	N/A
Natalizumab	Non necessario	Alterazioni ematologiche da lievi a moderate
Ocrelizumab	EU: 12 mesi USA: 6 mesi	Deplezione delle cellule B nei neonati
Teriflunomide	Utilizzare una procedura di eliminazione accelerata per ridurre le concentrazioni sieriche al di sotto di 0,02 mg/litro	Potenziali gravi difetti alla nascita

**Tabella II.** Periodo di wash-out farmacologico e possibili rischi delle DMTs in corso di gravidanza (mod. da Ref. 6).

chiesto un *wash-out* e il tentativo di concepimento può iniziare immediatamente dopo la sospensione del farmaco<sup>(19)</sup>; per le DMTs a maggiore emivita, come ocrelizumab e teriflunomide, indipendentemente dalla categoria di rischio di teratogenicità, appare sempre indicato un adeguato *wash-out*. Per le pazienti in trattamento con teriflunomide, stante la presenza di una procedura di eliminazione rapida efficace e la categoria a rischio, è consigliabile una rigorosa pianificazione per permettere alle pazienti di sospendere prima del concepimento e di essere sottoposte alla terapia di eliminazione del farmaco<sup>(17)</sup>.

Per l'utilizzo di natalizumab in gravidanza, non è specificato il periodo di *wash-out* e il suo utilizzo in gravidanza dovrebbe essere riservato alle pazienti con elevata attività di malattia dopo un'attenta valutazione del profilo rischio/beneficio<sup>(15)</sup>.

Come precauzione, alla luce del riscontro di anomalie ematologiche nel neonato (anemia e trombocitopenia), l'utilizzo di natalizumab nel terzo trimestre di gravidanza andrebbe riservato solo in casi selezionati<sup>(20)</sup>. *Screening* ematologici di controllo andrebbero comunque precauzionalmente eseguiti in corso di gravidanza per le pazienti in terapia con natalizumab e dopo il parto per il neonato. L'utilizzo di uno schema terapeutico con dilazionamento della somministrazione ogni 6-8 settimane potrebbe essere considerato per evitare una riattivazione di malattia, riducendo al minimo l'esposizione al farmaco<sup>(21)</sup>. Come alternativa, in considerazione della sicurezza dimostrata in corso di gravidanza, potrebbe essere valutato uno *shift* terapeutico a glatiramer acetato (GA) e/o IFN $\beta$ -1a<sup>(6)</sup>.

Le pazienti che ricevono DMTs con somministrazione pulsata, come cla-

dribina e alemtuzumab, dovrebbero evitare la gravidanza fino al completamento del periodo di *wash-out* dall'ultima somministrazione del farmaco. In particolare per le pazienti in terapia con cladribina, è consigliato un periodo di contraccezione per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione<sup>(22)</sup>.

Nei pazienti in terapia con alemtuzumab basse concentrazioni di farmaco sono state dosate nel siero fino a 30 giorni dopo ogni ciclo di trattamento<sup>(23)</sup>. L'ipotiroidismo, che è un evento avverso noto dei pazienti in terapia, potrebbe essere causa di mancato concepimento o di anomalie fetali; il dosaggio della funzionalità tiroidea è quindi richiesto prima dell'inizio del trattamento e ogni 3 mesi successivamente<sup>(23)</sup>. È inoltre descritta la possibilità di una malattia di Graves dovuta al passaggio di anticorpi per via transplacentare<sup>(23)</sup>. Per questa ragione, le donne in terapia con alemtuzumab dovrebbero evitare il concepimento per almeno 4 mesi dopo l'ultima somministrazione<sup>(23)</sup>.

È richiesto un periodo di *wash-out* di 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di ocrelizumab negli Stati Uniti (periodo che si deve prolungare fino a un anno in Europa) in relazione al rischio di deplezione delle cellule B. In caso la terapia venga proseguita, il dosaggio delle cellule B andrebbe effettuato nei neonati e andrebbero evitati vaccini vivi o vivi attenuati fino alla ricostituzione di una normale popolazione linfocitaria<sup>(24)</sup>.

I dati relativi a glatiramer acetato e IFN $\beta$ -1a risultano rassicuranti e, secondo le ultime linee guida del 2018, possono essere proseguiti fino alla data del concepimento<sup>(15)</sup>. Considerato il buon profilo di sicurezza entrambi, ancora più recentemente, hanno ricevuto l'approvazione per l'eventuale

prosecuzione anche in corso di gravidanza e di allattamento.

In caso di ricadute in corso di gravidanza, è possibile somministrare terapia con alte dosi di metilprednisolone in relazione alla dimostrata efficacia sul quadro infiammatorio e al fatto che il farmaco viene inattivato e metabolizzato a livello placentare<sup>(25)</sup>.

Gli studi effettuati sulle pazienti affette da SM in gravidanza hanno sottolineato che il tasso di ricadute nel corso del terzo trimestre di gravidanza risultava ridotto del 70% rispetto a quello dell'anno precedente il concepimento.

Tuttavia, il tasso di ricadute corretto per mese ha anche evidenziato un aumento dallo 0,99% nel terzo trimestre rispetto al 2,56% nelle 6 settimane del puerperio<sup>(14-26)</sup>. Questi dati pongono in discussione il ruolo della gravidanza come fattore protettivo, essendo gravato da un aumentato rischio nella fase *post-partum*. È altresì dimostrato che il rischio di ricadute viene significativamente ridotto in caso di rapida reintroduzione delle DMTs nei primi 3 mesi dopo il parto<sup>(27)</sup> e che l'assunzione delle DMTs con buon controllo delle ricadute nei 2 anni precedenti la gravidanza risulti protettivo sulle ricadute *post-partum*<sup>(14)</sup>.

In generale, occorre sottolineare che la SM non determina un maggiore rischio di malformazioni neonatali, aborto spontaneo o ricorso a taglio cesareo rispetto alla popolazione generale<sup>(14)</sup>.

Relativamente all'allattamento, l'utilizzo di GA e IFN $\beta$ -1a è considerato sicuro, mentre non esistono dati sufficienti relativamente alle altre DMTs, per cui l'allattamento non può essere consigliato in chi voglia riprendere precocemente le altre terapie immunomodulanti<sup>(28)</sup>.

Infine, in caso di ricadute durante l'al-

lattamento, è possibile somministrare corticosteroidi ad alte dosi; tuttavia, essendoci un minimo passaggio dello steroide nel latte materno, appare consigliabile dilazionare l'allattamento di 2-4 ore rispetto al bolo per via

endovenosa <sup>(29)</sup>.

In conclusione è evidente che, dato che la prevalenza della SM è in continua crescita e interessa donne in età fertile, i neurologi rivestono un ruolo fondamentale nel *counseling* cir-

ca la pianificazione delle diverse fasi della gravidanza e nella gestione delle terapie, al fine di raggiungere una decisione consapevole che garantisca la massima sicurezza per la madre e il neonato <sup>(30)</sup> ■

## Bibliografia

- Sellner J, Kraus J, Awad A, et al. The increasing incidence and prevalence of female Multiple Sclerosis, a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2011;10(8):495-502.
- Mendibe Bilbao M, Boyero Durán S, Bárcena Llona J, Rodríguez-Antigüedad A. Multiple sclerosis: pregnancy and women's health issues. *Neurologia*. 2019;34(4):259-69.
- Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: effect on Multiple Sclerosis, Treatment considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):974-84.
- 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.
- Pozzilli C, Pugliatti M; ParadigMS Group. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22 Suppl 2:34-9.
- Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(3):198-210.
- Duan S, Lv Z, Fan X, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review of meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2014;570:108-13.
- Borisov N, Paul F, Ohlraun S, et al. Pregnancy in Multiple Sclerosis: a questionnaire study. *PLoS One*. 2014;9(6):e99106.
- Vukusic S, Marignier R. Multiple Sclerosis and Pregnancy in the "treatment era". *Nat Rev Neurol*. 2015;11(5):280-9.
- Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: guidance for healthcare providers. *Mult Scler*. 2017;23(6):757-64.
- Wesselink AK, Rothman KJ, Hatch EE, et al. Age and fecundability in a North American preconception cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(6):667.e1-667.e8.
- Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*. 2018;90(10):e840-e846.
- 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.
- Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al; MSBase study group. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(6):739-46.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline of the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
- Novartis Pharmaceuticals Corp., 2018. Gylenia (fingolimod)[package insert]. Accessed 13 July 2018.
- Genzyme Corp., 2016. Aubagio (teriflunomide)[package insert]. Accessed 13 July 2018.
- Biogen, 2018. Tecfidera (dimethyl fumarate)[package insert]. Accessed 13 July 2018.
- Biogen, 2018. Tysabri (natalizumab)[package insert]. Accessed 13 July 2018.
- Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014;71(7):891-5.
- Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(5):227-31.
- Merck Serono Europe Ltd., 2018. Mavenclad (cladribine) (summary of product characteristics).
- Genzyme Corp., 2017. Lemtrada (alemtuzumab)[package insert]. Accessed 13 July 2018.
- Genetech Inc., 2018. Ocrevus (ocrelizumab)[package insert]. Accessed 30 November 2018.
- Brookings W, Lee M. Management of multiple sclerosis during pregnancy. *Progress Neurol Psychiatry*. 2009; 13:9-11.
- Houtchens MK, Edwards NC, Phillips AL. Relapses and disease modifying drug treatment in pregnancy and live birth in US women with MS. *Neurology*. 2018;91(17):e1570-e1578.
- Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):845-50.
- Airas L, Kaaja R. Pregnancy and multiple sclerosis. *Obstet Med*. 2012;5(3):94-7.
- Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(9):1205-11.
- Rasmussen PV, Magyar M, Moberg JY, et al. Patient awareness about family planning represents a major knowledge gap in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:129-34.