

Sclerosi multipla e allattamento

Erica Curti

Centro Sclerosi Multipla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Introduzione Gravidanza e SM

Il rapporto tra gravidanza e sclerosi multipla (SM) è oggetto di discussione da molto tempo in ambito medico e nei colloqui tra medico e paziente, annoverandosi tra le domande più frequenti che vengono poste al neurologo esperto di SM da parte delle donne affette e dai loro familiari. Nel corso degli anni, grazie alle conoscenze acquisite progressivamente nel tempo, si è assistito ad un notevole cambiamento nell'approccio a questa tematica da parte dei professionisti. In passato, infatti, una gravidanza veniva spesso sconsigliata alle donne affette da SM, soprattutto per il timore di ricadute *post-partum* con rischio di accumulo di disabilità. Infatti, nonostante i ben noti effetti benefici dell'assetto ormonale della gravidanza, in particolare durante il terzo trimestre, sul decorso della malattia, dopo il parto è possibile un incremento del rischio di ricadute, probabilmente legato alle brusche modificazioni ormonali caratteristiche di questa fase delicata

della vita della donna, in particolare nel primo trimestre, con progressivo ritorno ai livelli di attività di malattia pregravidica nei mesi successivi. Inoltre, è necessaria particolare attenzione per le pazienti in trattamento con farmaci sequestranti (natalizumab e fingolimod), nelle quali l'effetto protettivo della gravidanza spesso risulta insufficiente nel contrastare il rischio di riattivazione che può seguire l'interruzione di tali terapie, con rischio di ricadute anche altamente disabilitanti durante il periodo gestazionale e nel *post-partum* ⁽¹⁻⁴⁾.

Al giorno d'oggi, tuttavia, la possibilità di una gravidanza nelle donne con SM viene affrontata con maggior apertura da parte dei neurologi. Infatti, grazie anche alla disponibilità di terapie modificanti il decorso di malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) utilizzabili nei casi più attivi, nella maggior parte dei casi è possibile assecondare il desiderio di maternità delle pazienti, seppur con adeguata programmazione da parte del neurologo curante con presa in carico, se

possibile, multidisciplinare (neurologica, ginecologica, ostetrica, psicologica e riabilitativa). Infatti, in caso di necessità, abbiamo attualmente a disposizione sia farmaci utilizzabili nell'immediato *post-partum* o addirittura in gravidanza, sia terapie di induzione con efficacia prolungata nel tempo, in modo da consentire una ricerca di maternità in sicurezza dopo un adeguato intervallo di *wash-out*.

Allattamento e SM

Il rapporto tra SM e allattamento è un argomento meno noto rispetto a SM e gravidanza, per il quale vi sono ancora numerosi aspetti da chiarire, soprattutto per quanto riguarda gli effetti dell'allattamento sul decorso della malattia e sulla compatibilità dei farmaci delle DMTs, in ragione della potenziale escrezione di questi nel latte materno. L'allattamento al seno rappresenta per la donna un'esperienza unica di condivisione profonda tra madre e neonato, di cui ormai sono ben noti i potenziali effetti benefici sulla salute di entrambi.

Il latte materno, la cui composizione rimane ancora inimitabile a livello artificiale sia per la qualità sia per il dinamismo dei suoi componenti, nonché per la specificità per il singolo neonato, viene considerato come alimento di scelta per i bambini fino ad un anno di età. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda l'allattamento esclusivo al seno nei primi sei mesi di vita e la prosecuzione dell'allattamento in aggiunta ad alimenti complementari sino ai due anni di vita o anche più a lungo, se la madre e il/la bambino/a lo desiderano. Per allattamento esclusivo si intende un'alimentazione del neonato composta dal solo latte materno, con eventuale aggiunta di vitamine e farmaci⁽⁵⁾.

Diversi studi hanno mostrato svariati benefici a breve e a lungo termine per la salute del bambino associati all'assunzione del latte materno, in particolare con riduzione del rischio di malattie allergiche ed infettive, soprattutto a carico dell'apparato gastroenterico e respiratorio, mentre nel lungo termine vi sono dati che suggeriscono un possibile effetto protettivo contro il rischio di obesità e malattie cardiovascolari e una possibile correlazione con il quoziente intellettivo. Inoltre, sembra che vi sia una riduzione del rischio di malattie autoimmuni, probabilmente grazie ad un effetto protettivo contro le infezioni precoci e alla promozione di attività regolatoria a livello del sistema immunitario e del microbiota intestinale⁽³⁾.

Diversi studi riportano numerosi effetti positivi anche sulla salute della madre, in particolare nel breve termine a livello di miglioramento dello stato metabolico (omeostasi lipidica e glucidica) e nel lungo termine a livello di riduzione del rischio cardiovascolare e neoplastico, soprattutto nel

caso del carcinoma mammario. Esistono, inoltre, deboli evidenze di un possibile effetto protettivo contro lo sviluppo di SM^(3,6).

Allattamento e decorso della sclerosi multipla

L'impatto dell'allattamento sul decorso della SM è tuttora controverso. Alcuni studi hanno suggerito un possibile effetto protettivo dell'allattamento esclusivo al seno sul rischio di ricadute *post-partum*, potenzialmente dovuto a modificazioni ormonali quali la soppressione del rilascio pulsatile di GnRH e LH e gli elevati livelli di prolattina. Altri studi, tuttavia, non hanno confermato tale dato, sottolineando come il rischio di riattivazione nel *post-partum* fosse più chiaramente correlato con il livello di attività di malattia prima e durante la gravidanza ed evidenziando un possibile effetto protettivo dell'utilizzo precoce dei farmaci modificanti il decorso di malattia^(2-4,7). Questi risultati contrastanti possono essere in parte spiegati dalle differenze riscontrabili nei vari studi, sia in termini di popolazione che di metodi, tra cui una diversa quota di pazienti assunti DMTs e l'inclusione di casi di allattamento non esclusivo.

In particolare, i primi studi condotti diversi anni fa non avevano riscontrato un impatto significativo dell'allattamento sulle ricadute di malattia^(3,4). Nel 2009, uno studio preliminare condotto in California su una piccola casistica (32 pazienti) ha mostrato una riduzione del rischio di ricadute *post-partum* di circa il 20% correlato all'allattamento esclusivo al seno, per cui è stato ipotizzato un possibile effetto protettivo da un aumentato numero di linfociti T CD4+ secernenti interferone gamma, correlato all'amenorrea secondaria all'allattamento⁽⁸⁾.

Un ulteriore studio condotto su 61 donne finlandesi con SM non ha confermato gli stessi risultati, anche se ha mostrato una maggiore propensione alla scelta di allattare nelle pazienti con minore attività di malattia⁽⁹⁾.

Studi più recenti e condotti su casistiche più ampie hanno riportato risultati contrastanti^(10,11). In particolare uno studio italiano del 2011, condotto su oltre 300 gravidanze con almeno un anno di *follow-up*, non ha mostrato un impatto significativo dell'allattamento esclusivo sul rischio di ricadute *post-partum*, che è risultato correlato al numero di ricadute prima e durante la gravidanza⁽¹⁰⁾. Pertanto, gli Autori hanno ipotizzato che il basso tasso di ricadute *post-partum* nelle donne che allattavano fosse riconducibile ad un basso livello di attività di malattia preesistente, piuttosto che ad effetti immunologici indotti dall'allattamento. Un successivo studio tedesco del 2015, condotto su 201 gravidanze, ha mostrato risultati differenti, con evidenza di un significativo effetto protettivo dell'allattamento esclusivo al seno sul rischio di ricadute *post-partum*⁽¹¹⁾. Questi dati sono stati confermati da uno studio più recente condotto dai colleghi americani su un'ampia casistica (oltre 400 gravidanze) di pazienti con SM, di cui più della metà con controllo subottimale della malattia al momento del concepimento⁽¹²⁾. Nell'anno successivo al parto la maggior parte delle donne erano libere da ricadute, osservate solo in un quarto dei casi, in assenza di fenomeni di *rebound*, nonostante più della metà delle pazienti non assumesse trattamenti; l'87% delle donne incluse nello studio aveva allattato al seno, di cui quasi la metà in modo esclusivo per almeno 2 mesi. Il rischio di ricadute *post-partum* è risultato correlato ai livelli di malattia preesistenti, in linea con la

letteratura, ma l'allattamento esclusivo al seno ha mostrato un effetto protettivo nei primi sei mesi successivi al parto, anche nei casi con controllo non ottimale della malattia in fase di pre-concepimento.

Una recente metanalisi ha confermato un possibile effetto protettivo dell'allattamento, in particolare di quello esclusivo al seno, con una riduzione del rischio di ricadute *post-partum* di circa il 40%, anche se gli Autori hanno sottolineato la necessità di evidenze più solide per trarre conclusioni più definitive⁽⁷⁾.

Per quanto riguarda una possibile influenza dell'allattamento sul decorso a lungo termine della malattia vi sono dati molto limitati, anche se uno studio condotto su una coorte di pazienti con diagnosi di sindrome clinicamente isolata non ha evidenziato effetti significativi dell'allattamento sul rischio di evoluzione a SM clinicamente definita o di progressione della disabilità durante il *follow-up*⁽¹³⁾.

Allattamento e terapie modificanti il decorso di malattia

Sebbene l'allattamento esclusivo al seno materno possa avere un certo ruolo protettivo, nei casi di donne a maggior rischio di riattivazione della malattia sarebbe opportuno riprendere una DMT non appena possibile dopo il parto. Limitatamente alle conoscenze attuali, l'utilizzo della maggior parte di questi farmaci è controindicato per la potenziale escrezione nel latte materno, anche se questa non è ben nota nella maggior parte dei casi. In realtà per alcuni di essi, considerando la plausibilità biologica, è assai improbabile un passaggio nel latte materno di entità tale da costituire un pericolo per il neonato. Tuttavia, non essendo disponibili studi clinici randomizza-

ti per motivi etici, i neurologi curanti possono disporre solamente dei dati evidenziati nel corso degli anni dai Registri di gravidanza e allattamento e dalle segnalazioni della farmacovigilanza che, pur essendo di qualità inferiore, consentono di ottenere preziose informazioni su temi così delicati. Attualmente, pertanto, abbiamo a disposizione dati più solidi per i farmaci di vecchia generazione, in particolare interferone beta e glatiramer acetato, per i quali sono disponibili più anni di osservazione.

Il trasferimento dei farmaci nel latte materno dipende da diversi fattori, tra i quali alcuni legati alle molecole stesse come il peso molecolare (valori pari o superiori a 800 Da rendono improbabile un passaggio attraverso le giunzioni delle cellule epiteliali mammarie), il legame alle proteine sieriche, la solubilità lipidica, il volume di distribuzione e i meccanismi di trasporto, e altri legati alle caratteristiche del latte, come lo stadio evolutivo (ad esempio, vi è un minor trasferimento dei farmaci nel latte maturo rispetto al colostro). Inoltre, è possibile che alcune molecole, se assunte con il latte materno, vengano digerite dall'apparato gastroenterico neonatale⁽¹⁴⁾.

Un parametro molto utilizzato negli studi che valutano l'escrezione dei farmaci nel latte è la dose infantile relativa (RID, *Relative Infant Dose*), che rappresenta la percentuale della dose materna del farmaco, aggiustata per il peso corporeo, consumata nel latte materno durante un periodo di 24 ore. Un valore di RID inferiore al 10% è in genere considerato accettabile in termini di sicurezza neonatale, anche se bisogna valutare la tossicità di ogni singolo farmaco caso per caso⁽⁴⁾.

Nella tabella I sono riassunte le principali informazioni attualmente a disposizione sui farmaci modificanti il

decorso di malattia approvati contro la SM per quanto riguarda la compatibilità con l'allattamento.

Infine, per il trattamento delle ricadute di malattia, per il quale vengono solitamente utilizzati boli di metilprednisolone endovena ad alte dosi per 3-5 giorni, si raccomanda di attendere un periodo di circa 4-8 ore dal termine della somministrazione del farmaco all'inizio dell'allattamento, in modo da ridurre il rischio di esposizione neonatale tramite il latte materno, in cui il picco di concentrazione dello steroido avviene dopo circa due ore⁽¹⁵⁾.

Gestione del periodo *post-partum*

Alla luce delle conoscenze attuali, non vi sono sufficienti dati per affermare che l'allattamento esclusivo al seno abbia un ruolo sicuramente efficace nel ridurre il rischio di ricadute *post-partum*, anche se alcuni studi suggeriscono un possibile effetto protettivo. D'altro canto, tuttavia, non vi sono neppure i presupposti per ipotizzare un possibile effetto dannoso per la neomamma affetta da SM.

Nell'attesa di ulteriori evidenze, le decisioni sulla gestione del periodo *post-partum* vanno concordate caso per caso con le pazienti, tenendo conto dei livelli di attività prima e durante la gravidanza e delle DMTs in corso, valutando anche l'opportunità di utilizzare farmaci compatibili con l'allattamento, tenendo conto delle preferenze della madre, ove possibile. Nel caso di pazienti con basso livello di attività di malattia (stabilità clinica e radiologica per almeno uno o due anni precedenti al concepimento e durante la gravidanza), può essere ragionevole offrire la possibilità di allattare anche in assenza di DMTs, considerando il basso rischio di ricadute *post-partum* e i possibili effetti

DMT	ESCREZIONE NEL LATTE MATERNO ANIMALE	ESCREZIONE NEL LATTE MATERNO UMANO	DOSE INFANTILE RELATIVA NEGLI UMANI	RACCOMANDAZIONI*
Interferone beta (1a e 1b)	Dati limitati	Poco probabile per l'elevato PM (22.500 Da). Trascurabile in serie di casi.	0,006%	Compatibile con allattamento se clinicamente necessario (EMA)
Glatiramer acetato	Dati limitati	Non noto, ma poco probabile per l'elevato PM (4.700-13.000 Da), ma degradato rapidamente nei suoi componenti aminoacidici		Probabilmente compatibile con allattamento
Dimetilfumarato	Dati limitati	Non noto, ma probabile per il basso PM (129 Da) del metabolita attivo (MMF), anche se metabolismo rapido e alto volume di distribuzione possono diminuirne l'escrezione		Non raccomandato in allattamento
Teriflunomide	Presente nel latte di ratti trattati	Non noto, ma probabile per il basso PM (270 Da) e la lunga emivita, anche se l'elevato legame proteico potrebbe diminuirne l'escrezione		Non raccomandato in allattamento (controindicato da EMA)
Fingolimod	Escreto nel latte di ratti trattati (dosaggio nel latte 2-3 volte maggiore rispetto al plasma materno)	Non noto, ma probabile per il basso PM (344 Da) e la lunga emivita, anche se l'elevato legame proteico potrebbe diminuirne l'escrezione		Non raccomandato in allattamento
Siponimod	Escreto nel latte di ratti trattati (dosaggio nel latte 2-3 volte maggiore rispetto al plasma materno)	Non noto, ma probabile data la lunga emivita, nonostante il moderato PM (1.149 Da) e l'elevato legame proteico potrebbero diminuirne l'escrezione		Non raccomandato in allattamento
Cladribina	Dati limitati	Non noto, ma probabile per il basso PM (286 Da) e il debole legame proteico, anche se l'elevato volume di distribuzione potrebbe diminuirne l'escrezione		Non raccomandato in allattamento; si raccomanda di attendere almeno 4 mesi dall'ultima dose
Natalizumab	Bassi livelli del farmaco nel latte in scimmie trattate sino al parto	Basso in serie di casi	5,30 (basato su picco di concentrazione) e 1,74% (basato su livello medio di concentrazione), ma possibile effetto cumulativo di dose	Probabilmente compatibile con allattamento, ma necessità di ulteriori studi
Ocrelizumab	Presente nel latte di scimmie trattate	Non noto, ma probabilmente basso dato l'elevato PM e il noto limitato passaggio di IgG1 nel latte materno		Probabilmente compatibile con allattamento, ma necessità di ulteriori studi
Alemtuzumab	Presente nel latte materno e nei lattanti di topi trattati <i>post-partum</i> , con associata bassa conta linfocitaria nella prole	Non noto, ma probabilmente basso dato l'elevato PM e il noto limitato passaggio di IgG1 nel latte materno		Probabilmente compatibile con allattamento, anche se si raccomanda di attendere 4 mesi dall'ultima dose (EMA)
Rituximab	Presente nel latte di scimmie trattate	Basso in serie di casi	0,08% (range: 0,06-0,10)	Probabilmente compatibile con allattamento, ma necessità di ulteriori studi

*Alcune di queste raccomandazioni per l'utilizzo delle DMTs in allattamento sono *off-label* e rappresentano l'opinione di esperti in base ai dati della letteratura^(3,4). Abbreviazioni: DMT, terapia modificante il decorso di malattia; PM, peso molecolare; EMA, *European Medicines Agency*; MMF, monometilfumarato.

Tabella I. Terapie modificanti il decorso della sclerosi multipla e allattamento.

protettivi dell'allattamento esclusivo al seno. Si raccomanda, tuttavia, un adeguato monitoraggio clinico e radiologico, per consentire una precoce ripresa della terapia se necessario. Nel caso, invece, di pazienti con elevata attività di malattia e disabilità, si raccomanda la ripresa della DMT precocemente nel *post-partum* (entro 2-4 settimane), evitando di allattare in caso di farmaci sicuramente incompatibili o per cui non si possono ancora escludere rischi per i neonati.

Per quanto riguarda la compatibilità delle DMTs con l'allattamento, attualmente vi è maggior accordo tra gli esperti sull'utilizzo dei farmaci iniettivi, sebbene anche per gli anticorpi

monoclonali siano presenti dati preliminari confortanti, tuttavia da approfondire. Le terapie orali, invece, sono al momento sconsigliate.

Infine, bisogna sottolineare, soprattutto nel caso di farmaci con effetto immunosoppressivo prolungato nel tempo, la mancanza di dati riguardo il profilo immunologico a lungo termine e il rischio infettivo nella prole di donne con SM esposta a DMTs tramite il latte materno^(3,4).

Conclusioni

La maggior parte delle donne affette da sclerosi multipla al giorno d'oggi può soddisfare il proprio desiderio di maternità senza incorrere in un peg-

gioramento della malattia, anche se è auspicabile che le pazienti con controllo non ottimale della patologia siano sottoposte a trattamenti con DMTs efficaci e compatibili con gravidanza e allattamento. L'allattamento esclusivo al seno materno va incoraggiato nella maggior parte dei casi.

Tuttavia, vi è urgente necessità di ulteriori evidenze, soprattutto per quanto riguarda la compatibilità delle DMTs con l'allattamento, in modo da poter mettere in atto strategie efficaci nel ridurre il rischio di ricadute *post-partum*, affinché le donne con SM e la loro prole possano godere in sicurezza dei numerosi effetti benefici legati all'allattamento al seno ■

Bibliografia

1. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-91.
2. 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.
3. Portaccio E, Amato MP. Breastfeeding and post-partum relapses in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2019; 25(9):1211-6.
4. Krysko KM, Graves JS, Dobson R, et al. Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420936166.
5. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. Geneva: World Health Organization; 2009.
6. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387(10017):475-90.
7. Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, et al. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2020;77(3): 327-38.
8. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(8):958-63.
9. Airas L, Jalkanen A, Alanen A, et al. Breast-feeding, postpartum and pre-pregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(5):474-6.
10. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;77(2):145-50.
11. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, et al. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol.* 2015;72(10):1132-8.
12. Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology.* 2020; 94(18):e1939-49.
13. Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A, et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;92(13):e1507-16.
14. Wang J, Johnson T, Sahin L, et al. Evaluation of the safety of drugs and biological products used during lactation: workshop summary. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(6):736-44.
15. Strijbos E, Coenradie S, Touw DJ, Aerden L. High-dose methylprednisolone for multiple sclerosis during lactation: concentrations in breast milk. *Mult Scler.* 2015;21(6):797-8.