

Sclerosi Multipla e donna in età fertile

Mauro Zaffaroni

Direttore Centro Sclerosi Multipla, Ospedale di Gallarate, ASST della Valle Olona

La sclerosi multipla (SM) presenta la più alta prevalenza tra le donne in età fertile, pertanto l'impatto della malattia e del suo trattamento su fertilità, gravidanza pianificata o non pianificata, puerperio e allattamento comporta sfide che il neurologo che si occupa di SM deve affrontare quotidianamente nella sua pratica clinica.

La disponibilità di più terapie in grado di modificare il decorso della malattia (*disease modifying treatments* – DMTs) ha portato ad un sensibile miglioramento del controllo clinico della SM ed ha sicuramente aumentato il numero di donne (si ritiene siano almeno il 43%) decise a soddisfare il proprio desiderio di diventare madri; ciò ha comportato per i clinici la necessità di offrire un sempre aggiornato *counselling* su questi temi.

SM e fertilità

La SM non sembra compromettere la fertilità femminile: il numero medio di figli per donna con SM (1,37 figli/donna) è inferiore rispetto alla popolazione generale (1,99 figli/donna) tuttavia non è chiaro se ciò sia dovuto ad una fertilità realmente inferiore legata alla patologia in sé e ai trattamenti farmacologici o se sia piuttosto l'effetto di una attitudine di cautela delle donne con SM nei confronti della gravidanza.

Il miglioramento delle tecniche di fecondazione assistita ne ha aumentato il ricorso anche tra le donne con SM. Tuttavia, l'utilizzo di agonisti dell'ormone gonadotropo (GnRH) si associa facilmente alla comparsa di nuove lesioni alla RM o di riattivazioni cliniche della malattia. In effetti il GnRH stimola la proliferazione di cellule del sistema immunitario, la produzione di citochine pro-infiammatorie, di chemochine e di fattori di crescita: per questo motivo sembra doversi preferire l'utilizzo di antagonisti del GnRH. In ogni caso, prima di affrontare una fecondazione è importante ottenere il miglior controllo possibile della malattia.

SM e contraccezione

Se da una parte nel decennio 2006-2016 si è rilevato un aumento del numero di gravidanze nelle donne con SM, dall'altra si assiste ad una sempre maggiore tendenza a procrastinare la gravidanza. Altre donne scelgono di non avere figli o di non averne ulteriori, perciò è importante conoscere anche le potenziali interazioni tra DMTs e contraccezione ormonale. Per esempio, nel caso di utilizzo di colestiramina o di carbone attivo per l'eliminazione accelerata della teriflunomide, è raccomandabile l'utilizzo di un contraccettivo alternativo agli estroprogestinici orali, il cui assorbimento può essere drasticamente ridotto.

Il counselling su gravidanza e allattamento

Di fronte a una donna con SM che voglia pianificare una famiglia, è importante delineare un piano terapeutico che comprenda l'intero periodo di fertilità: pre-gravidico, gravidico e *post-partum*. Oggi si ritiene che una efficace gestione clinica preveda che i progetti di vita e l'ipotesi di future gravidanze debbano essere discussi con le donne affette da SM sin dal momento della diagnosi e della scelta del primo trattamento. L'ormai storico ma fondamentale lavoro di Confavreux e coll. del 1998 ha definitivamente fugato ogni precedente pregiudizio sulla nocività della gravidanza nelle donne con SM e ha stabilito che il periodo gestazionale si associa ad un ridotto rischio di ricadute, specialmente nell'ultimo trimestre, mentre il *post-partum*, soprattutto i primi tre mesi è caratterizzato da un significativo aumento del tasso di ricadute e quindi rappresenta un momento critico per il *counselling* terapeutico. Ora sappiamo anche che il rischio di ricadute nel *post-partum* rispecchia il tasso di ricadute e il grado di disabilità precedenti il concepimento, tuttavia si deve considerare che la maggioranza degli studi

sull'argomento sono stati condotti prima dell'avvento dei DMTs e quindi il reale impatto della gravidanza sul decorso della SM nella *treatment era* è poco noto.

Ciò che è certo è lo scarso impatto a lungo termine della gravidanza o del numero delle gravidanze sulla disabilità (per esempio sul tempo necessario a raggiungere un punteggio EDSS di 6), che pertanto non rappresenta un elemento di preoccupazione nella pianificazione familiare.

Altrettanto rassicuranti devono essere le informazioni circa l'anestesia epidurale e l'incisione cesarea, che non sono controindicate nella SM e non comportano effetti indesiderati sul parto o sul decorso *post-partum*.

Per quanto concerne l'impatto della SM sull'evoluzione della gravidanza, non si riscontrano differenze significative tra donne con SM e la popolazione generale: la maggioranza delle pazienti presenta un decorso regolare, senza rischi particolari per sé e per il feto e senza complicazioni ostetriche o neonatali. Solamente nelle pazienti con più elevati livelli di disabilità vengono riportati una maggiore suscettibilità alle infezioni delle vie urinarie e stipsi, un maggior impegno nell'induzione del travaglio e neonati con un peso leggermente inferiore per l'età gestazionale.

Il ruolo dell'allattamento invece rimane controverso: è stato ipotizzato un effetto protettivo dell'allattamento materno, mediato da meccanismi immunologici connessi all'amenorrea da prolattina, tuttavia gli studi più recenti sembrano indicare un ruolo neutrale. Pertanto, la decisione di introdurre un DMT immediatamente dopo il parto rinunciando all'allattamento, soprattutto nelle donne con maggior rischio di riattivazione di malattia, deve essere commisurato ai potenziali benefici dell'allat-

tamento materno per il neonato. Altro problema è quello della compatibilità dei vari farmaci con l'allattamento in funzione del passaggio e permanenza nel latte materno, metabolismo del neonato ecc.: i dati disponibili sull'escrezione di questi farmaci nel latte e il potenziale effetto sul neonato sono molto scarsi, perciò la maggioranza dei DMTs sono a tutt'oggi controindicati (Tabella 1). Entrambi gli aspetti devono essere oggetto di una scelta condivisa tra donna e medico.

Il counselling terapeutico

Le maggiori preoccupazioni riguardo un possibile effetto teratogeno dei farmaci derivano dalle gravidanze non programmate in donne che assumono un DMT. Poiché si stima che circa il 40% delle gravidanze in donne con SM ha comportato un'esposizione ai DMTs di 8 settimane, il *timing* dell'esposizione ad un potenziale teratogeno diventa un fattore critico, essendo le prime otto settimane di gestazione quelle più suscettibili agli effetti teratogeni.

In questo contesto, i vari DMTs presentano diversi profili di sicurezza, la maggioranza dei quali derivano da test su animali o sono stabiliti cautelativamente a priori. È noto che, nell'ovvia impossibilità di condurre studi controllati, le informazioni oggi disponibili derivano da casistiche di gravidanze esposte a DMTs e portate a termine. Grazie ai dati così raccolti, alcuni farmaci (Interferoni e Glatiramer acetato) hanno recentemente ottenuto l'autorizzazione all'utilizzo, se ritenuto necessario, anche in gravidanza; altri sono oggi considerati sicuri fino al concepimento e probabilmente anche nel primo trimestre di gravidanza (Tabella 1).

	Wash out pre-gravidanza	Uso durante la gravidanza	Uso durante l'allattamento
Interferone β	Non necessario	Ammesso	Ammesso
Glatiramer Acetato	Non necessario	Non controindicato	Non controindicato
Natalizumab	Non necessario	Accettabile nel 1° trimestre	No
Alemtuzumab	4 mesi	No	No
Fingolimod	2 mesi	No	No
Teriflunomide	Richiede eliminazione accelerata	No	No
Dimetilfumarato	Probabilmente non necessario	No	No
Ocrelizumab	6 mesi	No	No
Cladribina	6 mesi	No	No

Tab. 1 - Uso dei DMTs durante gravidanza e allattamento in donne con SM.

I profili di sicurezza derivano non solamente da dati tossicologici ma anche dalle caratteristiche farmacocinetiche, che comportano diversi tempi di *wash out* terapeutico prima di ricercare una gravidanza (Tabella 1). A questo proposito, tuttavia, è importante considerare anche il rischio di *rebound* di malattia connesso con la sospensione di alcuni farmaci, specificatamente Natalizumab e Fingolimod. Nel caso di terapie incompatibili con il concepimento, ma già avviate, è possibile prendere in considerazione un *bridging* terapeutico, ovvero un passaggio temporaneo ad un farmaco compatibile con la gravidanza.

La riduzione del rischio di ricadute nel puerperio non dipende unicamente dall'introduzione o re-introduzione precoce di un DMT ma anche, e forse in maniera prevalente, dall'assunzione di un DMT prima della gravidanza. Pertanto, assume un valore particolarmente significativo il grado di controllo clinico dell'attività di malattia prima del concepimento.

La gravidanza in una donna con SM dovrebbe essere sempre pianificata tenendo in considerazione la molteplicità di fattori connessi alla malattia: decorso, grado di disabilità, attività clinica e alla RM, prognosi, terapia in atto o da avviare, età e fertilità presunta, ecc. Per esempio, considerando che la maggioranza dei DMTs richiede del tempo per raggiungere un livello adeguato di efficacia, nel caso di una donna con bassa attività di malattia e progetti di gravidanza immediati, sarà opportuno optare per un farmaco di I linea che possa essere assunto fino al concepimento ed oltre, o addirittura procrastinare la terapia, poiché avviare un trattamento per poi sospenderlo dopo pochi mesi avrebbe uno scarso significato terapeutico. Al contrario, in una giovane donna con SM ad elevata attività, andrebbe procrastinata la gravidanza, dando

la priorità all'ottenimento di un ottimale controllo della malattia. In questo caso la scelta del farmaco dipenderà dalle caratteristiche cliniche della paziente ma anche dal profilo del farmaco, optando eventualmente per un DMT di II linea la cui cinetica permetta un concepimento dopo un adeguato periodo di *wash out*.

Conclusioni

La possibilità di diventare madre deve essere garantita a tutte le donne affette da SM, offrendo loro un *counselling* adeguato, specialmente nel pianificare i trattamenti. Grazie al loro largo utilizzo, l'influenza dei DMTs su fertilità, gravidanza e allattamento è abbastanza nota. Neurologo e paziente dovrebbero essere in grado di soppesare i rischi e i benefici dell'interrompere o proseguire una terapia per la SM.

Il *counselling* per una pianificazione familiare dovrebbe servire per sfatare pregiudizi e allontanare paure e timori, per arrivare a scelte consapevoli da parte della donna. Per ottimizzare i risultati per madre e neonato è auspicabile un approccio multidisciplinare che veda coinvolti neurologi, ginecologi e ostetriche, anestesisti e, se necessario, specialisti della fertilità.

Le decisioni intraprese dovrebbero essere il frutto di esperienze condivise, con un approccio orientato alla massima personalizzazione per rispondere alle specifiche richieste di ogni donna.

Nota: benché sia stato effettuato ogni sforzo per riportare le conoscenze più aggiornate sull'argomento, l'articolo riflette il parere personale dell'Autore. L'uso dei farmaci citati è subordinato alla consultazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) e dei fogli illustrativi (FI) nella versione più recente approvata da AIFA.

Bibliografia

- Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs* 2015; 29: 207-220
- Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R. et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci* 2017; 38: 1849-1858
- Bove R. Women's issues in multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2016; 36: 154-62.
- Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours MM et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 285-291
- Finkelsztejn A, Brooks J, Paschoal FM, 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: 790-797
- Nguyen AL, Eastaugh A, van der Walt A, Jokubaitis VG. Pregnancy and multiple sclerosis: Clinical effects across the lifespan. *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 102360
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353-1360
- Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the "treatment era". *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 280-289.
- 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; e1507-e1516