

Sclerosi multipla e gravidanza: un nuovo approccio terapeutico

Rocco Totaro

Centro Malattie Demyelinizzanti, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa cronica a genesi autoimmunitaria che può determinare disabilità fisica e cognitiva, riduzione della qualità di vita e costi significativi per le famiglie e la società⁽¹⁻⁴⁾. La SM è la malattia neurologica più comune tra i giovani adulti, con il picco di incidenza tra i 20 e 40 anni. Le donne sono più frequentemente colpite rispetto agli uomini con un rapporto di 3:1 e, di conseguenza, la SM può avere un impatto sugli anni riproduttivi di una donna^(5,6).

Le terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) e altri farmaci sono ampiamente utilizzati dalle donne in età fertile. Pertanto, le donne con SM che scelgono di avere una gravidanza, sperimentano una gravidanza non pianificata o scelgono di allattare i loro bambini devono considerare i benefici e i rischi della terapia per la SM. L'impatto della gravidanza sulla SM è stato valutato in vari studi tra cui il primo ed ampio studio prospettivi-

co PRIMs. Le donne in gravidanza con SM, in genere, hanno una graduale riduzione del tasso di recidiva durante il periodo prenatale, con una riduzione di circa il 70% del tasso di ricaduta durante il terzo trimestre rispetto all'anno precedente la gravidanza⁽⁷⁾. Al contrario, il tasso di recidiva aumenta fino al 30% nel periodo *post-partum*^(8,9).

I risultati di una meta-analisi che ha valutato 1.221 gravidanze in donne con SM ha mostrato una significativa diminuzione del tasso di recidiva durante la gravidanza (0,18 vs 0,44 prima della gravidanza, $p < 0,0001$)⁽¹⁰⁾. La base fisiopatologica che spiega la riduzione del tasso di recidiva durante la gravidanza rimane in gran parte sconosciuta.

Si ritiene che il sistema immunitario sia indotto dagli estrogeni e da altri ormoni sessuali a cambiare il profilo delle cellule T *helper* (Th) a prevalentemente Th2 (citochine anti-infiammatorie) piuttosto che Th1 (citochine pro-infiammatorie)^(11,12). Un aumento significativo della percentuale di

cellule *Natural Killer* CD56 circolanti potrebbe essere responsabile della riduzione dell'attività della malattia durante il terzo trimestre, oltre alla sotto-regolazione dell'interferone gamma prodotta dai linfociti del sangue periferico che porta ad un aumento del rapporto tra Th2 e Th1 durante la gravidanza⁽¹³⁾.

Negli ultimi due decenni, l'introduzione delle DMTs ha fornito una gestione attiva della SM, che ha portato a un migliore esito clinico per i pazienti; tuttavia, il loro uso è accompagnato da potenziali problemi di sicurezza per le donne con SM che desiderano una gravidanza: per il feto (nati morti, difetti congeniti, ridotto peso alla nascita), ma anche per le donne che sono esposte al rischio di riattivazione della malattia dopo l'interruzione del trattamento. Infatti, sono state descritte riattivazioni dell'attività della malattia dopo interruzione di farmaci ad alta efficacia come natalizumab o fingolimod⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Pertanto, l'introduzione di un trattamento con farmaci ad alta efficacia in una giovane don-

na dovrebbe sempre includere considerazioni sui progetti di gravidanza. In una situazione ideale, sarebbe utile programmare la gravidanza durante un periodo di bassa attività della malattia quando la situazione clinica e radiologica è stabilizzata dal trattamento. Negli ultimi anni, sono state messe in campo alcune possibili strategie per minimizzare il rischio di ripresa di malattia dovuta alla sospensione dei trattamenti.

Per alcuni farmaci, come interferone beta, glatiramer acetato o dimetil fumarato è stato anche suggerito il potenziale vantaggio di mantenere il trattamento fino all'inizio della gravidanza. Per i trattamenti che hanno un breve periodo di somministrazione ma un'efficacia biologica molto più lunga, come alemtuzumab e cladribina, è stato suggerito di progettare la gravidanza alla fine del periodo di somministrazione oppure tra le due somministrazioni. Tuttavia, sono disponibili pochissimi dati sull'impatto della ripresa anticipata delle DMTs dopo il parto. Per molto tempo, in via precauzionale per mancanza di dati o per la reale possibilità di anomalie fetali, i farmaci modificanti il decorso di malattia (DMDs, *Disease-Modifying*

Drugs) sono stati sconsigliati durante la gravidanza e l'allattamento. Più recentemente, la massa dei dati derivanti dai Registri di gravidanza dei diversi farmaci ha messo in evidenza che per alcuni di essi, come l'interferone beta (IFN β) queste limitazioni potevano essere rimosse.

I dati clinici disponibili che valutano la sicurezza dell'IFN β durante la gravidanza sono stati alquanto contraddittori, comprese le prove provenienti da coorti basate su Registri e *database di drug experience* mondiali⁽¹⁸⁾. L'esposizione all'IFN β durante la gravidanza è stata associata ad un aumentato rischio di un peso medio alla nascita inferiore e di parto pretermine. È stato suggerito anche un aumento del rischio di aborto spontaneo, ma non è stato dimostrato. Tuttavia, i dati rassicuranti sono stati forniti da Registri come il *Betaseron Pregnancy Registry* e dal Registro tedesco^(19,20). Questi due studi hanno incluso un totale di 347 gravidanze e hanno evidenziato che l'esposizione all'IFN β durante l'inizio della gravidanza non ha un impatto negativo sul rischio di aborto spontaneo o anomalie congenite.

Le informazioni sulla prescrizione europea sono state aggiornate nell'ot-

tobre 2019, consentendo di considerare la continuazione della terapia con IFN β fino al concepimento, durante la gravidanza e durante l'allattamento (Fig. 1).

Negli Stati Uniti, le attuali informazioni sulla prescrizione raccomandano che l'IFN β debba essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto. In pratica: l'IFN β può essere continuato fino al concepimento. La sua continuazione durante la gravidanza può essere discussa individualmente, se esiste un potenziale beneficio per la madre.

Caso clinico

Paziente nullipara di 29 anni, con SM recidivante remittente (SM-RR) diagnosticata nel 2016 con esordio piramidale. Nel 2018 presentava 2 ricadute e a luglio 2018 iniziava terapia con natalizumab.

All'inizio del trattamento il punteggio EDSS era di 2,5. Ad ottobre 2018, in seguito a ritardo del ciclo mestruale la paziente eseguiva il dosaggio delle beta-hGC che evidenziava una gravidanza in corso, ultimo ciclo mestruale il 6 settembre 2019.

Insieme alla paziente, tenendo conto

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

	PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE	PERIODO DI WASH-OUT PRE-CONCEZIONALE	USO IN GRAVIDANZA	USO DURANTE L'ALLATTAMENTO	EFFETTI SUL NEONATO
DMTs iniettive					
Interferone beta	Non passa attraverso la placenta	non richiesto	consentito*	consentito	
Galtiramer acetato	Non passa attraverso la placenta	non richiesto	non controindicato	non controindicato	
DMTs orali					
Teriflunomide	Passa attraverso la placenta	eliminazione accelerata	controindicato	controindicato	
Dimetilfumarato	Passa attraverso la placenta	non richiesto	controindicato	controindicato	
Fingolimod	Passa attraverso la placenta	2 mesi	controindicato	controindicato	
Cladribina	Passa attraverso la placenta	6 mesi dall'ultimo ciclo	controindicato	controindicato	
Siponimod	Passa attraverso la placenta	non disponibile	controindicato	controindicato	
DMTs infusionali					
Natalizumab	Passa attraverso la placenta dopo il 2° trimestre	non richiesto	possibile fino al 2° trimestre	controindicato	
Alemtuzumab	Passa attraverso la placenta	4 mesi dall'ultimo ciclo	controindicato	controindicato	possibile malattia di Graves
Ocrelizumab	Passa attraverso a placenta	12 mesi dall'ultima infusione	controindicato	controindicato	possibile riduzione delle cellule B

* Se clinicamente necessario, è possibile considerarne l'uso in gravidanza.
La tabella è stata redatta con i dati del Riassunto delle Caratteristiche dei Prodotti (RCP) pubblicato da AIFA

Figura 1. Disease-Modifying Therapies (DMTs) e gravidanza.

dei dati pubblicati sui Registri di gravidanza, si decideva di continuare la terapia con natalizumab fino al sesto mese di gravidanza. Alla sospensione del natalizumab iniziava terapia con IFN β -1a sc al dosaggio di 44 mcg, 3 volte la settimana.

Il 20 giugno 2019 la paziente effettuava il parto naturale con nascita di una femmina di 3,4 kg. Tenendo in conto la possibile ripresa di malattia dopo il parto, si decideva di continuare la terapia con IFN β fino alla fine dell'allattamento. A gennaio 2020 la paziente sospendeva il trattamento con IFN β e riprendeva il trattamento con natali-

zumab, tutt'ora in corso.

Durante la gravidanza ed il successivo periodo *post-partum*, la paziente non ha presentato nuove ricadute cliniche. Ad un controllo RM, eseguito sei mesi dopo il parto, non sono state evidenziate nuove lesioni in T2 o Gd positive. Il punteggio EDSS risultava di 1,5 con una riduzione della disabilità rispetto alla precedente rilevazione di inizio gravidanza.

Discussione

La scelta di programmare una gravidanza in una donna con SM ha subito notevoli cambiamenti nel corso degli

anni. Si è passati dall'assoluto divieto per le possibili conseguenze negative sulla malattia, al riscontro che non solo non era dannosa, ma che poteva essere protettiva riguardo ad una possibile attività di malattia. L'introduzione dei DMDs ha determinato un miglior controllo della malattia con una conseguente ripercussione sul controllo della disabilità e sulla qualità di vita dei pazienti con SM. Tutto questo ha fatto sì che ci fosse una maggiore propensione delle donne con SM ad intraprendere un progetto di gravidanza, ma anche ad avere minor accortezza nell'evitare le gra-

vidanze non programmate. Ovviamente, come conseguenza c'è stata la possibilità di avere un numero di dati importanti nei Registri di gravidanza per i diversi farmaci in commercio che ha comportato una modifica della prescrizione da parte degli Enti regolatori per alcuni trattamenti come l'IFN β : per i trattamenti a base di IFN β è stata eliminata la controindicazione all'utilizzo durante la gravidanza e l'allattamento.

Tenendo conto di queste diverse in-

dicazioni, abbiamo potuto iniziare ad effettuare una nuova programmazione della scelta delle donne in relazione ad una gravidanza.

Il caso clinico riportato evidenzia la possibilità di continuare ad effettuare un trattamento in una donna con elevata attività di malattia che incorre in una gravidanza non programmata in un momento delicato della sua storia clinica. Aver continuato il trattamento con natalizumab appena iniziato prima della gravidanza fino al sesto

mese e aver potuto iniziare un trattamento da poter continuare anche nel *post-partum*, momento più delicato della gravidanza, ha permesso un ottimo controllo dell'attività di malattia clinica e radiologica.

Questi dati iniziali dovranno essere confermati con casistiche più numerose per poter meglio identificare un algoritmo terapeutico che si dimostri ottimale anche durante un periodo così delicato ed importante nella vita di una donna con SM ■

Bibliografia

- Grima DT, Torrance GW, Francis G, et al. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000;6(2):91-8.
- Naci H, Fleurence R, Birt J, Duhig A. Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(5):363-79.
- Asche CV, Singer ME, Jhaveri M, et al. All-cause health care utilization and costs associated with newly diagnosed multiple sclerosis in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2010;16(9):703-12.
- Naci H, Fleurence R, Birt J, Duhig A. The impact of increasing neurological disability of multiple sclerosis on health utilities: a systematic review of the literature. *J Med Econ.* 2010;13(1):78-89.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 1989;112(Pt 1):133-46.
- Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain.* 1980;103(2):281-300.
- 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 PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004;127(Pt 6):1353-60.
- Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMS. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(3):266-70.
- Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM Jr, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG.* 2011;118(7):790-7.
- 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.
- Miller DH, Fazekas F, Montalban X, et al. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(5):527-36.
- Airas L, Saraste M, Rinta S, et al; Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clin Exp Immunol.* 2008;151(2):235-43.
- Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A, et al. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(7):953-5.
- 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.
- Martinelli V, Colombo B, Dalla Costa G, et al. Recurrent disease-activity rebound in a patient with multiple sclerosis after natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Mult Scler.* 2016;22(11):1506-8.
- Barry B, Erwin AA, Stevens J, Tornatore C. Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations. *Neurol Ther.* 2019;8(2):241-50.
- Vaughn C, Bushra A, Kolb C, Weinstein-Guttman B. An Update on the Use of Disease-Modifying Therapy in Pregnant Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2018;32(2):161-78.
- 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.
- 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.