

SM e gravidanza: pianificazione e gestione terapeutica del decorso della patologia nelle diverse fasi, dal concepimento al *post-partum*

Elisabetta Capello

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Ospedale Policlinico S. Martino – IRCCS Genova

Gravidanza e sclerosi multipla

Abbiamo nel tempo imparato a pensarci, quindi a crederci e a realizzare, progetti di genitorialità che hanno reso la maternità da desiderio effimero a quotidiana realtà.

Ma cos'è oggi il quotidiano?

Negli ultimi mesi è stata la pandemia da coronavirus. Tutto è cambiato, ci siamo fermati, ci siamo isolati, i nostri pazienti di sempre li abbiamo protetti nell'unica maniera possibile, allontanandoci da loro, chiudendo gli ambulatori, dilazionando le terapie modificanti il decorso più impattanti sul sistema immunitario.

Chi abbiamo visto in questi mesi? Le neodiagnosi più floride.

E le nostre pazienti? A casa, in *smart working*. La maggior parte di loro con il compagno, il marito sempre vicino. Le abbiamo sentite al telefono, le abbiamo viste in *video chat*.

Il virus ci ha allontanato da loro, e la loro quotidianità è ritornata quella delle nostre madri, o delle nostre nonne: in casa a cucinare con il marito. Non osiamo dire più per il marito. Molte di loro hanno sospeso, o dilazionato le seconde linee, ma ra-

ramente hanno presentato ricadute.

Il *lockdown* ha stravolto l'esistenza di molte persone, ma non poche si sono ritrovate in un nido di affetto forse mai conosciuto. Quanto tempo per stare insieme, per ascoltarsi, per conoscersi. Non è escluso che tutto questo non porti a maternità inaspettate. Intanto già sappiamo che il Covid-19 non stravolge alcun momento della gestazione, del parto, del *post-partum*, ma si deve prestare maggiore attenzione nei casi di gestanti affette da SM e Covid-19.

Stiamo giusto uscendo dalla pandemia, stiamo aprendo prudentemente gli ambulatori per evitare una riacensione. Essendo questo momento storico contingentato dal Covid-19, avendo seguito pazienti positive e sentite le molte richieste di precisazioni al riguardo da parte delle nostre assistite, pensiamo sia utile e doveroso riportare i già molti dati della letteratura raccolti che si riferiscono in gran parte alla gestione della gravidanza nella paziente affetta da infezione da Covid-19, anche se non esiste fortunatamente ad oggi alcuna segnalazione di gravidanza in paziente SM Covid-19 positiva.

Gravidanza e Covid-19

Il *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) ha pubblicato il quarto aggiornamento del documento su infezione da Coronavirus (Covid-19) e gravidanza ⁽¹⁾. La principale novità riguarda l'introduzione nel documento di una sezione completamente dedicata all'assistenza delle donne in gravidanza dopo un periodo di isolamento a causa di sintomatologia sospetta o a seguito della guarigione da una infezione confermata da SARS-CoV-2.

Un'analisi retrospettiva della documentazione clinica di 9 donne con diagnosi confermata di polmonite Covid-19 sottoposte a taglio cesareo in Cina non ha riscontrato alcuna trasmissione verticale dell'infezione da madre a neonato. La ricerca del virus su liquido amniotico, sangue del cordone ombelicale e tampone naso-faringeo dei neonati è risultata sempre negativa ⁽²⁾.

In un altro lavoro gli Autori descrivono i dati clinici, di laboratorio e virologici di 38 donne cinesi che hanno contratto l'infezione Covid-19 in gravidanza e confermano l'assen-

za di trasmissione transplacentare dell'infezione⁽³⁾.

Un recente lavoro italiano⁽⁴⁾ descrive l'utilizzo dell'ecografia polmonare quale tecnica di diagnostica per immagini nella valutazione clinica delle donne affette da SARS CoV-2 con complicazioni respiratorie. Gli Autori descrivono il possibile impiego della tecnica nella pratica clinica da parte degli ostetrici/ginecologi. Un altro lavoro riassume le raccomandazioni cliniche per la prevenzione e la gestione delle infezioni Covid-19 in gravidanza e passa in rassegna le principali criticità organizzative e assistenziali della condizione, sottolineando la necessità e l'urgenza di raccogliere e diffondere dati epidemiologici sull'infezione in gravidanza durante la corrente pandemia⁽⁵⁾.

È stata pubblicata una prima revisione sistematica della letteratura⁽⁶⁾ sulle infezioni Covid-19 nei neonati e bambini che ha selezionato 45 articoli e lettere pertinenti. Sul totale delle infezioni Covid-19 diagnosticate, l'1-5% riguarda i bambini che presentano un decorso clinico meno grave rispetto a quello della popolazione adulta. Il quadro sintomatologico più frequente è caratterizzato da febbre e sintomi respiratori che raramente esitano in polmonite.

Rispetto agli adulti, anche i *markers* infiammatori risultano meno frequentemente alterati. La terapia prevede la somministrazione di ossigeno, inalazioni, supporto nutrizionale e controllo dell'equilibrio idro-elettrolitico. Gli Autori concludono che l'infezione da Covid-19 nei

bambini ha un decorso e una prognosi migliore rispetto agli adulti e che i decessi sono estremamente rari. Ad oggi, sempre più studi dimostrano l'assenza della trasmissione verticale madre-bambino durante la gravidanza o l'allattamento⁽⁷⁻¹¹⁾.

Fang *et al.*⁽¹²⁾, hanno presentato due casi di madri affette da Covid-19 durante il terzo trimestre di gravidanza. Sono stati raccolti campioni di siero materno, sangue cordonale, tessuto placentare, liquido amniotico, tampone vaginale, latte materno e tampone orofaringeo da madre e neonato. Ad eccezione del tampone orofaringeo delle madri risultato positivo, gli altri elementi analizzati sono risultati tutti negativi. Nonostante i neonati siano stati separati dalle madri immediatamente dopo la nascita, gli Autori forniscono l'evidenza di un basso rischio di trasmissione verticale intrauterina e suggeriscono il possibile effetto protettivo sui neonati degli anticorpi materni trasmessi attraverso il latte, sebbene in questi due casi l'allattamento sia stato scoraggiato per evitare il contatto ravvicinato.

Sempre più Autori confermano l'indicazione all'allattamento per le mamme sospette, confermate (sintomatiche o asintomatiche) SARS-CoV-2. Favre *et al.*⁽¹³⁾ sconsigliavano l'allattamento al seno.

Rispondendo in proposito a un commento di Schmid *et al.*⁽¹⁴⁾, Baud rivide la posizione iniziale degli Autori alla luce delle nuove informazioni disponibili⁽¹⁵⁾. Le nuove indicazioni includono il clampaggio ritardato

del cordone e la non rimozione della vernice caseosa fino a 24 ore dopo la nascita. L'allattamento durante l'infezione materna da Covid-19 non è più controindicato e dovrebbero essere adottate le misure igieniche idonee. Gli Autori raccomandano, inoltre, nei casi in cui la separazione madre-bambino risulti necessaria, la spremitura del latte⁽¹⁵⁾.

L'*interim guidance* dell'*Inter-Agency Standing Committee* (IASC) sull'epidemia da Covid-19, e le situazioni di emergenza più in generale, indica per le donne malate di continuare l'allattamento perché il bambino che è già stato esposto al virus dalla madre e/o dalla famiglia trarrà maggiori benefici dall'allattamento diretto. Pertanto, qualsiasi interruzione dell'allattamento può effettivamente aumentare il rischio per il bambino di ammalarsi, gravemente⁽¹⁶⁾.

Alcuni Autori cinesi proseguono nella raccomandazione della separazione madre-neonato "per almeno due settimane", sconsigliando l'allattamento diretto, per "minimizzare il rischio di trasmissione virale evitando il contatto stretto e prolungato con la madre infetta"⁽⁵⁾. Al contrario, il ROCG, l'OMS e il CDC confermano l'indicazione all'allattamento^(1,17,18).

Rispetto al *post-partum*, l'OMS raccomanda che "madri e bambini dovrebbero essere messi in grado di rimanere insieme e fare il contatto pelle-a-pelle, la *Kangaroo Mother Care*, e rimanere insieme e praticare il *rooming-in* giorno e notte, soprattutto immediatamente dopo il parto

SCLEROSI MULTIPLA E GENITORIALITÀ

pianificazione responsabile e gestione personalizzata della gravidanza

e durante l'avvio dell'allattamento. Il RCOG indica che "le donne e i loro bambini sani, che non richiedano cure neonatali, siano tenuti insieme nell'immediato periodo *post-partum*". L'OMS e il RCOG offrono, inoltre, queste informazioni sui propri siti web anche alle donne e alla popolazione generale, attraverso una serie di domande e risposte^(19,20). Nell'ultima versione delle proprie indicazioni ad *interim*, la Società Italiana di Neonatologia suggerisce, ogni qualvolta possibile, di gestire in modo congiunto madre e bambino, al fine di facilitare l'interazione e l'avvio dell'allattamento; qualora la madre sia sintomatica e con un quadro clinico compromesso, madre e bambino vengono transitoriamente separati. La decisione se separare o meno madre e bambino va comunque presa per ogni singola coppia, tenendo conto "del consenso informato della madre, della situazione logistica dell'ospedale ed eventualmente anche della situazione epidemiologica locale relativa alla diffusione del SARS-CoV-2." In caso di separazione del neonato dalla madre, si raccomanda l'uso del latte materno fresco spremuto, per cui non è indicata la pastorizzazione⁽²¹⁾. Diverse testate italiane riportano casi di neonati di madri SARS-CoV-2 positive nati sani e allattati direttamente al seno. Le Regioni stanno elaborando le proprie indicazioni e percorsi per gravide e puerpere con infezione da SARS-CoV-2. Si rilevano differenze, in particolare nella gestione dell'immediato *post-partum*. Tali differenze

possono essere legate a fattori locali, logistici e organizzativi, oltre che al quadro epidemiologico delle diverse aree interessate. Un'altra componente dell'assistenza al percorso nascita sono i servizi territoriali e la rete di supporto alle donne, che hanno un ruolo di rilevanza sempre maggiore nel corso dell'epidemia da Covid-19. Tra le strategie volte a ridurre l'accesso alle strutture ospedaliere e il rischio di contagio per le donne in gravidanza, le società scientifiche ostetriche SYRIO e SISOGN raccomandano il rinforzo delle strategie di dimissione protetta di madre e bambino dopo il parto e attività cliniche e di sostegno a domicilio per l'area ostetrica-neonatale⁽²²⁾. Raccomandano, inoltre, il rinforzo dei servizi di teleassistenza (idealmente con videochiamata) anche per assicurare occasioni di *counselling* in relazione a specifici bisogni informativi e di sostegno. Le stesse strategie possono essere adottate con successo in gravidanza (ad esempio, con l'offerta di incontri di accompagnamento alla nascita, individuali o di gruppo), in puerperio e in allattamento. Esaudita questa inderogabile introduzione, cerchiamo di focalizzare il *topic* astraendoci dal quotidiano e proiettandoci in un domani che sia il giusto mezzo fra ieri e il futuro. E sì, perché non sarà certo tutto come prima, e non è detto che non sia meglio. La grande conquista della maternità per la donna lavoratrice chissà come si trasformerà con lo *smart working*; lo svezzamento forzato della paziente affetta da SM dal proprio curante sta

dimostrando che forse la paziente e la sua terapia, giustamente impostata, ce la possono fare anche da sole, o magari con il solo contatto telefonico o in *video-chat*. La realtà che viviamo in questi mesi è la paziente e la sua terapia in una nuova dimensione di coppia, magari scandita dal nuovo *setting* di lavoro, che può potenzialmente aprirsi a maternità fino a ieri non pensate. Ma anche in un momento come questo la mancanza di informazione, soprattutto per quanto riguarda le opzioni di trattamento durante la gravidanza, è una preoccupazione significativa tra le donne con SM. Un recente studio condotto su pazienti di sesso femminile con SM ha rivelato che il 47% delle pazienti si è sentita informata in modo inadeguato sulle terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) durante la gravidanza⁽²³⁾. Ciò evidenzia l'importanza di discutere con la paziente su temi riproduttivi e correlati alla gravidanza, tra cui:

- l'impatto della SM sulla fertilità e lo sviluppo fetale;
- i farmaci da assumere prima, durante e dopo la gravidanza;
- l'effetto della gravidanza sulla prognosi della SM a breve e lungo termine;
- l'uso di DMTs e i periodi di *wash-out* raccomandati;
- il monitoraggio delle ricadute e l'attività della malattia durante la gravidanza;
- il parto nelle sue modalità, l'attività della malattia nel *post-partum*;
- l'allattamento al seno.

SCLEROSI MULTIPLA E GENITORIALITÀ

pianificazione responsabile e gestione personalizzata della gravidanza

Diagnosi e terapia

Il *setting* di comunicazione della diagnosi è ormai articolato, ove si ravveda il contesto, in un'informazione alla coppia. A due giovani che hanno un programma condiviso, che comprende appunto la geni-

torialità, viene di fatto comunicato una deviazione di percorso e tutto quello che deve essere intrapreso per far sì che ciò impatti il meno possibile sul futuro della coppia. Sono 15 i farmaci attualmente a disposizione per la sclerosi multipla a

ricaduta e remissione. I meccanismi di azione sono diversi e impattano in modo differente sulla malattia e sulla gravidanza. L'European Medicines Agency (EMA) ha creato una scala di rischio in caso di esposizione al farmaco in gravidanza (Tab.1)

DMTs	DOSAGGIO	CLASSIFICAZIONE DI GRAVIDANZA SECONDO EMA	WASH-OUT PREGRAVIDICO	USO IN GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO AL SENO
Interferone beta (IFNβ)	<ul style="list-style-type: none"> • IFNβ-1b SC 250 µg a giorni alterni • IFNβ-1a IM 30 µg/sett. • PEG IFNβ-1a SC125 µg ogni 2 settimane • IFNβ-1a SC 44 o 22 µg 3 volte/settimana 	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	Categoria 2	Non necessario	Probabilmente accettabile	Probabilmente accettabile
Fingolimod	PO 0.5 mg/die	Categoria 2	2 mesi	Non usato	Evitare (no dati)
Teriflunomide	PO 14 mg/die (anche 7 mg negli USA)	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	Categoria 2	Probabilmente non necessario (0-1 mese)	Non usato	Evitare (no dati)
Natalizumab	IV 300 mg/mese	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	Categoria 1	4 mesi	Non usato	Evitare (no dati)
Ocrelizumab	IV. La dose iniziale di 600 mg è somministrata mediante due diverse infusioni endovenose: una prima infusione da 300 mg, seguita da una seconda infusione da 300 mg 2 settimane più tardi. In seguito le dosi successive vengono somministrate mediante singola infusione endovenosa da 600 mg ogni 6 mesi	Categoria 1	FDA: 6 mesi da ultima infusione EMA: 12 mesi	Non usato	Evitare (nessun dato)
Cladribina	PO. Dose raccomandata cumulativa: 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come 1 ciclo di trattamento da 1,75 mg/kg per anno. Ogni ciclo di trattamento consiste di 2 settimane di trattamento, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento corrispondente. Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10 mg o 20 mg (1 o 2 compresse) come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo.	Categoria 2	6 mesi	Non usato	Evitare (nessun dato)
Siponimod	PO 2mg/die	Categoria 2	Non disponibile	Non usato	Evitare (nessun dato)

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

Tabella 1. Trattamenti disease-modifying (DMT) approvati per la Sclerosi Multipla e raccomandazioni per gravidanza, wash-out, allattamento.

Questa va a sostituire la precedente della *Food and Drug Administration* (FDA), risultando di fatto più chiara e di immediata lettura.

TERAPIE INIETTIVE

Interferone e glatiramer acetato

Interferone beta (IFN β)

L'IFN è un polipeptide con un peso molecolare variabile, a seconda del tipo, tra 18,5 kDa (IFN β -1b) e 22,5 kDa (IFN β -1a), e quindi non attraversa la placenta. L'IFN è classificato come categoria di gravidanza 2 (EMA) e C (FDA).

Le coorti ottenute dai Registri di tutto il mondo hanno raccolto informazioni su 3.500 gravidanze esposte ad interferone.

La maggior parte di queste esposizioni si è verificata nelle prime settimane del I trimestre seguita dall'interruzione dell'IFN una volta confermata la gravidanza.

Tutti gli studi non hanno rivelato un aumento del rischio di aborti spontanei o anomalie congenite rispetto alla popolazione generale⁽²⁴⁻²⁷⁾. Una revisione sistematica degli esiti perinatali e dello sviluppo nella prole di donne esposte all'IFN in utero (761 gravidanze) ha mostrato un peso alla nascita medio inferiore, un'età gestazionale media inferiore e una maggiore incidenza di parto pretermine⁽²⁸⁾.

Pochi dati sono disponibili per l'esposizione ad interferone durante il II e III trimestre di gravidanza. Uno studio (7 gravidanze) riferisce sul trattamento con IFN oltre il I trimestre

senza esiti avversi di gravidanza⁽¹⁸⁾. Recentemente l'EMA ha aggiornato la scheda tecnica dell'IFN, consentendo, se clinicamente necessario, l'uso durante la gravidanza e l'allattamento se il beneficio per la madre supera il potenziale rischio per il feto. Anche se il proseguimento del trattamento con IFN durante la gravidanza potrebbe non essere necessario per alcune donne, la decisione di continuare dovrebbe essere basata sul livello di attività della malattia prima della gravidanza.

I benefici della continuazione del trattamento includono una potenziale riduzione della frequenza e della gravità delle ricadute *post-partum*, anche se è impossibile prevedere in quale paziente si verificheranno.

I pro e i contro della prosecuzione del trattamento durante la gravidanza dovrebbero essere discussi con la paziente che potrà, se adeguatamente informata, condividere con il curante il piano terapeutico.

Per quanto riguarda l'allattamento al seno, a causa dell'elevato peso molecolare, solo piccole quantità (0,006% della dose materna) di IFN passano nel latte materno⁽²⁹⁾.

Inoltre, se somministrato per via orale, l'IFN non ha alcun effetto biologico sistemico⁽³⁰⁾. Pertanto, le donne che intendono allattare al seno possono usare IFN, senza preoccupazioni che ciò possa influenzare il neonato. Non vi sono rischi ostetrici o neonatali per la prole degli uomini sottoposti a trattamento con IFN.

Il trattamento con IFN in gravidanza è pertanto sicuro. Se clinica-

mente necessario, l'IFN può essere utilizzato durante l'intera gravidanza. L'allattamento al seno sotto IFN è considerato sicuro⁽³¹⁾.

Glatiramer acetato (GA)

Il glatiramer acetato (GA) è un grande polipeptide con un PM tra 5-9 kDa e, a causa delle sue grandi dimensioni, non attraversa la placenta⁽³²⁾; è l'unica DMT con un *rating* categoria 2 (EMA) e B (FDA).

I dati clinici provenienti da diversi studi di grandi dimensioni e *database* che coinvolgono più di 8.000 gravidanze esposte a GA – la maggior parte delle quali con esposizione nel I trimestre – non hanno rivelato alcun esito negativo della gravidanza⁽³³⁻³⁶⁾.

Quindi, il GA non è più controindicato in gravidanza e può essere utilizzato se il beneficio per la madre supera i rischi per il feto.

Pochi dati sono disponibili sull'esposizione durante l'intera gravidanza e nessuno di questi ha mostrato un aumento del rischio di esito avverso della gravidanza^(33,36,37).

Non sono disponibili dati sull'escrezione del GA nel latte materno, ma dato l'elevato peso molecolare, il passaggio nel latte materno è molto improbabile e quindi l'allattamento è potenzialmente sicuro.

Non sono riportati eventi avversi a terapia materna sui neonati allattati al seno⁽³⁸⁾.

Non è stata dimostrata alcuna associazione tra l'esposizione paterna al GA al momento del concepimento e il rischio di eventi avversi⁽³⁹⁾. Se clinicamente richiesto, il GA può

pertanto essere continuato durante l'intera gravidanza. L'allattamento al seno con GA è probabilmente sicuro.

TERAPIE ORALI

Teriflunomide, dimetilfumarato, fingolimod, siponimod, cladribina

Teriflunomide

Teriflunomide è una piccola molecola con un peso molecolare di 270 Da. L'emivita plasmatica media è di 15-18 giorni. Tuttavia, a seguito della sospensione del farmaco, possono essere necessari da 8 mesi fino a 2 anni per raggiungere una concentrazione ematica trascurabile di $<0,02$ mcg/ml⁽⁴⁰⁾.

Ciò è dovuto al suo ampio ricircolo entero-epatico. Pertanto, dopo l'interruzione del trattamento, si raccomanda una procedura di eliminazione accelerata con colestiramina orale (8 g, tre volte/die per 11 giorni) o carbone attivo⁽⁴¹⁾. La teriflunomide è classificata in categoria 1 (EMA) e X (FDA).

Nonostante tutte le preoccupazioni riguardanti la teratogenicità negli studi sugli animali, i Registri di gravidanza da studi clinici e rapporti di sorveglianza *post-marketing*, il più grande dei quali contenente 437 gravidanze esposte a teriflunomide, non hanno rivelato alcun evento teratogenico⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Nonostante questo, le donne fertili sono ancora invitate a utilizzare la contraccezione efficace durante il trattamento con teriflunomide e

per 2 anni dopo la sospensione del farmaco, a meno che non sia stata utilizzata una procedura di eliminazione accelerata. La pianificazione della gravidanza, mentre è in corso l'assunzione di teriflunomide, richiede una strategia attenta e tempestiva. Il trattamento con teriflunomide deve essere interrotto se si desidera il concepimento o se si verifica una gravidanza indesiderata e deve essere avviata una procedura di eliminazione accelerata seguita dalla misurazione del livello del siero del farmaco (livello di destinazione $<0,02$ mcg/ml). Il passaggio a una DMT alternativa, quale IFN, GA o natalizumab, dovrebbe essere preso in considerazione a seconda del livello di attività della malattia.

Non ci sono dati sull'esposizione a teriflunomide durante il II e III trimestre di gravidanza.

La gravidanza esposta a teriflunomide va considerata ad alto rischio e deve essere effettuato un attento *screening* ecografico degli organi fetali.

Essendo una piccola molecola, la teriflunomide viene probabilmente escreta nel latte materno ed è quindi controindicata durante l'allattamento.

La teriflunomide può ridurre il numero di spermatozoi⁽⁴¹⁾. Per quanto riguarda l'uomo, l'FDA afferma che l'uomo che desidera una paternità dovrebbe interrompere la terapia e sottoporsi all'eliminazione accelerata del farmaco, mentre l'EMA considera basso il rischio di tossicità embrionale in uomini in trattamento.

La teriflunomide non è dunque rac-

comandata durante la gravidanza e l'allattamento al seno. In caso di concepimento desiderato o gravidanza non pianificata, quando si è in trattamento con teriflunomide, l'uso di una procedura di eliminazione accelerata (colestiramina o carbone attivo) è altamente raccomandato.

Dimetilfumarato

Il dimetilfumarato (DMF) è una piccola molecola con un peso molecolare di 144 Da e un'emivita terminale di 1,25 ore. Pertanto, la pianificazione della gravidanza dopo la sospensione dal DMF non dovrebbe rappresentare un problema reale. Il DMF ha ricevuto una categoria di gravidanza 2 per EMA e C per FDA.

Nei modelli animali, il farmaco ha dimostrato di attraversare la placenta, ma non sono state osservate malformazioni a dosi non tossiche⁽⁴⁴⁾.

A dosi molto elevate e dosi tossiche è stato osservato un basso peso alla nascita, un'ossificazione ritardata e un rischio più elevato di aborto spontaneo⁽⁴⁴⁾. Tuttavia, negli studi clinici e negli studi di sorveglianza *post-marketing*, non è stato osservato alcun aumento del rischio di anomalie fetali o eventi avversi della gravidanza rispetto alla popolazione generale⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

Non ci sono dati di esiti di gravidanza durante il trattamento con DMF oltre il I trimestre di gravidanza. Le donne fertili devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento con DMF.

A causa della breve di emivita, non è richiesto alcun *wash-out*. Il passaggio a una DMT alternativa, ad esempio con IFN, GA o natalizumab, dovrebbe essere preso in considerazione a seconda del livello di attività della malattia. Tuttavia, poiché il trattamento con DMF può essere associato ad un calo significativo nella conta linfocitaria assoluta, CD4 e CD8, il trattamento con natalizumab non deve essere avviato prima che si verifichi una significativa ricostituzione dei linfociti.

Finora non ci sono segnalazioni di riattivazione della malattia acuta a seguito della sospensione del DMF. Non ci sono dati per quanto riguarda l'escrezione di DMF o il suo metabolita nel latte materno, ma il basso peso molecolare del farmaco e del suo metabolita rendono questo plausibile. Pertanto, la somministrazione durante l'allattamento dovrebbe essere evitata.

Nessuna raccomandazione è stata fornita in merito all'esposizione paterna al DMF al momento del concepimento e del rischio di esiti avversi.

Il DMF non è quindi raccomandato durante la gravidanza e l'allattamento. Non è richiesto alcun *wash-out*, ma è necessaria la correzione della linfocitopenia prima di passare a natalizumab.

Fingolimod

Fingolimod è un modulatore dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1P) con un peso molecolare di 307 kDa che è in grado di attraver-

sare la placenta^(47,48). Nell'embrione, il recettore S1P è coinvolto nell'organogenesi dei vasi sanguigni e del cuore. Non sorprendentemente, negli studi sugli animali, fingolimod è stato associato ad embriotossicità e teratogenicità^(47,48) come il difetto del setto ventricolare e del dotto di Botallo. Questi effetti teratogenici si sono verificati anche negli esseri umani. Anche se fingolimod può influenzare la funzione epatica, non sembra interferire con la farmacocinetica dei contraccettivi orali o la loro efficacia contraccettiva⁽⁴⁹⁾.

Uno studio⁽⁵⁰⁾ ha riportato 5 casi (7,6%) di sviluppo fetale anormale in 66 gravidanze esposte a fingolimod. In tutti e cinque i casi, l'esposizione fetale al farmaco è avvenuta nel I trimestre di gravidanza. Più recentemente, i risultati di un Registro dell'esposizione a fingolimod (1.246 gravidanze), che comprendeva tre diversi *database*, hanno mostrato che la prevalenza di gravi malformazioni congenite o aborti spontanei non era più alta tra le donne incinte esposte a fingolimod rispetto alla popolazione generale e alle donne affette da SM ma non esposte⁽⁵¹⁾. In particolare, la prevalenza delle malformazioni cardiache osservate non era significativamente diversa da quella della popolazione generale. Inoltre, la percentuale di aborto spontaneo era in linea con quella della popolazione SM generale e non esposta e non è stato identificato alcun modello specifico di difetti alla nascita. Indipendentemente da questi dati, fingolimod è collo-

cato in categoria 2 da EMA e quindi dovrebbe essere evitato durante la gravidanza. Ciò è stato confermato anche dopo la revisione dei dati *post-marketing* e dei diversi Registri che hanno dimostrato che l'esposizione a fingolimod in gravidanza comporta un duplice aumento del rischio di malformazioni congenite (malattie cardiache congenite, come difetti atriali e del setto ventricolare, tetralogia di Fallot, anomalie renali e anomalie muscolo-scheletriche) rispetto al tasso osservato del 2-3% nella popolazione generale. Di conseguenza, l'EMA ha aggiornato la classificazione di fingolimod⁽⁵²⁾.

Si raccomanda, quindi, di interrompere fingolimod almeno 2 mesi prima del concepimento, utilizzando misure contraccettive efficaci e di monitorare attentamente la paziente^(50,51,53). In caso di gravidanza non pianificata, il fingolimod deve essere interrotto immediatamente e poiché si tratta di gravidanze ad alto rischio, si raccomanda lo *screening* del feto.

La gravidanza non protegge dalle ricadute a seguito della cessazione del fingolimod e alcune donne sperimentano gravi recidive da *rebound* dopo la sospensione del farmaco durante la gravidanza^(53,54). Per ridurre questo rischio di ricaduta durante il *wash-out*, i pazienti potrebbero subire uno *shift* terapeutico a IFN β o natalizumab prima della gravidanza. Il trattamento con natalizumab non deve essere avviato prima che si sia verificata una significativa ricostituzione dei linfociti, che gene-

ralmente avviene tra 6 e 8 settimane dalla cessazione del fingolimod.

Il fingolimod può essere ritrovato nel latte materno umano e, di conseguenza, il trattamento non deve essere ripreso se la madre intende allattare al seno. Non ci sono dati sulla ridotta fertilità paterna negli uomini esposti a fingolimod.

Fingolimod, pertanto, dovrebbe essere evitato durante la gravidanza e l'allattamento. Si raccomanda una contraccezione effettiva durante la terapia con fingolimod e un periodo di *wash-out* di 2 mesi prima di concepire. Nelle donne con malattia altamente attiva può essere considerato prima del concepimento, una volta che si è verificata la ricostituzione linfocitaria, lo *shift* a natalizumab.

Siponimod

Siponimod è un modulatore selettivo del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P), per i recettori S1P1 e S1P5. Il farmaco è stato recentemente approvato da EMA per il trattamento dei pazienti adulti affetti da SM-SP con malattia attiva e quindi probabilmente prescritto ad una paziente non più fertile. Ha un peso molecolare di 516 Da e un'emivita di circa 30 h, ed è controindicato nei pazienti con genotipo CYP2C9143. Il trasferimento placentare di siponimod e metaboliti è stato dimostrato negli studi sugli animali. Il farmaco rivela una tossicità riproduttiva negli studi sugli animali paragonabile a quella del fingolimod.

Ad oggi non sono disponibili dati clinici sull'esito della gravidanza e dell'allattamento al seno in donne trattate con siponimod. Le donne potenzialmente fertili dovrebbero usare contraccettivi efficaci durante e dopo la sospensione del farmaco. Pertanto, le donne che ricevono siponimod dovrebbero evitare la gravidanza e l'allattamento. Si raccomanda una contraccezione efficace durante il trattamento con siponimod.

Cladribina

Cladribina è un nucleoside purinico che è stato recentemente approvato dalla FDA per la SM-RR e SM-SP attiva e da EMA per la SM-RR altamente attiva^(56,57). Il farmaco è un esempio di terapia orale di ricostituzione immunitaria pulsata. È una piccola molecola con un peso molecolare di 285 Da che attraversa la placenta. Poiché la sua modalità di azione si basa sull'impatto tossico del suo metabolita principale, 2-clorodeossadenosina trifosfato (Cd-ATP) sulle cellule con conseguente apoptosi, può portare effetti negativi sulla gametogenesi e l'embriogenesi.

Sulla base di questo, cladribina è classificata come categoria D (FDA) /categoria 2 (EMA).

Non ci sono dati sulle gravidanze esposte a cladribina o sull'allattamento al seno nella SM, ma sono state segnalate gravidanze esposte a cladribina nella leucemia a cellule capellute andate a buon fine^(58,59).

Si raccomanda vivamente di evitare

di concepire durante il trattamento con cladribina e rispettare almeno un periodo di 6 mesi dopo ogni *pulse* di farmaco prima di considerare il concepimento. Inoltre, sia un metodo contraccettivo ormonale che un metodo contraccettivo a barriera devono essere considerati per almeno 4 settimane dopo l'ultima dose in ogni anno di trattamento⁽⁶⁰⁾.

Tenuto conto del suo meccanismo d'azione, gli effetti negativi sulla gametogenesi sono molto probabili. Pertanto, la paternità durante la cladribina deve essere ritardata fino ad almeno 6 mesi dopo l'ultima dose.

Le donne che ricevono cladribina dovrebbero evitare la gravidanza e l'allattamento. Si raccomanda una contraccezione effettiva durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose. Allo stesso modo, la paternità durante l'esposizione al farmaco deve essere ritardata fino ad almeno 6 mesi dopo l'ultima dose.

TERAPIE INFUSIVE

Natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab

Natalizumab

Natalizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante anti-integrina alfa4 beta1, una molecola espressa sulla superficie cellulare dei leucociti. Il farmaco si lega alla subunità alfa4 e previene l'adesione dell'integrina al suo recettore, impedendo la migrazione dei leucociti attraverso la barriera emato-encefalica e sopprimendo la risposta immunitaria mediata dai linfociti T, responsabi-

li della cascata infiammatoria nella sclerosi multipla. Natalizumab è una molecola molto grande con un peso molecolare di 150 kDa, che rende l'attraversamento della placenta durante le fasi iniziali della gravidanza praticamente impossibile. Tuttavia, dal II trimestre in poi il farmaco viene attivamente trasportato in placenta con conseguente raggiungimento del feto quando si verifica l'esposizione.

Studi sugli animali hanno rivelato che l'esposizione al natalizumab non ha provocato la teratogenicità, ma è stata associata ad un'aumentata incidenza di aborti^(61,62). Un'esposizione durante la gravidanza ha rivelato anomalie ematologiche nella prole dei primati, reversibili dopo l'eliminazione di natalizumab⁽⁶²⁾.

Il Registro dell'esposizione alla gravidanza di natalizumab ha rivelato che l'aborto spontaneo si è verificato nel 9% delle gravidanze e le principali anomalie congenite nel 5% delle gravidanze esposte a natalizumab⁽⁶³⁾. Complessivamente, sono stati segnalati difetti di nascita gravi o minori dell'8,3%, senza modelli specifici di malformazioni tali da suggerire un effetto farmacologico specifico.

I dati provenienti da un Registro tedesco hanno confermato che non vi è alcun aumento del rischio di anomalie congenite dopo l'esposizione a natalizumab durante il I trimestre di gravidanza rispetto ai controllati sani⁽⁶⁴⁾ o affetti da SM ma con esposizione a natalizumab⁽⁶⁵⁾.

Questi risultati sono stati confer-

mati anche in una popolazione italiana di 92 gravidanze esposte a natalizumab⁽⁶⁶⁾. Tuttavia, rispetto alle gravidanze esposte all'IFN, è stato rilevato per natalizumab un tasso di aborto spontaneo superiore al 13%. Anche se c'è ancora qualche controversia, l'EMA non valuta il rischio di malformazione per natalizumab elevato, né conferma malformazioni segnalate.

Dati gli effetti teratogenici nei modelli animali, natalizumab ha ottenuto una categoria 2 per EMA e C per FDA e dovrebbe pertanto essere utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio per il paziente giustifica il potenziale rischio per il feto.

La sospensione di natalizumab prima o durante la gravidanza può provocare una grave riattivazione della malattia o addirittura un *rebound* della malattia che di solito si verifica 12-16 settimane dopo l'interruzione del farmaco e che può portare a gravi disabilità neurologica per la madre⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾.

Infatti, la riattivazione della malattia (clinica e/o neuroradiologica) è stata segnalata nel 95,5% delle pazienti con SM che hanno interrotto il natalizumab a causa della gravidanza⁽⁷¹⁾, con incremento dell'EDSS in quasi un terzo di queste.

Quindi, la sospensione di natalizumab durante la gravidanza potrebbe non essere un'opzione e i potenziali rischi e benefici della sospensione rispetto al mantenimento del natalizumab dovrebbero essere discussi a fondo con la paziente all'inizio

del trattamento e prima del concepimento.

Nel tentativo di prevenire il *rebound* di malattia, la somministrazione a intervalli dilazionati (ogni 6-8 settimane invece dell'intervallo standard di 4 settimane) si è dimostrata efficace e può essere consigliata durante tutta la gravidanza per ridurre l'esposizione a natalizumab^(72,73).

Il farmaco dovrebbe quindi essere interrotto nell'ultimo trimestre (al più tardi alla 32a-34a settimana) e riavviato poco dopo il parto. Sono state osservate anomalie ematologiche reversibili (trombocitopenia ed anemia emolitica) in oltre il 75% dei neonati al momento del parto da madri trattate con natalizumab durante la gravidanza, con solo pochi neonati che richiedono trasfusioni di sangue⁽⁷⁴⁾.

Generalmente, queste anomalie ematologiche tornano alla normalità entro 4 mesi dopo il parto, e si osservano comunque dopo l'esposizione durante il III trimestre⁽⁷⁵⁾.

Case reports di gravidanze a buon fine dopo esposizione a natalizumab nel III trimestre di gravidanza indicano che le anomalie ematologiche osservate nel neonato in questa evenienza non sono assolute e comunque autolimitanti⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾.

Il monitoraggio della RM di *routine* per la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) nelle donne JCV positive dovrebbe essere continuato durante la gravidanza.

Natalizumab è stato rilevato nel siero del neonato e nei campioni di latte materno; il farmaco legato alle

cellule era misurabile sia nella madre che nel bambino con livelli significativi più alti nei bambini ^(79,80). Se le donne decidono di allattare al seno in corso di terapia con natalizumab, i neonati devono essere monitorati per anomalie ematologiche. Non ci sono prove che natalizumab riduca la fertilità nell'uomo.

Da considerare pertanto le seguenti strategie: l'approccio più conservativo è quello di interrompere natalizumab prima del concepimento e mantenere una contraccezione efficace per 2-3 mesi aggiuntivi dopo la sospensione del farmaco.

Tuttavia, poiché la maggior parte delle donne trattate con natalizumab è suscettibile di avere un'elevata attività di malattia e considerando il potenziale rischio di gravi ricadute o addirittura di *rebound* da sospensione, sembra ragionevole continuare natalizumab per tutta la gravidanza (approccio attivo) con intervalli di infusione prolungati di 6-8 settimane e interrompere il farmaco nell'ultimo trimestre (32a-34a settimana).

Il neonato deve essere sottoposto a *screening* per eventuali anomalie ematologiche. I neonati devono essere monitorati per le anomalie ematologiche durante l'allattamento al seno.

Alemtuzumab

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante che si lega al recettore CD52, espresso sulla superficie dei linfociti T e B e delle cellule *natural killer*.

Il farmaco ha un peso molecolare di 150 kDa. Ha un'emivita relativamente breve di 4-5 giorni ed è completamente eliminato dopo 30 giorni ⁽⁸¹⁾. Alemtuzumab è elencato come categoria di gravidanza C (FDA) /categoria 1 (EMA).

Studi sugli animali trattati hanno dimostrato un aumento nell'incidenza di aborto spontaneo e linfocitopenia fetale ⁽⁸¹⁾.

Diversamente dagli altri anticorpi monoclonali, alemtuzumab non attraversa la barriera placentare nel I trimestre di gravidanza.

Pertanto, almeno in teoria, il concepimento che si verifica durante l'uso di alemtuzumab non dovrebbe sollevare alcuna preoccupazione particolare per quanto riguarda la teratogenicità, e non dovrebbero essere necessarie raccomandazioni particolari per il *wash-out*. Tuttavia dalla 20a settimana il feto sarà sottoposto agli effetti dell'anticorpo monoclonale.

In uno studio che ha seguito 248 gravidanze in donne trattate con alemtuzumab, non sono state dimostrate anomalie congenite o difetti alla nascita e il tasso di aborto spontaneo era paragonabile a quello osservato nei pazienti affetti da SM altrimenti trattata e nella popolazione generale ⁽⁸¹⁾.

Nonostante questo, le donne fertili dovrebbero utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con alemtuzumab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima infusione (poiché la maggior parte delle gravidanze si è verificata almeno

4 mesi dopo l'ultima infusione negli studi clinici). È obbligatorio eseguire un test di gravidanza prima dell'inizio di ogni ciclo di alemtuzumab. Il potenziale rischio di sviluppare malattie autoimmuni secondarie, ad esempio malattie autoimmuni della tiroide, potrebbe favorire il rischio di aborti spontanei, ritardo di crescita intrauterino, preeclampsia, nati pretermine (ipertiroidismo), sviluppo mentale limitato del bambino (ipotiroidismo) o infertilità.

Inoltre, si è osservata nel neonato malattia di Graves transitoria ⁽⁸¹⁾.

Di conseguenza, in caso di nota malattia tiroidea autoimmune il dosaggio degli ormoni tiroidei dovrebbe essere fatto mensilmente durante la gravidanza.

In caso di malattia materna della tiroide, pertanto, il bambino deve essere ugualmente testato. Ci sono dati limitati oltre il I trimestre di gravidanza. Come per la maggior parte degli anticorpi monoclonali, alemtuzumab passa nel latte materno dove viene degradato e al momento l'allattamento al seno non è raccomandato ⁽⁸¹⁾. Non ci sono dati di sicurezza clinica adeguati sull'effetto di alemtuzumab sulla fertilità nel maschio.

Le donne che ricevono alemtuzumab dovrebbero pertanto evitare la gravidanza. Si raccomanda una contraccezione effettiva durante il trattamento e fino a 4 mesi dopo ogni ciclo di trattamento. L'allattamento non è raccomandato per almeno 4 mesi dopo l'ultima infusione di ogni ciclo di trattamento.

Ocrelizumab

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante diretto contro CD20 espresso sulla maggior parte dei linfociti B. Il farmaco è stato approvato nella SM-RR attiva e nelle principali forme progressive⁽⁸²⁾. Ocrelizumab ha un peso molecolare di circa 145 kDa ed è in grado di attraversare la placenta dopo il I trimestre. L'emivita è di 26 giorni⁽⁸³⁾.

Nei primati, la somministrazione di ocrelizumab durante l'organogenesi fetale non ha dimostrato teratogenicità e non ha avuto alcun effetto sull'incidenza di aborto o mortalità neonatale. Tuttavia, ocrelizumab era associato all'abbattimento delle cellule B periferiche e all'immunosoppressione, sia nella madre che nella prole. La ricostituzione delle cellule B è avvenuta entro 6 mesi dalla nascita⁽⁸⁴⁾.

I dati di 267 gravidanze in donne trattate con ocrelizumab non suggeriscono un aumento del rischio di eventi avversi⁽⁸⁴⁾.

Tuttavia, le donne fertili dovrebbero usare contraccezione efficace mentre ricevono il farmaco per almeno 6 mesi (raccomandazione FDA) e fino a 12 mesi (raccomandazione EMA) dopo l'ultima infusione di ocrelizumab^(85,86). Se le infusioni di ocrelizumab dovessero essere utilizzate durante la gravidanza, i linfociti B del neonato devono essere controllati nel sangue del cordone ombelicale e le vaccinazioni pianificate di conseguenza.

I neonati depleti non dovrebbero

essere vaccinati fino a quando non si è verificata la ricostituzione della popolazione linfocitaria B (di solito dopo 6-10 mesi).

Basse concentrazioni di ocrelizumab sono state rilevate nel latte materno, ma nonostante questo l'allattamento al seno non è raccomandato⁽⁸²⁾. Non ci sono dati di sicurezza clinica adeguati sull'effetto di ocrelizumab sulla fertilità nel maschio.

Ocrelizumab pertanto dovrebbe essere evitato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il potenziale rischio per il feto.

Le donne dovrebbero essere avvertite di ritardare il concepimento almeno 6 mesi dall'ultima infusione. L'allattamento non è raccomandato per almeno 6 mesi dopo l'ultima infusione. La conta dei linfociti B deve essere monitorata nel neonato e le vaccinazioni ritardate fino alla ricostituzione delle cellule B.

Trattamento sintomatico durante e dopo la gravidanza

Oltre ai sintomi della SM, le donne con SM incinte e in allattamento possono essere affette da altre condizioni come infezioni delle vie urinarie, incontinenza, depressione, affaticamento, spasticità, che possono tutti peggiorare durante e dopo la gravidanza. La gestione di queste patologie include l'uso di farmaci orali, molti di questi a basso peso molecolare e quindi a facile passaggio transplacentare. Fatta eccezione per alcuni antidepressivi, i dati

di sicurezza di questi farmaci sono molto scarsi. I dati clinici sull'uso di antidepressivi da parte di donne in gravidanza e madri che allattano hanno rivelato che questi farmaci non sono essenzialmente teratogenici^(87,88). La sertralina è stata ben studiata durante la gravidanza con più di 10.000 gravidanze esposte a questo farmaco durante il I trimestre: ha un profilo farmacocinetico lineare con un'emivita di 24-26 h. Viene generalmente utilizzata per il trattamento della depressione durante l'allattamento⁽⁸⁹⁾.

Farmaci utilizzati nella gestione della fatica (amantadina, modafinil) (categoria di gravidanza FDA: C) e incontinenza urinaria da vescica iperattiva quali l'ossibutinina (categoria di gravidanza FDA: B) non sono raccomandati durante la gravidanza e l'allattamento, e devono essere utilizzati solo se il potenziale beneficio per la paziente supera il rischio per la paziente e il feto.

Sono disponibili dati limitati sulla fampridina, sintomatico per la fatica. Il farmaco non è quindi raccomandato per le donne che intendono rimanere incinte o allattare al seno.

Allo stesso modo, tizanidina e baclofene per il controllo della spasticità non devono essere prescritti in qualsiasi momento durante il concepimento o la gravidanza. Non vi è tuttavia alcuna controindicazione per l'allattamento al seno per baclofene orale o intratecale, in quanto il farmaco viene rilevato solo in piccole quantità nel latte materno^(90,91).

L'uso di natalizumab durante la gravidanza può causare la riattivazione dell'infezione da herpes. Fortunatamente, ci sono prove da grandi Registri di gravidanza che aciclovir orale e valaciclovir sono sicuri durante la gravidanza^(92,93).

Uno studio retrospettivo tedesco ha rivelato che meno del 2% dei pazienti affetti da SM ha crisi o equivalenti epilettici, il 77% dei quali focale⁽⁹⁴⁾. Non esistono linee guida specifiche per l'uso di farmaci antiepilettici nella SM, in particolare durante la gravidanza, ma le raccomandazioni generali consigliano farmaci come carbamazepina, oxcarbamazepina, lamotrigina o levetiracetam come prima scelta⁽⁹⁴⁾.

Per quanto riguarda le infezioni nella donna in gravidanza con SM - più comunemente infezioni del tratto urinario - la nitrofurantoina orale è considerata la prima scelta nella batteriuria asintomatica e nella cistite acuta, seguita da amoxicillina e ceftazidima.

La terapia antibiotica parenterale, successiva a uricoltura con antibiogramma, può essere necessaria nelle donne con pielonefrite^(95,96).

In sintesi, è buona norma sospendere qualsiasi farmaco sintomatico prima del concepimento o utilizzare la dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile, bilanciando rischi/benefici. Indirizzare le pazienti prima della gravidanza, con una discussione su ogni possibile necessità e selezione di terapia sintomatica, è fondamentale. Aciclovir e valaciclovir sono considerati sicu-

ri durante la gravidanza.

Nella pratica clinica, la DMT viene classificata in base al potenziale rischio associato alla gravidanza e al potenziale danno fetale; la prima categoria si riferisce a DMTs che possono essere continuate fino a quando la gravidanza è confermata e include INF, GA e natalizumab. Una volta confermata la gravidanza, è necessario prendere una decisione in senso di prosecuzione o interruzione del trattamento, tenendo conto del beneficio per la madre e del rischio potenziale per il feto. La seconda categoria si riferisce a DMTs che dovrebbero essere interrotte prima di tentare di concepire e per le quali è altamente raccomandata una contraccezione effettiva durante il periodo di *wash-out*.

Questi farmaci sono teriflunomide, dimetilfumarato, fingolimod, cladribina, siponimod, alemtuzumab e ocrelizumab. In caso di gravidanza involontaria, questi farmaci devono essere immediatamente interrotti.

Il passaggio a DMTs più sicure (INF, GA e natalizumab) va valutato per ogni singola paziente.

Nelle donne ad alto rischio di ricaduta o in quelle con SM altamente attiva, la continuazione di natalizumab durante la gravidanza è probabilmente l'opzione migliore attualmente disponibile.

L'allattamento esclusivo per i primi 2 mesi dopo il parto può essere associato in modo indipendente alla diminuzione del tasso di ricaduta *post-partum*.

La seconda categoria di DMTs do-

vrebbe essere evitata durante l'allattamento al seno. In caso di elevata attività di malattia e di quelle donne che preferiscono non allattare al seno, si dovrebbe prendere in considerazione la reintroduzione precoce (7-10 giorni dopo il parto) della DMT.

Il processo decisionale di intraprendere la gravidanza in una donna con SM è un processo condiviso tra paziente e medico, e l'approccio per quanto riguarda la maggior parte dei problemi pre-, peri- e *post-partum* deve essere individualizzato per ogni paziente.

Risulta fondamentale, pertanto, una pianificazione responsabile e una gestione personalizzata a cui si vanno ad aggiungere delle semplici prescrizioni per tutte le pazienti con SM che approcciano una gravidanza. Fra queste, le principali sono:

- assumere vitamina D al dosaggio medio di 1.000-2.000 UI/die (da raccomandazione dell'*American College of Obstetricians and Gynaecologists*);
- assumere acido folico al dosaggio di 0,4-1,0 g/die durante la fase preconcezionale e tutta la fase preconcezionale fino al I trimestre di gravidanza;
- monitorare ed eventualmente correggere stati anemici;
- mantenere adeguati tempi di sonno e attuare *counselling* dietetico che preveda supplementazione di omega-3 e acido docosaesanoico;
- interrompere l'abitudine al fumo, possibilmente correlata a progressione di malattia.

Gravidanza e andamento di malattia

Merita menzione ancora oggi lo studio PRIMs (*PR*egancy *I*n *M*ultiple *S*clerosis)⁽⁹⁷⁾, che tuttavia deve essere letto alla luce del *tool* terapeutico non disponibile al momento della stesura.

Vediamone i punti salienti. Lo studio PRIMs ha dimostrato come la gravidanza sia effettivamente in grado di modificare il decorso di malattia riducendo il tasso annualizzato di ricadute (ARR, *annualized relapse rate*) rispetto a quello dell'anno precedente il concepimento. 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).

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)⁽⁹⁸⁾.

I risultati dello studio PRIMs sono stati successivamente confermati da diversi altri Autori che hanno individuato un tasso di ricadute *post-partum* inferiore rispetto a quello osservato dallo studio PRIMs. Spiegazione possibile è che la popolazione inclusa dagli studi successivi abbia evidentemente beneficiato dell'effetto di modulazione negativa di ricaduta *post-partum* da parte del-

la DMT precedentemente assunta.

Chi fra le pazienti affette può pianificare una gravidanza?

Il 33% circa delle pazienti affette da SM è a rischio di ricadute nel periodo *post-partum*. Un'elevata attività di malattia durante la gravidanza e nell'anno precedente, come un elevato punteggio all'EDSS prima della gestazione, aumentano il rischio di ricadute. Per tale ragione Siroos *et al.* raccomandano di attuare la programmazione di una gravidanza in pazienti che non abbiano avuto ricadute con disabilità nell'anno precedente e senza lesioni attive all'ultima RM⁽⁹⁹⁾.

Altri Autori hanno dimostrato, inoltre, che un alto tasso di ricadute nel periodo immediatamente antecedente e durante la gravidanza è associato ad un maggior rischio di ricidiva nel puerperio, per cui potrebbe essere indicato posticipare la gravidanza a quando la malattia sia più contenuta, evidentemente da una terapia di seconda linea con *wash-out* di sicurezza richiesto dal farmaco.

Interessante comunque segnalare che donne che intraprendono una gravidanza, all'inizio della malattia presentino un tasso di progressione della disabilità più basso. La gravidanza è quindi anche terapia, eccezion fatta per il puerperio, invece, a rischio di riaccensione.

Riportiamo di seguito le attuali indicazioni AIFA per operatori, che riassumo in maniera molto semplice quanto emerge dai dati di letteratura: "Nelle pazienti affette da sclerosi multipla in trattamento

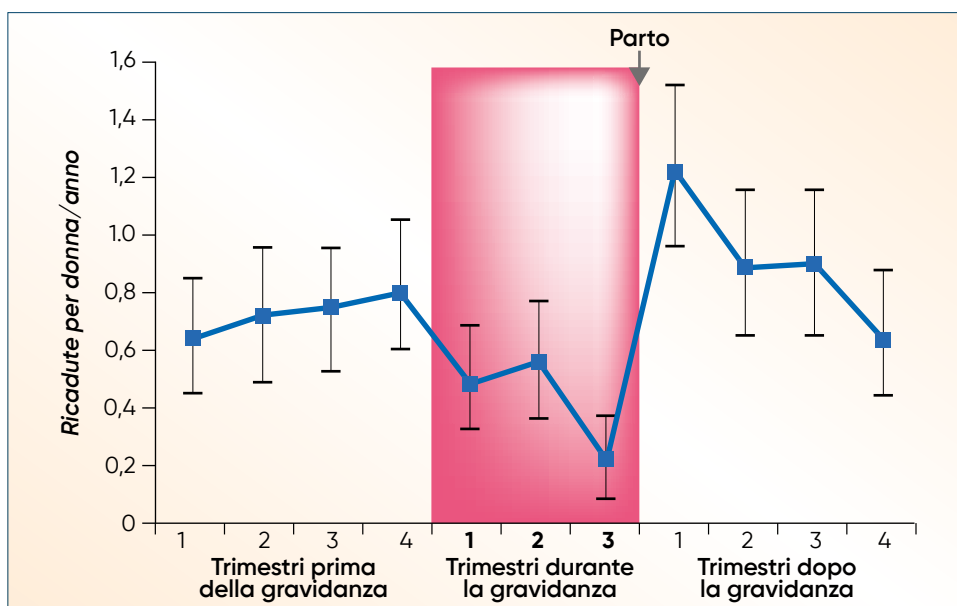


Figura 1. Tasso annualizzato di ricadute prima durante e dopo la gravidanza.

farmacologico, è consigliabile una pianificazione della gravidanza, in modo da programmare la terapia. Attualmente la terapia per la sclerosi multipla non è risolutiva, ma è una terapia mirata a contenere gli episodi acuti, alla prevenzione delle ricadute e al miglioramento generale del quadro sintomatologico. In generale è consigliabile:

- prescrivere il farmaco più efficace per la paziente e con i minori rischi materno-fetali;
- somministrare i farmaci di cui si ha maggiore esperienza clinica (es. da più tempo in commercio) ed al più basso dosaggio efficace;
- se possibile, assumere il farmaco in monoterapia”.

Management della gravidanza oggi

Quest'ultimo anno ha estremamente facilitato la gestione della gravidanza, e dell'allattamento nelle pazienti in terapia con IFN β , GA e natalizumab. Gli altri farmaci, siano essi di prima linea come teriflunomide e dimetilfumarato, oppure più aggressivi quali alentuzumab, dimetilfumarato, ocrelizumab, cladribina, vanno interrotti con adeguato anticipo o, nel caso di farmaci *one-shot*, come cladribina, è necessaria una pianificazione a lungo termine della gravidanza. Pianificare la gravidanza conviene sempre, nel senso del pensarci prima per non vivere un rimpianto. Lo abbiamo detto: essere madri con SM oggi si può, perché essere madre è un bisogno condiviso dalla coppia e dai curanti.

C'è da dire che ormai tutti i Centri SM si avvalgono dell'*expertise* ginecologica e, per studiare la fertilità in funzione delle terapie e, per intervenire sulla protezione del gamete quando approcci terapeutici invasivi, ma salvavita, sono mandatori.

E quindi la criopreservazione degli ovociti e degli spermatozoi è la prima mossa all'avvio del trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche. Terapia estrema, ambiziosa: pazienti con andamento maligno di malattia vengono “spenti” per riappropriarsi poi di una vita completa che può contemplare, certamente, anche la maternità.

Non vogliamo riferirci agli stati di necessità, ma alla normalità e alle sue perturbazioni. Per questo è importante approcciare i pazienti sin dall'inizio, come abbiamo detto, in maniera multidisciplinare.

Fertilità e sclerosi multipla

Vediamo i numeri che impattano sulla fertilità nella popolazione generale affetta da SM. Le disfunzioni sessuali vanno ad interessare dal 30 al 70% dei pazienti, sia come diretta conseguenza della SM, sia come secondarie a problemi emozionali legati alla malattia.

Per la donna vengono riportate: riduzione della libido (36-86% dei casi), difficoltà a raggiungere l'orgasmo (28-58%), riduzione di sensibilità nella regione genitale (43-62%) e secchezza vaginale con conseguente dispaurenia (8-40%)

Per l'uomo: riduzione della libido

(37-86%), disfunzione erettile (34-80%) da saltuaria ed incostante ad intensa e persistente, riduzione di sensibilità (21-72%), disfunzione eiaculatoria (34-61%) e difficoltà a raggiungere l'orgasmo (29-64%).

Da segnalare l'impatto sulla fertilità maschile, ma anche femminile, segnalata per natalizumab almeno per quel che concerne evidenze su animali, non del tutto confermate nell'uomo. La ciclofosfamide, terapia di induzione per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, provoca amenorrea e azoospermia transitorie solo nei giovani pazienti. Nessun dato significativo è correlato ad altre DMTs^(100,101).

In pazienti affette da SM sono state inoltre riportate anomalie nei livelli endogeni di ormoni sessuali e gonadotropine, che risultano associati a riduzione della fertilità. Un aspetto della fertilità è la riserva ovarica. L'ormone anti-mülleriano (AMH) è un ormone peptidico considerato un *marker* di riserva ovarica non correlato al ciclo mestruale. In uno studio condotto da Thöne *et al.* è stato dimostrato che i livelli di AMH erano più bassi nelle giovani donne affette da SM-RR rispetto ai controlli. Se una donna con SM ha ridotta fertilità, sicuramente deve essere indagata la causa autoimmune. Una considerazione è che l'autoimmunità con i suoi processi patologici associati possa portare all'infertilità⁽¹⁰²⁾.

L'oligomenorrea può essere peraltro frequente nelle donne affette da SM, quindi è molto probabile la necessi-

tà di un trattamento ormonale che faciliti l'ovulazione.

Le donne affette da SM possono essere infertili per varie cause (endometriosi grave, danno tubarico, infertilità inspiegata) e necessitare quindi di tecniche di fecondazione assistita. Sommarariamente, il protocollo per la procreazione medicalmente assistita (PMA) prevede soppressione del rilascio di gonadotropine endogene, induzione della crescita follicolare e superovulazione, monitoraggio follicolare ecografico e, attraverso dosaggi seriati di estrogeni, *pick-up* ovocitario attraverso puntura transvaginale, fecondazione *in vitro* degli ovociti ed *embryo-transfer* intrauterino.

Durante i cicli di PMA, i livelli di estrogeni circolanti raggiungono picchi 10 volte i valori normali. Ad oggi non vi sono evidenze che livelli elevati di estrogeni possano determinare eventi avversi sulla prognosi della SM. La complicanza più frequente della PMA è l'iperstimolazione ovarica, nel 3% dei casi, e la gravidanza gemellare. Abbiamo già anticipato della necessità, in casi di SM ad elevata attività, di terapie citotossiche sulle ovaie e come in questi casi si debba ricorrere alla criopreservazione degli ovociti, del tessuto ovarico o, più raramente, degli embrioni. In questi casi, dopo l'induzione dell'ovulazione, viene eseguito il *pick-up* ovocitario transvaginale ecoguidato e gli ovociti vengono congelati e conservati per anni.

Qualora la paziente avesse desideri di prole ma fosse affetta da insufficien-

za ovarica precoce (POF, *premature ovarian failure*) iatrogena, gli ovociti precedentemente congelati possono essere utilizzati mediante tecniche di PMA, per ottenere gli embrioni, poi trasferiti in utero. Attualmente si riporta che la possibilità di ottenere una gravidanza con ovociti criopreservati sia del 20% per ogni trasferimento di embrione, tasso ridotto rispetto a gravidanza da PMA senza criopreservazione. Questo ha fatto sì che sia attualmente preferita la criopreservazione di tessuto ovarico con successivo reimpianto del tessuto nella fossetta ovarica, con fisiologica possibilità di gravidanza con rapporto spontaneo oppure con metodiche di PMA ⁽¹⁰³⁾.

Quando procreare?

Abbiamo già focalizzato più punti: la condivisione della diagnosi, lo studio della fertilità, la scelta della terapia, le possibili riaccensioni di malattia *post-partum*; quindi qual è il tempo migliore per affrontare la gravidanza? È evidentemente il raggiungimento del NEDA (*No Evidence of Disease Activity*) sulla base della clinica e del *neuroimaging*. L'ideale sarebbe, in una neodiagnosi di SM con avvio di DMT, attendere 1-2 anni per osservare l'evoluzione della malattia.

Complicanze materne e feto-neonatali

Secondo la maggior parte degli studi disponibili, nelle donne con SM non aumenterebbe il rischio di complicanze della gravidanza, né complicazioni materne, né feto-ne-

onatali. In particolare, uno studio che ha comparato 432 gravidanze in 321 pazienti affette da SM vs controlli sani non ha evidenziato alcuna differenza in termini di peso alla nascita, durata della gravidanza, durata del travaglio, punteggio APGAR a 5 minuti ⁽¹⁰⁴⁾. Dahl *et al.* hanno invece evidenziato i possibili effetti della SM su 649 neonati, riscontrando una maggior frequenza di neonati piccoli per età gestazionale ⁽¹⁰⁵⁾.

Kelly *et al.*, in un'ampio studio che ha confrontato l'esito della gravidanza in 10.055 donne con SM, non hanno rilevato alcuna differenza per quanto riguarda le principali complicanze ostetriche e neonatali rispetto alla popolazione generale, tranne una maggiore prevalenza di ritardo di crescita intrauterino ⁽¹⁰⁶⁾. Tuttavia, nell'unica *review* sistematica e metanalisi riguardante SM e gravidanza, in cui sono stati inclusi 22 lavori ed analizzate 13.144 gravidanze in donne con SM, non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di complicanze ostetriche e neonatali tra i soggetti esaminati e la popolazione generale ⁽¹⁰⁶⁾.

La ricaduta di malattia durante la gravidanza, soprattutto se importante, può essere considerata una complicanza. Viene generalmente trattata con bolo steroideo ad alto dosaggio. L'utilizzo del cortisone in gravidanza è sostanzialmente sicuro e non sembra essere associato ad un alterato sviluppo fetale ⁽¹⁰⁸⁾.

Gli steroidi tuttavia passano la barriera placentare e sono associati ad un possibile aumento di palatoschisi e di

aborto, se utilizzati nel I trimestre, e di soppressione adreno-fetale, leucocitosi neonatale transitoria (desametasone), immunosoppressione fetale (metilprednisolone) e rottura prematura delle membrane nel III trimestre di gravidanza^(109,110).

Travaglio e parto

Nelle donne con SM potrebbe essere più difficile percepire i primi segnali di un travaglio imminente in caso di danno midollare. Queste pazienti verranno istruite su tecniche di palpazione dell'utero o verranno monitorate a domicilio con il tocografo. Il travaglio avverrà invece normalmente, essendo l'utero un muscolo involontario. Soltanto per la spinta finale, che necessita dell'ausilio della muscolatura volontaria, potrebbe essere necessaria la ventosa o l'aiuto manuale ostetrico.

Il tasso di tagli cesari, compreso fra il 9,6 e il 41,1% è aumentato nelle pazienti con SM, variabile comunque in base a influenze culturali, geografiche e regionali. A tal proposito il gruppo di Ghezzi ha dimostrato come il taglio cesareo non sia associato ad un maggior rischio di ricadute nel *post-partum*⁽¹¹¹⁾.

Post-partum e allattamento

Abbiamo già ideato per ogni farmaco la fattibilità e con lo studio PRIMIS la fragilità di questo periodo. Ricordiamo che i principali fattori di rischio di riacutizzazione di malattia sono stati identificati nel RR dell'anno precedente la gravidanza, il RR

durante la gravidanza e l'EDSS ≥ 2 durante il concepimento. Certamente la possibilità di potere mantenere la terapia immunomodulante durante l'intero periodo di gestazione e nel *post-partum* porterà sicuramente ad una riduzione, se non normalizzazione, di questi recenti dati.

È più delicata la gestione, invece, quando si deve riavviare una seconda linea. Nel caso di ricaduta trattata con steroide c'è da sapere che il neonato riceve con il latte materno l'1,45% della dose materna, significativamente minore se l'allattamento avviene a 4 ore dalla somministrazione ev.⁽¹⁰⁹⁾. L'allattamento esclusivo comporta comunque una prolungata amenorrea con soppressione ovarica, alti livelli di prolattina e bassi livelli di ormone luteinizzante non pulsatile biologicamente associato ad una riduzione dell'attività biologica di malattia, non chiaramente sovrapponibile all'avvio della DMT. In un recente lavoro tratto dal Registro tedesco sono state seguite pazienti che durante l'allattamento hanno ricevuto natalizumab e ocrelizumab. Il *follow-up* è stato telefonico. Si è osservato, ad un anno dal parto, che i neonati erano leggermente sottopeso e erano stati ospedalizzati più volte durante il primo anno di vita⁽¹¹²⁾.

Conclusioni

Pur con le necessarie attenzioni e cautele, possiamo certamente concludere che le gravidanze nelle pazienti affette da SM sono gravidanze normali. Il *planning* è importante

ma certamente in caso di eventi eccezionali, come quanto accaduto in questi mesi di emergenza sanitaria, ci conforta la seguente asserzione: la gravidanza della donna con SM è tanto più normale quanto più ci si allontana dalla malattia. Se il fattore distraente è, come oggi, un virus che ti confina in casa a progettare il futuro, ecco che la gravidanza arriva, come forse non sarebbe stato possibile realizzarla in maniera "pianificata".

Nascerà sicuramente un Registro delle gravidanze in era Covid-19 che ci lascerà stupiti, ne sono certa. Molte pazienti hanno discontinuato il trattamento e lo *smart working*, realizzabile ad intervalli che rendono la fatica meno impattante, ne ha migliorato la qualità della vita. Ecco che se l'autonomia migliora, migliora il tono dell'umore, l'autostima, il desiderio di essere donna a 360°, e quindi il desiderio di essere madri. Questo vissuto lo percepisco quotidianamente, quando richiamo le pazienti per riprendere le visite in ambulatorio. Quante di loro mi dicono di poter posticipare perché va tutto bene, gli esami sono a posto, non c'è stata alcuna ricaduta. È un NEDA a metà che non ho mai osservato prima. Certamente manca la RMN che ci racconta l'evoluzione biologica. Ma io queste pazienti le conosco, ho ben chiaro il loro *relapse rate* che mi ha portato alla scelta di *escalating therapy*, non efficace fino a che non è arrivato il coronavirus, che sembra avere fermato tutto. Perché queste donne a casa, riposare

stanno meglio e non richiedono la sorveglianza clinica di sempre?

A conferma di questo ciò, quanto sta succedendo attualmente con la “fase 3” post-Covid-19, in cui gran parte dei pazienti, con le adeguate precauzioni, potrebbe ritornare al lavoro di sempre. E quanti contatti nell’ultima settimana per chiedere di potere rimane ancora a casa, ma non per paura, perché a casa si sta bene.

Penso che il fattore eventualmente limitante la gravidanza nell’anno 2020, non sarà la malattia, bensì le risorse economiche della famiglia. Le nostre pazienti hanno avuto infatti il tempo ed il *setting* per ricostruirsi dentro, fortificarsi, riappropriarsi del loro ruolo di madri

e di mogli. Questa pandemia ha lasciato dietro di sé sofferenze, perdite, restrizioni, ma forse qualcosa ha fatto capire: che procreare è più semplice di quanto noi superspecialisti pensiamo di sapere, condizionando forse negativamente la naturale propensione alla procreazione. Di questo, i prossimi mesi racconteranno. Citiamo a conclusione tecnica un recente articolo di Langer-Gould che riporta gravidanze fisiologiche nelle pazienti in trattamento con IFN β e GA che non hanno riportato ricadute nel *post-partum* e hanno allattato naturalmente. Non altrettanto per le pazienti che hanno interrotto fingolimod o natalizumab, che hanno presentato ricadute durante la gestazione. L’Autore segnala, inoltre,

come l’esposizione accidentale nel I trimestre a fingolimod o teriflunomide possa causare danni al feto⁽¹¹³⁾. Bisognerebbe privilegiare, per quanto possibile, le terapie di prima linea che ci consentano un controllo biologico di malattia nel rispetto del legittimo desiderio di maternità, oggi come mai così percepito.

E a conferma di ciò, consigliamo la lettura del seguente articolo di Rieckman *et al*: *Adherence to Subcutaneous IFN β -1a in Multiple Sclerosis: Final Analysis of the Non-Interventional Study READOUTsmart Using the Dosing Log and Readout Function of RebiSmart®*. *Adv Ther*. 2019 Jan;36(1):175-186.

Eravamo nel 2019 e il Covid-19 non era ancora arrivato!

Bibliografia

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Midwives, Royal College of Paediatrics and Child Health, Public Health England and Health Protection Scotland. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 4: Published Saturday 21 March 2020.
2. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-15.
3. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Mar 17. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA.
4. Moro F, Buonsenso D, Moruzzi MC, et al. How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):593-8.
5. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(4):439-42.
6. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088-95.
7. Chen R, Zhang Y, Huang L, et al. Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. *Can J Anaesth*. 2020;67(6):655-63.
8. Chen S, Huang B, Luo DJ, et al. [Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):418-23.
9. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol*. 2020 Mar 6;10.1002/jmv.25749.
10. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020;12(2):194.
11. Mullins E, Evans D, Viner RM, et al. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):586-92.

SCLEROSI MULTIPLA E GENITORIALITÀ
pianificazione responsabile e gestione personalizzata della gravidanza

12. Fan C, Lei D, Fang C, et al. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 17;ciaa226.
13. Favre G, Pomar L, Qi X, et al. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6):652-3.
14. Schmid MB, Fontijn J, Ochsenbein-Köblle N, et al. COVID-19 in pregnant women. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):654.
15. Baud D, Giannoni E, Pomar L, et al. COVID-19 in Pregnant Women - Authors' Reply. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):654.
16. IASC - Inter-Agency Standing Committee. Scaling-Up Covid-19 Outbreak Readiness and Response Operations in Humanitarian Situations, Including Camps and Camp-Like Settings. 17 March 2020.
17. WHO (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2019(March).
18. CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease (COVID-19) and Breastfeeding. Available at: <https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/maternal-or-infant-illnesses/Covid-19-and-breastfeeding.html>
19. WHO. Q&A: Pregnancy, childbirth and COVID-19. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-on-Covid-19-pregnancy-and-childbirth>
20. RCOG. Coronavirus infection and pregnancy. Available at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/Covid-19-virus-infection-and-pregnancy/>
21. Società Italiana di Neonatologia. Allattamento e infezione da SARS-CoV-2-Indicazioni ad interim della Società Italiana di Neonatologia. Versione 2; 22 marzo 2020.
22. SYRIO, SISOGN. Emergenza COVID-19 e l'assistenza nel territorio in gravidanza, nel parto ed il puerperio. Position paper Numeo 1, 21 marzo 2020.
23. Rasmussen PV, Magyari 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.
24. Waysbort A, Giroux M, Mansat V, et al. Experimental study of transplacental passage of alpha interferon by two assay techniques. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(6):1232-7.
25. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler*. 2011;17(4):423-30.
26. Hellwig K, Geissbühler Y, Sabido Espin M, et al. Pregnancy and infant outcomes with interferon beta: data from the European interferon beta pregnancy registry and MS Preg study conducted in Finland and Sweden. *Neurology*. 2019;92(15 Supplement): S49.005
27. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(20):1794-802.
28. Lu E, Wang BW, Guimond C, et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology*. 2012;79(11):1130-5.
29. Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transfer of interferon beta-1a into human breastmilk. *Breastfeeding Med*. 2012;7(2):123-5.
30. Polman C, Barkhof F, Kappos L, et al; European Oral Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting MS Study Group. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Mult Scler*. 2003;9(4):342-8.
31. 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.
32. Cree BA. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(7):835-43.
33. Hellwig K, Beste C, Schimrigk S, Chan A. Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2(1):7-11.
34. Herbstreit S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: a prospective cohort study. *Mult Scler*. 2016;22(6):810-6.
35. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after glatiramer acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol*. 2012;12:124.
36. Hellwig K, Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011;258(3):502-3.
37. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol*. 2010;257(12):2020-3.
38. Fragoso YD. Glatiramer acetate to treat multiple sclerosis during pregnancy and lactation: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(12):1743-8.
39. Pecori C, Giannini M, Portaccio E, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol*. 2014;14:114.
40. Wiese MD, Rowland A, Polasek TM, et al. Pharmacokinetic evaluation of teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(8):1025-35.
41. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther*. 2014;3(2):133-8.
42. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler*. 2019 Apr 10;1352458519843055.
43. Andersen JB, Moberg JY, Spelman T, Magyari M. Pregnancy Outcomes in Men and Women Treated With Teriflunomide. A Population-Based Nationwide Danish Register Study. *Front Immunol*. 2018;9:2706.
44. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther*. 2015;4(2):93-104.
45. Everage NJ, Jones CC, Hellwig K, et al. Pregnancy outcomes from an international registry of patients treated with delayed-release dimethyl fumarate. *Neurology*. 2019; 92 (15 Supplement) P4.2-095;.
46. Vaughn C, Bushra A, Kolb C, et al. An update on the use of disease-modifying therapy in pregnant patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2018;32(2):161-78.
47. Gilenya, INN-fingolimod - European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_en.pdf.
48. GILENYA (fingolimod) - FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022527s008lbl.pdf.
49. Collins W, Francis G, Koren G, et al. Lack of interaction between fingolimod (FTY720) and oral contraceptives, and pregnancy experience in the clinical program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(Suppl 4): A609.
50. Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82(8):674-80.
51. Geissbühler Y, Vile J, Koren G, et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418804760.
52. European Medicine Agency. Updated restrictions for Gilenya: multiple sclerosis medicine not to be used in pregnancy; press release 26/07/2019. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-restrictions-gilenya-multiple-sclerosis-medicine-not-be-used-pregnancy>.

SCLEROSI MULTIPLA E GENITORIALITÀ

pianificazione responsabile e gestione personalizzata della gravidanza

53. Yoshii F, Moriya Y, Ohnuki T, et al. Neurological safety of fingolimod: an updated review. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2017;8(3): 233-43.
54. Meinel I, Havla J, Hohlfeld R, Kümpfel T. Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(7):991-4.
55. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Feliu-Rey E. Rebound of disease activity during pregnancy after withdrawal of fingolimod. *Eur J Neurol*. 2013;20(8):e109-10.
56. Mavenclad (cladribine) – FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022561s000bl.pdf.
57. Mavenclad, INN-cladribine - European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf.
58. Orlowski RZ. Successful pregnancy after cladribine therapy for hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(1):187-8.
59. Daver N, Nazha A, Kantarjian HM, et al. Treatment of Hairy Cell Leukemia during pregnancy: are purine analogues and rituximab viable therapeutic options. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(1):86-9.
60. Mavenclad 10 mg tablets - Summary of Product characteristics. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8435/smpc>.
61. Wehner NG, Shopp G, Osterburg I, et al. Post-natal development in cynomolgus monkeys following prenatal exposure to natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2009;86(2):144-56.
62. Wehner NG, Shopp G, Oneda S, Clarke J. Embryo/fetal development in cynomolgus monkeys exposed to natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2009;86(2):117-30.
63. Friend S, Richman S, Bloomgren G, et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):150.
64. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler*. 2011;17(8):958-63.
65. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler*. 2015;21(2):198-205.
66. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: fetal risks. *Neurology*. 2018;90(10): e823-e831.
67. 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.
68. Rigau V, Mania A, Bèfort P, et al. Lethal multiple sclerosis relapse after natalizumab withdrawal. *Neurology*. 2012;79(22):2214-6.
69. Hellwig K, Gold R. Immune reconstitution inflammatory syndrome after withdrawal of natalizumab? *Neurology*. 2011;76(15):1362-3.
70. 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.
71. Kleerekooper I, van Kempen ZLE, Leurs CE, et al. Disease activity following pregnancy-related discontinuation of natalizumab in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;5(1):e424.
72. Bompreszi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(5):227-31.
73. Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:113-6.
74. Ciron J, Hautecoeur P, Mathis S, Neau JP. Natalizumab throughout pregnancy: risk of low platelet count in the newborn at delivery. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(2):165-6.
75. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014;71(7):891-5.
76. Fagius J, Burman J. Normal outcome of pregnancy with ongoing treatment with natalizumab. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(6):e27-9.
77. Bayas A, Penzien J, Hellwig K. Accidental natalizumab administration to the third trimester of pregnancy in an adolescent patient with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(4):290-2.
78. Hoevenaren IA, de Vries LC, Rijnders RJ, Lotgering FK. Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases. *Acta Neurol Scand*. 2011;123(6):430-3.
79. Proschmann U, Thomas K, Thiel S, et al. Natalizumab during pregnancy and lactation. *Mult Scler*. 2018;24(12):1627-34.
80. Baker TE, Cooper SD, Kessler L, Hale TW. Transfer of natalizumab into breast milk in a mother with multiple sclerosis. *J Hum Lact*. 2015;31(2):233-6.
81. Lemtrada - European Medicines Agency - Europa EU. 2019 [cited 2019 Jun 28]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>.
82. Ocrevus, INN-ocrelizumab - European Medicines Agency. [cited 2019 Jun 25]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf.
83. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: a new B-cell therapy for relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis. *Ann Pharmacother*. 2018;52(5):473-83.
84. Oreja-Guevara C, Wray S, Buffels R, et al. Pregnancy outcomes in patients treated with ocrelizumab. *ECTRIMS Online Library*. 09/12/19; 279140; P780.
85. Ocrevus. European Medicines Agency. 2019. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>.
86. Ocrevus, INN-ocrelizumab. Available at: https://www.ocrevus.global/dam/pdf/ocrevus-epar-product-information_en.pdf.
87. Yonkers KA, Forray A, Smith MV. Maternal antidepressant use and pregnancy outcomes. *JAMA*. 2017;318(7):665-66.
88. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(4):436-43.
89. Orsolini L, Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30(1):4-20.
90. Tandon SS, Hoskins I, Azhar S. Intrathecal baclofen pump - a viable therapeutic option in pregnancy. *Obstet Med*. 2010;3(3):119-20.
91. Hara T, Nakajima M, Sugano H, et al. Pregnancy and breastfeeding during intrathecal baclofen therapy - a case study and review. *NMC Case Rep J*. 2018;5(3):65-8.
92. GSK Pregnancy Registries. Acyclovir and Valacyclovir Pregnancy Registries, 1997. Available at: <https://pregnancyregistrygsk.com/acyclovir.html>.
93. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA*. 2010;304(8):859-66.
94. Schorner A, Weissert R. Patients with epileptic seizures and multiple sclerosis in a multiple sclerosis center in Southern Germany Between 2003-2015. *Front Neurol*. 2019;10:613.
95. NICE Clinical guideline [CG137]. Epilepsies: diagnosis and management. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance>.
96. NICE guideline [NG109]. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/chapter/Recommendations>.
97. Confavreux C, Huchinson 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.
98. D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neu-*

SCLEROSI MULTIPLA E GENITORIALITÀ

pianificazione responsabile e gestione personalizzata della gravidanza

- rol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(1):38-41.
99. Siroos B, Harirchian MH. Multiple Sclerosis and Pregnancy; What a neurologist may be asked for? Iran J Neurol. 2014;13(2):57-63.
100. Cavalla P, Rovei V, Masera S, et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. Neurol Sci. 2006;27(4):231-9.
101. 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.
102. Thöne J, Kollar S, Noursome D, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2015;21(1):41-7.
103. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N Engl J Med. 2005;353(3):318-21.
104. 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.
105. Dahl J, Mihr KM, Daltveit AK, et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in women with multiple sclerosis. Neurology. 2005;65(12):1961-3.
106. Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. Neurology. 2009;73(22):1831-6.
107. 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.
108. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2007;66(12):1560-7.
109. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, et al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. J Pediatr. 1972;81(5):936-45.
110. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. Womens Health (Lond). 2010;6(3):431-40; quiz 441-2.
111. Pastò L, Portaccio E, Ghezzi A, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses the Italian cohort study. BMC Neurol. 2012;12:165.
112. Ciplea AI, Langer-Gould A, de Vries A, et al. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(4):e723.
113. Langer-Gould A. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. Continuum (Minneapolis). 2019;25(3):773-792.

Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl
Via G. Antonelli, 47
00197 Roma
e-mail: info@medimay.it

Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

