

# ONDA MEDICA

2020



Fondazione  
**onda**

Osservatorio nazionale sulla salute  
della donna e di genere

**Scirosi multipla,  
fertilità e gravidanza.  
Il valore dell'approccio  
multidisciplinare**



# INDICE

## **Prefazione**

### **1. La ricerca di Onda “SM e gravidanza”**

- 1.1. Disegno della ricerca, metodologia e campione
- 1.2. Key results donne
- 1.3. Key results clinici

### **2. Il commento degli esperti**

- 2.1. Il punto di vista della neurologa, a cura di **Simona Malucchi**
- 2.2. Il punto di vista della ginecologa, a cura di **Francesca di Sebastiano**
- 2.3. Il punto di vista della psicologa, a cura di **Martina Borghi**



## Prefazione

Questo approfondimento scientifico è stato realizzato nell'ambito del progetto "SM: Semplicemente Mamma" dedicato alle donne con sclerosi multipla in età fertile.

Il progetto ha l'obiettivo di promuovere un cambiamento virtuoso nella gestione della donna con SM, dalla fase preconcezionale al post partum, così da aiutarla ad affrontare con maggior consapevolezza e serenità il desiderio di maternità, la gravidanza e la genitorialità.

Siamo dunque partiti da una prima fase di ricerca qualitativa volta a esplorare in profondità il vissuto e i bisogni insoddisfatti delle pazienti rispetto a questo tema, coinvolgendo donne in diverse fasi del percorso. Le testimonianze raccolte sono state presentate nella seconda fase della ricerca a neurologi e ginecologi per avviare la discussione indirizzata ad approfondire le modalità di approccio e gestione nonché le competenze da parte dei clinici.

Le donne con SM hanno manifestato la necessità di ricevere maggiori rassicurazioni e soprattutto informazioni coerenti e condivise tra il neurologo e il ginecologo. A loro abbiamo dedicato una brochure informativa, veicolata in occasione dell'Open Day Sclerosi multipla/Focus fertilità, gravidanza e post partum (12 novembre 2020) e attraverso una campagna social dedicata, con l'obiettivo di rispondere ai dubbi e ai timori che sono emersi nel corso delle interviste condotte nella ricerca in modo da facilitare la comunicazione su questi delicati temi con i clinici di riferimento.

Per i clinici abbiamo realizzato questa monografia che nella prima parte presenta sinteticamente le evidenze raccolte dai due target coinvolti nella ricerca qualitativa e nella seconda offre spazi di approfondimento e riflessione attraverso la voce degli specialisti che sono i principali riferimenti per la donna con SM che affronta il progetto maternità. I rispettivi punti di vista del neurologo, del ginecologo e dello psicologo convergono nel riconoscere il valore della comunicazione nella relazione medico-paziente e di un approccio interdisciplinare, coordinato e condiviso, che abbracci l'intero percorso dalla fase preconcezionale al post partum.

# La ricerca di Onda

## "SM e gravidanza"

### 1.1. Disegno della ricerca, metodologia e campione

La ricerca è stata condotta con l'Istituto partner Doxapharma tra giugno e luglio 2020, articolandosi in due fasi:

**1° step:** ascolto delle *pazienti* > obiettivo: esplorare il vissuto delle donne con SM rispetto al desiderio di maternità, alla gravidanza e al post partum, mettendo a fuoco criticità, timori e bisogni insoddisfatti.

Sono state coinvolte 10 pazienti, ascoltate attraverso colloqui individuali online della durata di circa un'ora ciascuno, di cui 4 stavano pianificando la gravidanza, 3 erano in gravidanza e 3 avevano concluso la gravidanza da 6 mesi/1 anno.

**2° step:** ascolto dei *clinici* > obiettivo: comprendere le peculiarità di prospettiva del neurologo e del ginecologo, evidenziando i modelli organizzativi, le competenze, le best practice e le aree grigie su cui ancora mancano linee di indirizzo comuni.

Sono stati realizzati due workshop online, ciascuno composto da neurologi e ginecologi, della durata di circa 4 ore con la partecipazione complessiva di 26 clinici (19 neurologi e 7 ginecologi), provenienti da Centri SM di diverse dimensioni e rilevanza sul territorio nazionale e rappresentativi di realtà regionali diversificate. I due incontri si sono aperti partendo dalle te-

stimonianze raccolte dalle pazienti nella prima fase della ricerca.

### 1.2. Key results donne

I **timori** più frequenti sono relativi al rischio di infertilità, alla possibilità che la malattia interferisca con il decorso della gravidanza, al rischio di ricadute che possano rendere necessaria la ripresa della terapia, al possibile condizionamento della scelta del tipo di parto e di una eventuale partoanalgesia, al rischio di trasmettere la malattia al nascituro.

Per la quasi totalità del campione ascoltato, il neurologo non ha affrontato spontaneamente il tema della gravidanza al momento della diagnosi o in fase successiva. Le donne riferiscono che, nel momento in cui l'argomento viene affrontato, il neurologo spesso si mostra distaccato utilizzando una comunicazione che non veicola inclusività e accoglienza. Sugli aspetti emotivi-psicologici è il ginecologo la figura di riferimento alla ricerca di supporto, empatia e rassicurazioni.

La maggior parte delle donne si affida al ginecologo privato che non ha contatti – o

li ha sporadicamente – con il neurologo; in questi casi le donne raccontano uno stato di disorientamento per la mancanza di una gestione condivisa tra le due figure coinvolte nel percorso, da una parte il neurologo specialista della SM, dall'altra il ginecologo, specialista della gravidanza. Una minoranza (3 donne) ha dichiarato di essere seguita da un'èquipe multidisciplinare con la presenza di neurologo, ginecologo e, talvolta, di figure di supporto come psicologo e nutrizionista. La presa in carico complessiva genera un vissuto di tranquillità nella paziente, che si sente accolta e coinvolta nell'assetto decisionale, sin dal primo momento.

La **programmazione della gravidanza** viene vissuta negativamente: è condivisa la percezione – oltre alla perdita della naturalezza – dell'imposizione di un timing da parte del neurologo che mette le donne in uno stato di forte pressione psicologica.

Le donne condividono la percezione di un "giudizio morale" per la scelta di maternità da parte del contesto sociale che genera un senso di solitudine, aggravato dalla mancanza di un partner supportivo.

Il **post partum** risulta un momento molto complesso, per il timore di riacutizzazioni e per il senso di incertezza che contraddistingue il futuro (Potrò avere altri figli? Riuscirò a essere una brava mamma? Potrò occuparmi di lui? E se un domani non sarò in grado?...).

**L'allattamento** rappresenta un tema sensibile, risultando spesso sconsigliato a priori da parte del neurologo e/o "demandato" alla scelta della paziente stessa.

Il vissuto e l'esperienza nei confronti delle **terapie** si modificano nelle diverse fasi del percorso: in fase di programmazione l'interruzione del trattamento viene vissuta positivamente; durante la gravidanza

prevalgono sentimenti ambivalenti per la paura di non avere copertura farmacologica; nel post partum, poiché le donne sono ben consapevoli del rischio di riacutizzazioni, si affollano i maggiori timori.

Risulta debole la conoscenza da parte delle pazienti delle differenze circa le indicazioni e le controindicazioni dei farmaci modificanti il decorso della SM in fase di programmazione, in gravidanza e in allattamento.

Alla quasi totalità del campione di donne non sono state spiegate eventuali differenze fra i trattamenti e il loro possibile impiego durante il percorso di maternità in sede di scelta terapeutica; una minoranza di intervistate ha riferito di aver ricevuto informazioni generiche sull'utilizzo degli interferoni.

Tutte le donne dichiarano di aver sospeso la terapia durante la gravidanza, appena hanno scoperto di essere incinte. Discrezionale è risultato il periodo di wash out richiesto, prima di iniziare a provare il concepimento, a seconda del tipo di terapia (con interferoni mediamente da 1 a 3 mesi) e anche il tempo che il neurologo «concede», per provare a rimanere incinta, prima di iniziare nuovamente il trattamento (in media da 1 a 4 mesi).

### **Quali action in concreto chiedono le donne**

- una presa in carico, sin da subito integrata e condivisa, fra le diverse figure specialistiche che compongono il percorso con presenza all'interno del team dello psicologo;

- un percorso di accompagnamento, che abbracci l'intero arco temporale dall'idea del concepimento fino al post partum, attraverso rassicurazioni e spazi di confronto che tengano conto delle peculiarità delle differenti fasi;

- un maggior coinvolgimento familiare, a

partire dal partner, lungo tutto il percorso;

- campagne informative di sensibilizzazione su SM e gravidanza;

- informazione precoce alle giovani pazienti;

- informazione sulla sicurezza dei farmaci modificanti il decorso della SM in gravidanza e allattamento;

- servizi dedicati come sportelli psicologici, corsi pre-parto specifici, app;

- poter disporre di un farmaco safe, dal concepimento sino al post partum e all'allattamento.

### 1.3. Key results clinici

Disomogenee risultano le **modalità di gestione** della donna con SM in gravidanza sul territorio: emergono alcune best practice di équipe multidisciplinari (per lo più in grandi realtà e/o sedi universitarie, con un elevato livello di network tra le parti, con ampia expertise sul tema e commitment da parte dell'azienda ospedaliera), ma nella maggior parte dei casi sono riferite collaborazioni fra specialisti avviate per iniziativa personale e discrezionale. Solitamente è il neurologo ad aver iniziato il percorso di collaborazione con il ginecologo.

Il neurologo è lo specialista a cui si rivolge la paziente che desidera avviare il progetto maternità. Il ginecologo è in genere coinvolto in una fase successiva, quando la donna rimane incinta.

Per quanto concerne le **terapie**, il campione di clinici si divide fra chi ha già aderito alla novità introdotta nella RCP degli interferoni e chi, invece, sembra vincolato a schemi e prassi più consolidate, mostrando una reazione nel complesso "tie-

pidata" rispetto alla nuova scheda tecnica.

Il tema dell'**allattamento** rappresenta per tutti un'area grigia che manca di prassi di counselling consolidate così come di azioni omogenee.

Anche la **fecondazione medicalmente assistita** rappresenta un'area grigia per la mancanza di protocolli e linee guida condivisibili in merito a modalità, strategie terapeutiche e/o riconoscimento di eventuali sovrapposizioni tra le terapie modificanti il decorso della SM e quelle ormonali.

Per quanto riguarda il **parto**, si tratta di un tema su cui vi è spesso un disallineamento fra neurologi e ginecologi circa le modalità più opportune e consigliate. I neurologi non lo considerano di propria stretta pertinenza.

Per molti neurologi le testimonianze raccolte dalle donne nel primo step di ricerca hanno consentito di prendere consapevolezza del vissuto ansioso che le accompagna in tutte le fasi del percorso e che non correla con il grado di gravità del quadro clinico della SM, evidenziando la necessità di investire più tempo nella **comunicazione** con le pazienti.

#### Quali action in concreto chiedono i clinici

- creazione di modelli organizzativi che facilitino il network tra gli specialisti, già in fase pre-concezionale e che preservino adeguati "spazio di ascolto" in cui la paziente possa ricevere informazioni coerenti e rassicurazioni sinergiche;

- diffusione capillare di formazione/informazione sul tema SM-gravidanza, che aumenti l'expertise sul territorio e renda consapevoli circa la presenza di ambulatori di gravidanza a rischio "certificati";

- un consensus circa l'interpretazione del rischio percepito connesso alla gravidanza in presenza di SM, individuandone i criteri di stratificazione;

- definizione di percorsi standardizzati e linee guida condivise su parto, allattamento, fecondazione medicalmente assistita/infertilità;

- coinvolgimento delle Società scientifiche per la creazione di linee guida condivise sull'utilizzo di farmaci modificanti il decorso della SM in gravidanza e allattamento.

# Il commento degli esperti

## 2.1. Il punto di vista della neurologa

### A cura di Simona Malucchi

SCDO Neurologia CReSM (Centro di Riferimento Regionale Sclerosi Multipla), Azienda Ospedaliera Universitaria S. Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

Negli ultimi due decenni si è assistito a molti cambiamenti nell'ambito della SM: tra questi l'evoluzione dei criteri diagnostici che ha portato alla possibilità di effettuare la diagnosi in tempi sempre più precoci e ad iniziare i trattamenti in una fase molto iniziale della malattia e l'introduzione di farmaci più efficaci in grado di modificare il decorso della patologia. Un altro grande cambiamento si è avuto nel rapporto tra medico e paziente, con un progressivo avvicinamento delle due figure e una maggiore condivisione delle informazioni scientifiche; il paziente è diventato sempre più informato e sempre più coinvolto nelle decisioni e nelle scelte terapeutiche.

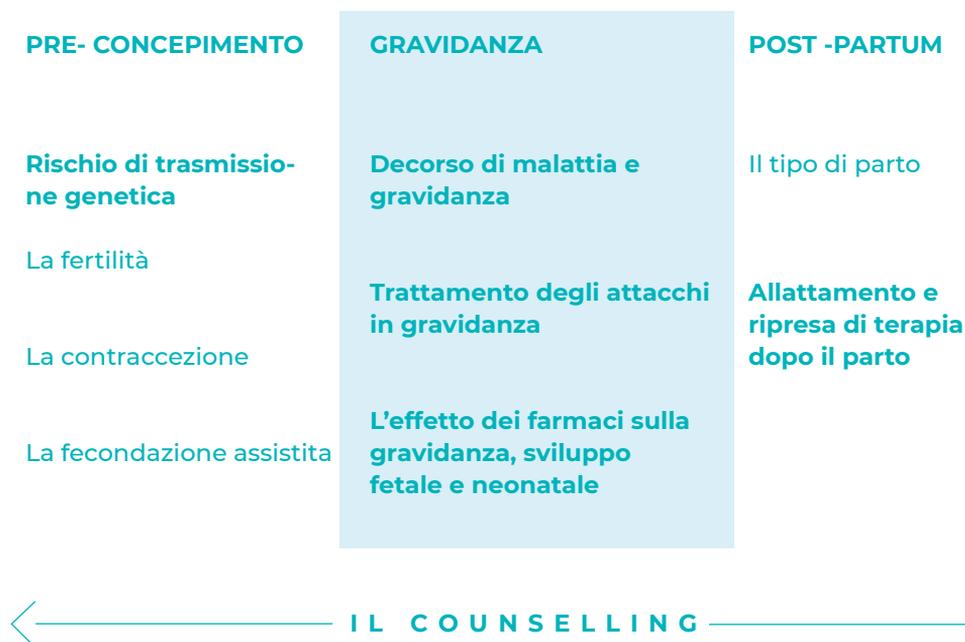
Tra i risvolti di questi cambiamenti rientra anche una modificazione dell'atteggiamento del neurologo di fronte al desiderio di gravidanza delle pazienti; fino a qualche decennio fa, infatti, i neurologi tendevano ad esprimere un parere negativo verso il desiderio di maternità.

Il planning di una gravidanza è diventato uno dei temi che il neurologo deve affrontare quando ha in cura una donna in età fertile.

Questo è ovviamente un argomento molto complesso, in quanto comprende una serie di tematiche che riguardano il pre-concepimento, la gravidanza, il periodo del post-partum e l'allattamento (Figura 1); nella gestione di questi temi sono coinvolte diverse figure professionali, ognuna delle quali deve interagire con le altre mettendo a disposizione la propria specifica competenza.

Di queste tematiche verranno di seguito affrontate quelle di principale competenza del neurologo.

Figura 1. Tematiche legate a gravidanza e SM



### Rischio di trasmissione genetica

La SM ha una patogenesi multifattoriale in cui la componente genetica è legata all'HLA, in particolare la maggiore suscettibilità è legata all'HLA DRB1\*15; nella popolazione generale il rischio di sviluppare la malattia è circa 0.1-0.3% (Compston 2008); per i parenti di primo grado il rischio sale al 2-4%; nel caso in cui entrambi i genitori hanno la malattia, il rischio per il nascituro aumenta al 6-12% (Robertson et al 199; Ebers et al 2000).

Quindi la SM non è di per sé una malattia ereditaria; quello che può essere ereditato è un rischio di predisposizione genetica.

### Decorso di malattia e gravidanza

La gravidanza ha un impatto sul decorso della malattia nel breve termine (Confau-

vreaux 1998); lo studio PRISMS (Vukusic 2004) ha valutato 254 donne non esposte a farmaci, che hanno avuto 269 gravidanze; le pazienti sono state seguite in modo prospettico fino a due anni dopo il parto. Questa analisi ha evidenziato che il tasso di riacutizzazioni annuale diminuisce durante il terzo trimestre di gestazione (passando da 0.7 nell'anno precedente la gravidanza a 0.2), mentre aumenta a 1.2 nel primo trimestre dopo il parto; globalmente rimane uguale confrontando l'anno precedente e l'anno della gravidanza; nello studio non vi era evidenza di una progressione di disabilità durante l'anno della gravidanza.

Il più alto rischio di relapse nel post-partum era associato al numero di attacchi nei due anni precedenti la gravidanza, alla presenza di attacchi in gravidanza, a un maggiore EDSS al momento del con-

cepimento e all'assenza di terapia nei due anni precedenti.

Per quanto riguarda l'impatto della gravidanza nel lungo termine, non sembrano esserci evidenze che la gravidanza o il numero di gravidanze influiscano sulla progressione di disabilità.

## **Trattamento della riacutizzazione in gravidanza**

La riacutizzazione clinica nel II e III trimestre di gravidanza può essere trattata con cicli di steroidi e.v., comunemente il metilprednisolone 1g per 3-5 giorni; questo farmaco viene metabolizzato a prodotti inattivi dalla placenta; nel primo trimestre si tende a limitare l'uso dello steroide a re-lapse gravi, in quanto ci sono dati, anche se controversi, riguardo il rischio potenziale di anomalie cranio-facciali e di aborto (Miller et al 2014; Vukusic et al 2015).

## **Farmaci e gravidanza**

Ovviamente non esistono studi clinici controllati, randomizzati sull'utilizzo dei farmaci in gravidanza; le conoscenze relative alla sicurezza dei vari trattamenti derivano da studi sugli animali e dai dati provenienti dai registri e da studi di real-world.

Nella Tabella 1 sono riportati i tempi di wash out richiesti dalla sospensione del farmaco alla ricerca della gravidanza e le raccomandazioni di prescrizione, come indicati dalle schede tecniche dei farmaci approvate da AIFA.

## **Terapie iniettive prima linea: interferoni beta e glatiramer acetato**

L'interferone beta è un polipeptide con un alto peso molecolare (18.5KDa) che non attraversa la placenta. Dati provenienti da studi di real world e dai registri, relativi all'esposizione al farmaco fino alle prime settimane di gravidanza, hanno evidenziato l'assenza di danni al feto e al neonato e un uguale tasso di aborti spon-

tanei rispetto alla popolazione generale (Sandberg-Wollheim et al 2011; Amato et al 2010; Hellwig et al 2019). Quindi, nella pratica clinica, gli interferoni vengono proseguiti fino all'accertamento della gravidanza.

Recentemente EMA ha aggiornato la scheda tecnica dell'interferone beta, permettendo, se ritenuto necessario dal punto di vista clinico, la prosecuzione del trattamento durante la gravidanza e l'allattamento. L'RCP riporta l'assenza di danni fetali/neonatali e che l'uso del farmaco durante la gravidanza va considerato se il beneficio per la madre supera il rischio per il feto.

Anche il glatiramer acetato è un polipeptide di grandi dimensioni che non attraversa la placenta.

Numerosi studi clinici e dati di farmacovigilanza su oltre 8000 gravidanze hanno confermato la sicurezza del farmaco in gravidanza, pertanto la sua somministrazione può essere proseguita durante la gestazione (Herbstritt et al 2016; Giannini et al 2012; Hellwig et al 2011).

## **Terapie orali di prima e seconda linea: dimetilfumarato, teriflunomide, fingolimod, cladribina**

### **Dimetilfumarato**

Dimetilfumarato è una piccola molecola (144 Da) con un'emivita di un'ora. Nei modelli animali è stato dimostrato che il farmaco attraversa la placenta e non sono state evidenziate malformazioni a livelli non tossici.

Dai dati provenienti dai trials e dalla sorveglianza post-marketing non sono emersi rischi aumentati di anomalie fetali rispetto alla popolazione generale (Gold et al 2015; Everage et al 2019; Vaughn et al 2018). Le indicazioni AIFA sono di utilizzare adeguati metodi contraccettivi durante il trattamento con dimetilfumarato; in caso di ricerca di una gravidanza non è

*Tabella 1. Tempi di wash out e indicazioni di prescrizione in scheda tecnica.*

Farmaco	Tempo di wash out	Utilizzo in gravidanza
Interferone beta	Non richiesto	Non evidenza di anomalie fetali; se clinicamente necessario, l'uso di interferone beta durante la gravidanza può essere preso in considerazione
Glatiramer acetato	Non richiesto	Non evidenza di anomalie fetali
Teriflunomide	Richiesta eliminazione rapida	Controindicato
Dimetilfumarato	Non richiesto	Solo se è chiaramente necessario e se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto
Fingolimod	Due mesi	Controindicato
Cladribina	Sei mesi dall'ultimo ciclo	Controindicato
Natalizumab	Non richiesto	Solo se il beneficio supera i potenziali rischi per il feto
Alemtuzumab	4 mesi dopo l'ultimo ciclo	Solo se il beneficio supera i potenziali rischi per il feto
Ocrelizumab/ Rituximab	12 mesi in EU, 6 mesi negli US	Solo se il beneficio supera i potenziali rischi per il feto

richiesto un periodo di wash out data la breve emivita del farmaco.

### **Teriflunomide**

Teriflunomide è una piccola molecola (270 Da), con una emivita di 15-18 giorni; dato il ricircolo epatico, la clearance della molecola può però richiedere fino a due anni per la completa eliminazione, pertanto in caso di pianificazione di gravidanza o in caso di gravidanza non programmata deve essere messa in atto una procedura di eliminazione rapida del farmaco con colestiramina o carbone attivo.

Studi sull'animale hanno evidenziato teratogenicità, mentre i dati provenienti dai registri (su circa 430 gravidanze) non hanno mostrato effetti teratogeni (Kieseier et al 2014; Vukusik et al 2019).

EMA raccomanda l'utilizzo di misure contraccettive durante l'assunzione del farmaco e, in caso di ricerca di gravidanza o gravidanza accertata, è necessario effettuare la misura di eliminazione rapida; nel secondo caso è raccomandato un attento screening fetale.

### **Fingolimod**

Fingolimod è una piccola molecola, lipofila, che attraversa la placenta, agonista della SIP; recettori di SIP a livello embrionale sono coinvolti nella organogenesi dei vasi sanguigni e del cuore.

I dati provenienti dai trials registrativi (Karlsson et al 2014) hanno indicato un maggior rischio di anomalie di sviluppo fetale in donne che avevano avuto esposizione al farmaco nel primo trimestre di gravidanza. Dati acquisiti successivamente da registri (su circa 1200 gravidanze) hanno mostrato che la prevalenza di malformazioni maggiori e aborti non era superiore nel gruppo di donne esposte rispetto alla popolazione generale e alle donne affette non esposte (Geissbühler Y et al al 2018). Nonostante questi dati EMA raccomanda di evitare l'utilizzo di fingolimod in gravidanza; questo viene confermato dalla revisione dei dati post-marketing e dei regi-

stri in cui si è osservato che l'esposizione al farmaco è associata a un rischio due volte maggiore di malformazioni congenite rispetto alla popolazione generale. Le indicazioni EMA ed AIFA sono di non utilizzare il farmaco in gravidanza e di interromperlo due mesi prima di iniziarne la ricerca (Multiple Sclerosis Awareness 2019). La sospensione di fingolimod può essere associata ad un rebound di malattia, quindi deve essere pianificata e concordata con la paziente una strategia terapeutica che riduca questo rischio, prevedendo il passaggio ad un farmaco perseguibile fino all'inizio o anche durante la gravidanza (Meinl et al 2018; Sempere et al 2013).

### **Cladribina**

La cladribina è una piccola molecola (285 Da) che attraversa la placenta ed è un analogo purinico.

Non ci sono al momento sufficienti dati su donne affette da SM ed esposte a cladribina in gravidanza; è fortemente sconsigliata la ricerca di gravidanza fino a sei mesi dopo ciascuno ciclo terapeutico; questa raccomandazione si applica anche per la ricerca di paternità per i possibili effetti del farmaco sulla gametogenesi (Cladribine prescribing information FDA 2019; Cladribine prescribing information EMA 2019).

### **Terapie infusionali: natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab/rituximab**

Le terapie infusionali sono rappresentate da anticorpi monoclonali, che appartengono alla classe delle immunoglobuline G (IgG).

L'immunoglobulina G (IgG) ha un peso molecolare di 160 kDa e attraversa la placenta mediante il recettore Fc neonatale (FcRn) presente sulle cellule del sinciotrofoblasto (Simister 2003; Palmeir et al 2012). La struttura della maggior parte degli anticorpi monoclonali contiene una regione costante della IgG1 (Fc); durante le prime 20-22 settimane di gestazione

c'è un minimo trasferimento attivo per l'assenza del FcRn. Il trasporto attraverso la placenta aumenta significativamente durante il terzo trimestre di gravidanza.

### Natalizumab

Natalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'integrina alpha-4 (VLA-4), espressa sui leucociti, che interagendo con la molecola di adesione VCAM-1, espressa sulle cellule endoteliali, consente ai leucociti di attraversare la barriera emato-encefalica e di entrare nel sistema nervoso centrale. Natalizumab impedisce questo legame e di conseguenza limita l'ingresso dei leucociti nel compartimento cerebrale (Sandborn et al 2003). Questo meccanismo d'azione conferisce al farmaco una potente attività antinfiammatoria, focalizzata nel SNC, e per il suo profilo di efficacia e di sicurezza natalizumab rappresenta un farmaco ideale per il trattamento dei pazienti con SM ad elevata attività di malattia.

Uno studio prospettico canadese (Ebrahimi et al 2015) include 276 donne, delle quali 101 erano pazienti esposte nel primo trimestre di gravidanza a natalizumab, 78 erano pazienti con SM che avevano ricevuto prima della gravidanza dei DMD o nessun trattamento e 97 erano donne sane. Gli autori concludono che l'esposizione a natalizumab non aumenta il rischio di malformazioni fetali; viene riportata una maggiore incidenza di aborti spontanei nel gruppo di donne esposte a natalizumab rispetto ai controlli sani, ma gli autori ipotizzano che questo possa essere legato ad un bias di selezione dei controlli sani e che pertanto il dato sia meritevole di ulteriori studi.

Un lavoro più recente (Giannini et al 2016), che raccoglie i dati di molti centri SM italiani, indica una maggiore incidenza di aborti spontanei in donne esposte a natalizumab (19% in 59 donne) rispetto a donne esposte a interferone beta (8% in

88 donne) e a pazienti non trattate (6.6% in 318 donne), precisando tuttavia che i valori di incidenza di aborto spontaneo rientrano nei limiti riportati nella popolazione italiana.

Un recente lavoro francese (Demortiere et al 2020) confronta rischi e benefici derivanti dall'utilizzo di natalizumab fino alla fine del primo trimestre o fino al concepimento; lo studio include 43 donne, delle quali 29 ricevono il farmaco fino alla fine del primo trimestre e 14 fino al concepimento. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza non si osserva un aumento dell'incidenza di aborti spontanei nel gruppo trattato fino al primo trimestre; relativamente al profilo di efficacia si osserva che il numero di relapse e la progressione di disabilità sono associate al tempo di interruzione del farmaco (maggiori nel gruppo che ha sospeso più precocemente) e al numero di relapse nell'anno precedente l'inizio di natalizumab.

In letteratura viene anche riportato l'utilizzo di natalizumab durante tutta la durata della gravidanza; vi sono alcuni case reports che descrivono la presenza di anomalie ematologiche nei neonati che includono anemia e trombocitopenia reversibili (Amato et al 2015; Vukusik et al 2015; Alroughani et al 2016). Sono stati descritti da autori tedeschi (Haghikia A et al 2014) gli outcomes di 13 neonati nati da 12 donne esposte a natalizumab nel terzo trimestre. Sono state osservate anomalie ematologiche in 10 neonati, caratterizzate da anemia (8 casi) e trombocitopenia (6 casi), che si sono risolte entro i primi 4 mesi di vita e che non hanno richiesto specifici trattamenti.

Le informazioni sull'interazione tra natalizumab e gravidanza sono aumentate con la pubblicazione dei dati dello TPER (Ty-sabri Pregnancy Exposure Registry), nel quale sono stati analizzati gli outcomes di 363 gravidanze di 355 donne esposte a natalizumab in qualsiasi epoca della gra-

vidanza a partire dai 3 mesi precedenti il concepimento. Sono stati descritti 57 difetti congeniti (minori o maggiori) in 30 neonati, dei quali 29 nati vivi; nel rimanente caso è stata effettuata una interruzione elettiva di gravidanza. Nelle 30 gravidanze l'esposizione al farmaco era avvenuta prima del concepimento o nel primo trimestre. L'incidenza dei difetti maggiori era del 5.05%, superiore rispetto al 2.67% riportato nella popolazione generale degli US; tuttavia non è stato individuato un pattern specifico di malformazione. È stata registrata una percentuale di aborti spontanei pari al 9%, paragonabile a quella derivante da studi longitudinali in donne affette da SM non trattate.

Dal registro provengono anche dati di gravidanze di 21 donne esposte a natalizumab per tutta la durata della gravidanza; non sono riportate malformazioni fetali né aborti; in due neonati si è registrato un minor peso alla nascita e in 5 neonati anomalie ematologiche che si sono risolte nei primi mesi di vita. Non essendoci studi controllati sull'uomo, natalizumab può essere prescritto solo se i benefici potenziali superano i rischi per il feto. Nella RCP del natalizumab approvata da AIFA viene pertanto riportato "Nel caso una paziente rimanga in stato di gravidanza durante il trattamento con TYSABRI, deve essere presa in considerazione l'opportunità di interrompere la terapia con il medicinale. Una valutazione rischio-beneficio dell'uso di TYSABRI in gravidanza deve tener conto delle condizioni cliniche della paziente e il possibile ritorno di attività della malattia dopo l'interruzione del medicinale".

Un particolare aspetto da valutare per questo farmaco rispetto alle altre terapie infusionali è il rischio di riattivazione di malattia alla sospensione; è noto che a partire dall'ottava settimana dall'ultima somministrazione, la concentrazione ematica del farmaco diminuisce in modo significativo e dalla dodicesima settimana dall'interruzione il farmaco non è più

dosabile (Plavina et al 2017). Nelle donne trattate con natalizumab in gravidanza deve essere valutato con attenzione anche questo aspetto e quindi nella decisione tra sospensione o prosecuzione di natalizumab in una donna gravida, il neurologo deve prendere in considerazione il potenziale rischio di relapse in corso di gravidanza nel caso in cui il farmaco venga sospeso all'inizio della gestazione.

Quindi per quanto riguarda natalizumab si può concludere che i dati sono a favore di un buon profilo di sicurezza per il feto, che il suo utilizzo sembra essere sicuro fino al secondo trimestre di gravidanza e che deve essere valutata la sua rapida ripresa dopo il parto per evitare il rischio di riattivazione di malattia da sospensione del farmaco.

### Alemtuzumab

Alemtuzumab è un anticorpo umanizzato IgG1, che ha come target il CD52, presente su linfociti, monociti, macrofagi, cellule natural killer e eosinofili (Hale 2001).

L'effetto anti CD52 del farmaco determina, attraverso un meccanismo di citotossicità cellulo-mediata, anticorpo-dipendente e apoptotico, una rapida e profonda deplezione di linfociti circolanti, cui segue una immuno-ricostituzione (Fox EJ et al 2010; Cossburn et al 2013).

Per questo suo meccanismo d'azione è indicato nel trattamento di forme aggressive di SM.

Studi animali riportano un'aumentata letalità dell'embrione ed una riduzione di linfociti T e B nei neonati nati da topi esposti al farmaco durante l'organogenesi (Coyle et al 2016).

In letteratura sono riportati gli outcomes di gravidanza di pazienti che hanno ricevuto alemtuzumab nell'ambito di studi di fase II/III (Oh 2016). In particolare sono descritte 167 gravidanze; di queste 110 con neonati senza anomalie congenite; delle rimanenti, 37 erano interruzioni spontanee, 19 interruzioni elettive (6 per scelta personale, 3 per gravidanza extrauterina,

2 per gravidanza anembrionica, 1 per difetti fetali, di 7 mancano informazioni) e 1 nato morto. Gli autori affermano che l'incidenza di aborti spontanei era simile a quella riportata in pazienti naive o nella popolazione generale.

Un altro report (Hellwig 2017) riguarda una piccola serie di pazienti arruolate nel registro tedesco su SM e gravidanza, trattate con alemtuzumab prima della gestazione: si tratta di sette donne esposte all'ultima dose di alemtuzumab 42 giorni (dato mediano) prima dell'ultima mestruazione e otto donne che hanno ricevuto l'ultima infusione 168 giorni (dato mediano) prima dell'ultima mestruazione. Gli autori descrivono che su 12 neonati, uno presentava un solo rene ed idronefrosi, ed un altro ipospadia; nel primo caso la madre aveva ricevuto l'ultima dose di alemtuzumab due mesi prima dell'ultima mestruazione e nel secondo caso il giorno prima dell'ultima mestruazione. Non sono state descritte nascite pretermine.

Un aspetto importante legato all'esposizione ad alemtuzumab è il rischio di sviluppare una patologia autoimmune tiroidea, che è incrementato nei quattro anni successivi al completamento del ciclo terapeutico (Tuohy et al 2015). L'ipotiroidismo non trattato in gravidanza è associato ad un aumentato rischio di aborto e patologia neonatale quale ritardo mentale e nanismo. Inoltre in madri con morbo di Graves, gli anticorpi anti recettore del TSH possono attraversare la placenta e determinare una forma di morbo di Graves transitoria nel neonato.

Le attuali indicazioni europee e statunitensi raccomandano l'utilizzo di alemtuzumab in gravidanza solo se i potenziali benefici per la madre superano i rischi potenziali per il feto; inoltre raccomandano che le donne gravide trattate con alemtuzumab siano monitorate per lo sviluppo di anticorpi anti tiroide. Pur essendo la concentrazione del farmaco nel

plasma indosabile dopo un mese dall'ultima dose, è indicato nella donna un wash out di 4 mesi dall'ultima infusione del farmaco prima del concepimento, per il possibile sviluppo di patologia tiroidea autoimmune materna e i potenziali effetti sul feto.

Per quanto riguarda questo farmaco si può concludere che i dati di sicurezza in gravidanza sono limitati, che si raccomanda alle donne di non concepire prima che siano trascorsi 4 mesi dal completamento del ciclo terapeutico e che le donne esposte al farmaco devono essere monitorate per il rischio di patologie tiroidee materne (patologie autoimmunitarie secondarie post alemtuzumab) e fetali dovute al passaggio placentare di Ab anti TSH.

### **Anticorpi monoclonali anti CD20**

Gli anticorpi monoclonali depletanti le cellule B sono anch'essi IgG1. La maggior parte dei dati su gravidanza e terapie B depletanti derivano dall'oncologia e dalla reumatologia e sono quindi inficiati dalla frequente associazione con altri farmaci chemioterapici, citotossici o immunomodulanti e dal diverso meccanismo patogenetico.

Rituximab, anticorpo chimerico anti Cd20 è utilizzato come trattamento off-label nella SM, mentre è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR). Non è stato osservato un aumentato rischio di aborto o teratogenicità; nell'animale e nella donna esposta a rituximab si è osservata una transitoria deplezione linfocitaria nel neonato (Chakravarty et al 2011); il rischio che questa si sviluppi è maggiore quando la madre è esposta nel secondo e terzo trimestre.

Dal registro inglese delle gravidanze nell'AR vengono riportate 32 gravidanze in 23 donne esposte a rituximab prima della gestazione; in dieci donne l'esposizione era avvenuta entro i sei mesi dal concepimento; di queste 9 avevano un outcome noto: 6 nati vivi, 1 nato morto, 1

aborto spontaneo, 1 interruzione elettiva. Per le otto donne esposte tra i 6 e i 12 mesi prima del concepimento c'erano 7 outcome noti: 6 nati vivi e 1 aborto spontaneo (in quest'ultimo caso era anche avvenuta esposizione a metotrexate). Nelle rimanenti quattordici donne l'esposizione era avvenuta più di 12 mesi prima del concepimento e di queste vengono riportati 12 outcomes: 9 nati vivi, 1 aborto spontaneo, 1 interruzione elettiva, 1 nato morto (De Cock et al 2017).

Dati riguardanti gravidanze in donne esposte a rituximab per patologie autoimmuni neurologiche sono scarsi; in una valutazione retrospettica di quattro pazienti affette da miastenia gravis con esposizione dodici mesi prima del concepimento sono noti due outcome positivi (Stieglbauer et al 2017). Altri dati provengono da donne affette da neuromielite ottica; in un caso in cui la paziente aveva ricevuto rituximab 7 mesi prima del concepimento la gravidanza ha avuto esito positivo e la paziente è stata ritrattata 3 giorni dopo il parto (Ringelstein et al 2013). In questa paziente, gli autori riportano la presenza di Ab anti AQ4 nel sangue del cordone ombelicale e fino ai 3 mesi di vita del neonato (in assenza di segni neurologici) e deplezione linfocitaria B fino al sesto mese di vita.

Ocrelizumab, anticorpo umanizzato anti CD20 è stato approvato dalla FDA nel marzo 2017 per le forme di SM relapsing e primary progressive e da EMA nel gennaio 2018 per forme recidivanti di SM e per forme primariamente progressive in fase precoce (EMA 2018).

Dal momento che il suo ingresso in commercio è recente, la maggior parte delle informazioni sul trattamento anti CD20 deriva dall'esperienza con rituximab e dall'esame delle pazienti esposte ad ocrelizumab nell'ambito di trials clinici dal 2008 al 2017. Wray e collaboratori (Wray et al 2017) riportano 25 gravidanze in don-

ne affette da SM esposte a ocrelizumab; in 14 casi l'esposizione era avvenuta nei 3 mesi prima del concepimento o durante la gravidanza; di queste, 4 hanno avuto outcome positivo, 6 sono state interrotte elettivamente, 1 pretermine, 1 nato morto e due erano ongoing; di 31 donne affette da AR o LES sono riportate 33 gravidanze con 11 nati sani a termine; nelle rimanenti 7 avevano malformazioni strutturali, anomalie di sviluppo e/o parto pretermine, 2 interruzioni elettive e 10 aborti spontanei. Si raccomanda che le donne potenzialmente fertili utilizzino misure contraccettive durante la terapia con ocrelizumab e per 12 mesi dopo l'ultima infusione; ocrelizumab deve essere evitato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il potenziale rischio per il feto.

Avendo a disposizione farmaci che possono essere proseguiti in gravidanza, il neurologo e la paziente possono condividere delle strategie terapeutiche che consentono alla donna di effettuare un trattamento preventivo fino alla gravidanza o anche durante la gestazione.

Una strategia che può essere attuata nelle pazienti in terapia con farmaci di prima linea orali è di indirizzarle ad una prima linea iniettiva nel momento in cui esprimono il desiderio di gravidanza; nelle pazienti in terapia di II linea con fingolimod lo switch può avvenire verso la terapia con natalizumab fino alla fine del secondo trimestre di gravidanza e il ripristino della terapia orale subito dopo il parto.

### Farmaci e allattamento

Numerosi studi hanno valutato l'effetto dell'allattamento sul rischio di riacutizzazione; dati iniziali sembravano dimostrare un effetto protettivo dell'allattamento esclusivo al seno (Langer-Gould et al 2013; Pakpoor et al 2012). Successive rivalutazioni hanno evidenziato che questo dato era legato ad un bias di selezione e cioè che le donne che utilizzano l'allattamento esclu-

sivo erano quelle che presentavano una malattia più tranquilla (the PRIMs study; Hellwig et al 2015).

Non sembra esserci quindi un impatto dell'allattamento sul rischio di riattivazione nel post-partum; questo è legato principalmente all'attività di malattia pre-gravidanza.

Per questo motivo la scelta di allattare dovrebbe essere discussa tra medico e paziente prima del parto ed effettuata in base al tipo di decorso di malattia.

Per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci durante l'allattamento, i dati disponibili ci mostrano che gli interferoni vengono secreti solo in minima quantità nel latte materno (Hale et al 2012) e che non hanno effetti biologici sistemici quando assunti per via orale (Polman et al 2003), quindi possono essere utilizzati durante l'allattamento. Analogamente è ritenuto sicuro l'utilizzo di glatiramer acetato durante l'allattamento, in quanto si ritiene molto improbabile il suo passaggio nel latte materno per le grandi dimensioni.

Natalizumab è escreto nel latte materno; essendo una proteina molto grande (circa 149 KDa), è verosimile che venga distrutta dal tratto gastrointestinale del neonato e pertanto non assorbita. Alcuni esperti raccomandano di evitare l'allattamento, mentre altri non danno questa raccomandazione (Yarur et al 2013; Matro et al 2018; Mahadevan et al 2019); tuttavia, data la scarsità di dati disponibili, è indicata in scheda tecnica la sospensione dell'allattamento in caso di trattamento.

Alemtuzumab è presente nel latte materno e nella prole di topi femmina in fase di allattamento (Coyle et al 2016). Non è noto se alemtuzumab sia escreto nel latte umano, ma dato l'elevato peso molecolare (150KD), è verosimile che passi in minima quantità (Almas et al 2016).

Data la mancanza di dati, in RCP viene raccomandata la sospensione dell'allattamento durante ogni ciclo di trattamento con alemtuzumab e per quattro mesi

dopo l'ultima infusione di ogni ciclo; tuttavia, viene anche indicata una valutazione dei benefici dell'immunità conferiti dal latte materno rispetto ai potenziali rischi secondari all'esposizione al farmaco del neonato allattato.

Per quanto riguarda gli anticorpi anti CD20 e l'allattamento, alcuni autori riportano che il passaggio attraverso il latte sia poco probabile per l'elevato peso molecolare degli anticorpi monoclonali (Bragnes et al 2017); altri dati suggeriscono che rituximab possa essere trasportato dal tratto gastrointestinale neonatale al plasma (Voskuhl and Momtazee 2017). Da RCP viene indicato di non allattare al seno durante il trattamento con ocrelizumab.

Nella Tabella 2 sono riportati i dati relativi a interazione tra farmaco e allattamento e le raccomandazioni come indicate dalle schede tecniche dei farmaci approvati da AIFA.

Tabella 2.  
Farmaci e allattamento

Farmaco	Raccomandazioni da RCP
Interferoni beta	Può essere utilizzato durante l'allattamento
Glatiramer acetato	Considerare i rischi e i benefici relativi per la madre e il bambino
Teriflunomide	Controindicato
Dimetilfumarato	Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Devono essere presi in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna
Fingolimod	Le donne in trattamento non devono allattare con latte materno
Cladribina	Controindicato
Natalizumab	Indicata la sospensione dell'allattamento
Alemtuzumab	Indicata la sospensione dell'allattamento (da valutare rischi e benefici)
Ocrelizumab/Rituximab	Indicata la sospensione dell'allattamento

## Conclusione

La gravidanza è una delle tematiche che deve essere affrontata con le donne affette da SM e, quando possibile, con la coppia che intende avere una gravidanza: le pazienti devono essere informate che la malattia non preclude la maternità; devono essere condivise le scelte e le strategie terapeutiche nel momento in cui viene espresso il desiderio di gravidanza, informando su potenziali rischi e benefici dei vari farmaci.

La decisione riguardo all'allattamento si basa sul tipo di decorso della patologia negli anni precedenti la gravidanza e lo si sconsiglia nelle donne che presentano un decorso più aggressivo di malattia.

Al fine di una gestione completa è necessario che le diverse figure professionali coinvolte, neurologo, ginecologo e psicologo, laddove richiesto, interagiscano mettendo in condivisione le proprie competenze.

## 2.2. Il punto di vista della ginecologa

**A cura di Francesca di Sebastiano**

Clinica Ostetrico-Ginecologica, Ospedale Ss. Annunziata, Chieti

### SM e fertilità

Parlando di donne, il primo pensiero va al loro *desiderio di gravidanza* e alla paura dell'impatto che la SM possa avere sulla loro fertilità.

A riguardo, secondo diversi studi scientifici, è possibile affermare che la SM non impatta sulla fertilità della donna, che rimane sovrapponibile a quella della popolazione generale.

Quando si parla di *desiderio di gravidanza*, è importante sottolineare l'importanza del dialogo tra la donna e un team di specialisti esperti. Esternare il desiderio di gravidanza permette di organizzare un consulto preconcezionale multidisciplinare che è il modo ottimale per gestire correttamente i bisogni della paziente, aiutarla ad affrontare le problematiche che emergono, modulare al meglio la terapia nel periodo preconcezionale, durante tutta la gravidanza e il post partum. L'utilizzo di alcuni farmaci, infatti, è ritenuto sicuro

durante la gravidanza stessa, mentre per altri, per alcuni effetti di tossicità fetale, ne è sconsigliata l'assunzione dai 2 anni fino a 6 mesi prima del concepimento stesso. Per questo è caldamente consigliabile una consulenza preconcezionale almeno 6 mesi prima della gravidanza in centri con personale esperto.

Sebbene sia documentato che la SM non impatta sulla fertilità, sono riportati invece disturbi che condizionano la vita di coppia. È infatti dimostrato che le donne affette da SM presentino spesso una riduzione della libido, una diminuzione della sensibilità nelle zone genitali, dispareunia, nonché disturbi minzionali ed intestinali che possono influire sulle relazioni sociali e sulla sfera sessuale. È importante in questi casi far riferimento sempre a un gruppo di specialisti esperti che possano implementare la qualità di vita della donna affetta soprattutto in vista di una gravidanza.

L'Italia è uno tra i paesi europei con il più basso indice di natalità ed è tra quelli nei quali l'età media per la **prima gravidanza** risulta la più alta. Una tendenza spesso determinata da scelte di carattere volontario, ma su cui incide, in maniera non trascurabile, il costante aumento dell'infertilità sia femminile, sia maschile. Secondo una ricerca condotta dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) l'infertilità colpisce circa il 15% delle coppie con una ripartizione praticamente equa fra donne e uomini, mentre nel 20% dei casi le difficoltà di concepimento sarebbero da collegare a una combinazione di cause relative ad entrambi i partner. Per queste ragioni sono in costante incremento i pazienti che hanno deciso di superare queste difficoltà facendo ricorso alla **procreazione assistita** (PMA). Secondo i dati dell'ISS, infatti, negli ultimi sei anni gli italiani che hanno scelto di affidarsi a tecniche come la **fiwet** sono aumentati di quasi il 20%.

Le tecniche di PMA non sono controindicate nella donna con SM. Va però sottolineato come diverse evidenze scientifiche riportino una esacerbazione della malattia e la riattivazione delle lesioni, evidenti in risonanza magnetica, dopo l'utilizzo di gonadotrophin-releasing hormone (GnRH), un ormone utilizzato nei cicli di stimolazione ovarica. Per questo è importante rendere noto alle pazienti tale rischio prima di iniziare qualsiasi tipo di protocollo terapeutico e seguirle attentamente per intervenire qualora fosse necessario.

Alcune volte farmaci che vengono utilizzati per la SM possono influire sulla fertilità di una donna, come ad esempio la ciclofosamide, farmaco chemioterapico, che può agire negativamente sulla gametogenesi. Nei casi in cui le pazienti desiderose di prole devono sottoporsi a tale terapia, vengono indirizzate verso la procedura di crioconservazione degli ovociti, che permette loro di avere cellule uovo disponibili da poter utilizzare nel momento migliore.

## Counseling multidisciplinare: il family planning

Il desiderio di gravidanza è uno dei punti fondamentali che va discusso con la donna già dal momento della diagnosi, non solo con la figura del neurologo, ma con un team di specialisti che includa in modo completo la figura del ginecologo e dello psicologo.

Quando una donna con SM esprime il proprio desiderio di gravidanza, nella selezione di una terapia, l'attenzione va posta all'attività della malattia stessa, ai potenziali effetti del farmaco sulla gravidanza e sullo sviluppo fetale. Con il termine di terapia personalizzata viene considerato l'approccio medico più appropriato per il paziente, ovvero la corretta selezione del farmaco e la giusta valutazione del dosaggio con lo scopo di ottenere il massimo effetto con i massimi standard di sicurezza per la paziente.

La personalizzazione della terapia nel contesto di un family planning rimane uno dei nodi cruciali che riguarda la SM in gravidanza.

In linea generale le pazienti con SM devono seguire le raccomandazioni di tutte le future mamme, tra cui la cessazione del fumo, l'astensione da alcol, la dieta bilanciata, il supplemento di acido folico; inoltre va considerato nella pianificazione di una gravidanza in una donna con SM, il supplemento di vitamina D secondo le linee guida, con dosaggio di 1000/2000 U al giorno.

In passato, era generalmente sconsigliato l'utilizzo di terapie modificanti la malattia (dette DMT) per la SM in gravidanza, poiché non ne era stato approvato l'uso dal FDA. Anche oggi non ci sono studi prospettici o linee guida chiare a riguardo; nonostante ciò, ci sono diverse evidenze basate su studi osservazionali che dimostrano la sicurezza dell'uso di alcuni DMT

in gravidanza, sia per la madre che per il feto, nel ridurre le recidive e rallentare la progressione a lungo termine della disabilità.

La possibilità di utilizzare alcuni DMT aiuta nella gestione di quelle donne con SM ad elevato grado di attività con desiderio di programmare una gravidanza in tempi brevi e che non possono permettersi la sospensione della terapia per un periodo di tempo prolungato.

Tutte le linee guida raccomandano la sospensione di DMT prima di una gravidanza programmata e durante la gravidanza stessa, ad eccezione di quei casi in cui c'è un aumentato rischio di riattivazione della malattia dopo sospensione. In particolare, in uno studio di qualche anno fa, si è evidenziato come l'esposizione a DMT prima del concepimento e durante la gravidanza fosse associata ad un più basso rischio di ricadute nel post partum.

Il counseling tra la coppia e il team di specialisti risulta quindi fondamentale, soprattutto per quanto riguarda il management della terapia e della gravidanza, in modo da fare scelte farmacologiche corrette per la donna pur mantenendo la giusta protezione dalla malattia nel corso della gravidanza e nel delicato periodo del post partum.

## SM e gravidanza

Vi sono diverse evidenze scientifiche che sottolineano il ruolo protettivo della gravidanza sul decorso della SM: durante il periodo gestazionale si assiste ad un rischio ridotto di ricadute, soprattutto nel corso del terzo trimestre. Lo studio *PRISM* (Pregnancy in Multiple Sclerosis) è servito a confermare questa evidenza; è stato uno dei principali studi prospettici su SM e gravidanza e ha coinvolto 254 donne affette da SM, valutando gli effetti della gravidanza sulla malattia.

A spiegare l'effetto protettivo dalla gravidanza sulla malattia vi sono diverse teorie eziologiche, di cui la più nota si basa sulla

### *immunomodulazione materna.*

Il sistema immunitario della madre va incontro a modificazioni biologiche con l'intento di proteggere lo sviluppo del feto. Quest'ultimo, infatti, contenendo componenti antigeniche diverse anche di origine paterna, potrebbe essere considerato come un allotrapianto e rigettato dal sistema immunitario della madre; ciò non avviene proprio grazie ad un fisiologico processo di immunomodulazione.

È noto, infatti, come molte malattie autoimmunitarie vedano la gravidanza come un fattore protettivo nei confronti delle manifestazioni cliniche (ad esempio, artrite reumatoide e psoriasi).

Nella donna in gravidanza avvengono molti cambiamenti ed alcuni di questi sono ritenuti tra i principali responsabili dell'immunomodulazione, come l'aumento in circolo di ormoni quali estrogeni e progesterone. Questi crescono gradualmente durante la gravidanza con un picco nel terzo trimestre, epoca in cui infatti si assiste al massimo effetto protettivo nelle pazienti affette da SM.

Diversi studi hanno dimostrato come la percentuale di aborto spontaneo nelle donne con SM sia approssimativamente del 20%, ovvero sovrapponibile a quella della popolazione generale, e risulta essere indipendente dall'assunzione o meno di DMT.

Inoltre non è emerso un aumentato rischio di outcome avversi della gravidanza come il parto pretermine, l'iposviluppo fetale e la morte intrauterina. Altri studi hanno invece riportato un lieve aumento del rischio di avere feti SGA (Small for Gestational Age), ovvero feti costituzionalmente più piccoli in gravidanza.

In caso di SM caratterizzata da paresi o ipomobilità degli arti, è stato evidenziato un aumentato rischio trombotico, per cui sono consigliate elastocompressione e terapia con eparina a basso peso molecolare (EBPM) a discrezione del team multi-

disciplinare.

Uno studio ha riportato un aumentato rischio di infezioni urinarie nelle donne affette da SM in gravidanza, soprattutto se già portatrici di disordini disfunzionali delle basse vie urinarie secondari alla malattia stessa che vanno prontamente trattati per evitare complicazioni secondarie. Nel caso in cui ci fossero ricadute di SM in gravidanza, queste possono essere trattate nel secondo e terzo trimestre con corticosteroidi, mentre nel primo trimestre è consigliabile l'utilizzo di immunoglobuline in quanto la somministrazione di corticosteroidi è controindicata, mentre queste risultano sicure in tutti i periodi della gravidanza.

### SM e modalità del parto

Per la gestione della gravidanza di una donna affetta da SM è fondamentale la presenza di un team multidisciplinare anche relativamente alla scelta della modalità del parto.

È dimostrato come, rispetto alla popolazione generale, le donne con SM non hanno rischio aumentato di complicanze ostetriche come l'emorragia post partum, la preeclampsia, gli eventi ischemici, la morte fetale o altro, pertanto in considerazione di queste informazioni, la SM non rappresenta una controindicazione al travaglio di parto e al parto vaginale, che rimangono quindi la scelta migliore per la madre e il bambino. Inoltre le madri affette da SM possono beneficiare della parto analgesia che *non* presenta alcuna controindicazione.

Il taglio cesareo elettivo va programmato e riservato esclusivamente a quelle madri con severe disabilità motorie.

### SM e post partum

Tra i risultati dello studio prospettico PRISM soprariportato, che ha dimostrato l'effetto protettivo della gravidanza nelle donne con SM, è emerso un altro dato im-

portante: l'aumentato rischio di ricadute nel periodo del post partum, in particolare nei primi tre mesi.

È stato dimostrato che i fattori predittivi più importanti di ricadute nel periodo post partum sono: il tasso di ricadute nei due anni precedenti la gravidanza, lo score di disabilità delle donne prima della gravidanza stessa e l'età della donna al momento in cui è stata posta la diagnosi di SM. Altro dato importante mostra invece come la somministrazione di DMT nei due anni precedenti la gravidanza riduca il rischio di ricadute nel post partum del 45%. Non meno importante è il dato dell'aumentata incidenza di depressione post partum. Sia la donna che i familiari devono essere informati a riguardo, per riconoscere quanto prima i segnali del malessere della puerpera ed intervenire tempestivamente con un supporto psicologico e/o psichiatrico.

Nonostante il rischio aumentato di ricadute nel post partum, la gravidanza non presenta effetti negativi sul corso naturale della patologia a lungo termine, ma altresì si è visto come possa avere degli effetti positivi. Si è dimostrato, infatti, che le donne multipare hanno minori disabilità a lungo termine rispetto alle nullipare, forse proprio grazie all'immunomodulazione indotta dalle diverse gravidanze.

### SM e allattamento

Il Ministero della Salute raccomanda di offrire attivamente a tutte le donne servizi di protezione, promozione e sostegno dell'allattamento. Fra le iniziative consigliate rientra la formazione del personale dei reparti di maternità e delle cliniche per l'assistenza delle madri e dell'infanzia e per la pianificazione familiare sui benefici dell'allattamento naturale sulla salute. Il modo in cui una donna vive il travaglio e il parto influenza la sua motivazione all'allattamento al seno e la facilità con cui lo intraprende. La comprensione delle sue esigenze da parte del personale sanita-

rio, incluso il rispetto per la sua dignità e intimità, contribuiscono a farla sentire a proprio agio.

Il team multidisciplinare dovrebbe valutare prima del parto i rischi di possibili relapse in base all'attività della malattia degli ultimi 2 anni precedenti il parto. Questa valutazione dovrebbe portare a ipotizzare l'utilizzo di eventuali farmaci nel post partum e di conseguenza dare la conoscenza della possibilità o meno di allattare al seno alla paziente prima del parto stesso. In ogni caso l'allattamento al seno avviato non va mai sospeso.

## 2.3. Il punto di vista della psicologa

### A cura a cura di Martina Borghi

Psicologa e psicoterapeuta CReSM (Centro di Riferimento Regionale Sclerosi Multipla), Azienda Ospedaliera Universitaria S. Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

Nel ciclo di vita la nascita di un figlio rappresenta un importante cambiamento e nella rappresentazione sociale l'arrivo del primo figlio trasforma la coppia in famiglia.

In una donna con SM emergono vissuti peculiari rispetto alla prospettiva della maternità, bisogni specifici durante la fase di gestazione e interrogativi sulle possibili problematiche dopo la nascita del bambino.

Il presente contributo intende approfondire gli aspetti emersi nella ricerca qualitativa che ha indagato le esigenze delle donne con SM nel percorso della maternità, dalla programmazione della gravidanza all'allattamento. Il campione preso in esame è rappresentato da 10 donne di età

compresa tra i 26 e i 42 anni, con diagnosi ricevuta dal 1995 fino a pochi mesi fa, nel 2019. Le pazienti sono state sottoposte a intervista semi strutturata attraverso colloqui on line.

Sono stati esplorati i vissuti emotivi rispetto al rapporto SM e gravidanza, che cambia in funzione della tappa specifica che le donne stavano attraversando, ossia la pianificazione della gravidanza, la gestazione e il periodo post partum compreso tra i 6 mesi e un anno dalla nascita del figlio.

La SM produce un grande impatto sulla vita familiare, sociale e lavorativa, sulla progettualità della persona malata e sulle sue aspirazioni, determinando un cambiamento nella sua qualità di vita. La

sua comparsa costituisce un evento che mette in crisi l'organizzazione psicologica dell'individuo, che sperimenta un senso di perdita di controllo sulla propria vita e una rottura dell'immagine di sé e della propria identità.

Un primo elemento quindi da prendere in considerazione è la discrepanza tra il mondo della SM, caratterizzato dal doverci prendere cura dei sintomi presenti e adattarsi alla nuova condizione di persona malata con paure e incertezza per il futuro, e la progettualità vitale che comporta il desiderio di un figlio.

Infatti non è insolito che nel periodo successivo alla comunicazione della diagnosi la donna si senta costretta a posticipare questo desiderio e, in alcuni casi, a mettere in discussione la possibilità di procreare a causa del cambiamento di assetto psicologico che fisiologicamente avviene a seguito dell'arrivo della malattia nella propria vita. Più raramente si assiste invece a un'accelerazione repentina del desiderio di maternità, che può sottendere motivazioni legate al desiderio di "riscatto" e di "rivincita" sulla propria vita in risposta all'arrivo della malattia.

Nell'universo femminile sono molteplici e spesso inconse le motivazioni per cui si desidera un figlio. Una tra queste è riempire un vuoto personale quando, ad esempio, il rapporto con il proprio congiunto non è soddisfacente e quindi instaurare con il proprio figlio una forma alternativa di gratificazione. Sarebbe importante avere consapevolezza di questo processo di investimento che viene spostato dalla diade della coppia alla diade madre-figlio. Risulta fondamentale essere coscienti di quando il desiderio materno emerge come scelta strumentale di appagamento e dimostrazione delle proprie capacità nonostante la malattia, o per sanare un vuoto o allo scopo di risolvere problemi di coppia o, infine, come futuro aiuto per la malattia. Il figlio viene investito del ruolo

di "stampella" fisica ed emotiva per poter affrontare e superare insieme gli ostacoli della SM.

Questi esempi particolari di progettualità genitoriale finalizzata a uno scopo individualistico non emergono dal campione preso in esame che è invece caratterizzato da timori, dubbi e fantasie specifiche rispetto al decorso gravidanza e SM.

Dividendo i pensieri espressi in tre momenti peculiari, ossia prima della gravidanza, durante e dopo, possiamo esplorare in modo approfondito ciò che emerge in ogni fase.

Per quanto riguarda il **periodo di progettazione**, il primo elemento che si discosta dalle donne che non hanno una malattia fisica è l'obbligo di dover programmare la gravidanza. Ciò significa che la coppia decide di provare ad avere un figlio, quindi ne parla con il neurologo, il quale in base al tipo di farmaco definisce uno specifico tempo libero dalla terapia per poter procreare. Questo timing imposto dall'esterno contribuisce ad aumentare il senso di perdita di libertà ("devo rimanere incinta entro una data finestra temporale") e quindi anche di naturalezza, associandosi ad un aumento di pressione psicologica. Ciò si verifica ancora di più quando la gravidanza non arriva e quindi il neurologo propone di riprendere la terapia e posticipare il desiderio di diventare genitori in un momento successivo.

La sospensione del farmaco durante il periodo in cui si prova il concepimento può essere vissuta in modo diametralmente opposto: per qualcuna l'attenzione è posta sul periodo di "vacanza" dal farmaco in cui la donna si sente meno malata e contenta di non essere costretta a fare le terapie iniettive. Per qualcun'altra l'accento è posto sulla percezione di maggiore rischio di ricaduta e quindi il vissuto psicologico risultante è un mix tra desiderio di generatività e angoscia dal sentirsi non protetta dalla terapia.

In alcuni casi emerge anche una percezione di rischio di infertilità, che può essere frutto del non essere informate in modo completo e corretto sulle possibilità di gravidanza nella SM per quanto riguarda le donne in terapia con farmaci di prima linea.

Il panorama si modifica invece per le donne sottoposte a immunosoppressori perché in questo caso c'è maggiore rischio di infertilità, soprattutto se l'età della donna è più avanzata e si combina con una diminuzione della riserva ovarica. La procreazione medicalmente assistita rappresenta oggi un possibile percorso per le coppie che non riescono ad arrivare al concepimento in modo naturale. Rappresenta tuttora "un'area grigia" in cui si sta investendo negli ultimi anni ma non ci sono al momento protocolli e linee guida. Dal punto di vista psicologico, doversi rivolgere a un centro specializzato rappresenta una discrepanza tra ciò che viene comunemente pensato come un processo evolutivo naturale, che viene invece snaturato in quanto bisogna fare numerose visite, prendere farmaci e fare i conti con pensieri e vissuti emotivi di inadeguatezza e di difettosità ("devo prendere ormoni e fare specifiche terapie perché il mio corpo non fa quello che ci sia aspetta da lui, ossia procreare").

Queste problematiche a volte si associano a una **comunicazione da parte del neurologo** percepita come distaccata e non rispettosa del bisogno di avere un momento ad hoc per poter parlare di questo argomento così complesso e delicato. Spesso l'argomento è introdotto dalle pazienti e non dal clinico, il quale veicola le informazioni relative alla gravidanza nell'elenco delle varie informazioni da dare o, più raramente, non ne parla affatto. Quando poi la donna comunica di essere incinta può capitare di sentirsi non più accompagnata dal proprio punto di riferimento che è il neurologo, e che la relazione neurologo-paziente venga

sostituita da una nuova figura medica, il ginecologo. Ovviamente l'appoggio allo specialista della gravidanza è necessario e fondamentale, ma va curato questo passaggio da un professionista all'altro attraverso delle semplici modalità comunicative e relazionali che facciano sentire la paziente accolta e accompagnata nei vari step. È significativa la riflessione di un neurologo su una paziente con diagnosi RR al momento senza disabilità che si dichiara stupito delle preoccupazioni e del vissuto ansioso della donna. Questo riflette la necessità di una maggiore attenzione agli aspetti psicologici perché le emozioni non aumentano di intensità all'aumentare della gravità della patologia, quindi anche donne con SM senza sintomatologia importante possono manifestare paura, ansia e tensioni psicofisiche elevate. A questo proposito è utile sottolineare che in alcuni centri in cui l'équipe multidisciplinare prevede l'appoggio a un ginecologo specializzato in donne gravide con malattie, l'ambulatorio si chiama "assistenza alla gravidanza a rischio". Questo nome definisce una realtà poiché la gravidanza di una donna con SM è da monitorare più spesso e con modalità ed esami a volte differenti rispetto alle donne senza patologia. Non bisogna quindi stupirsi se la donna manifesti un aumento dell'ansia e dei pensieri preoccupanti proprio perché percepisce il progetto generativo come un rischio.

La presenza di una **équipe multidisciplinare** è esperienza di sole 3 donne sulle 10 intervistate che precisano come la presa in carico complessiva susciti un vissuto di tranquillità in cui ci si sente accolte e coinvolte nell'assetto decisionale. Al contrario, laddove ginecologo e neurologo sono sporadicamente in contatto, il rischio è che la paziente si trovi a dover restituire le informazioni dall'uno all'altro esperto, riportando il risultato delle analisi e gli esiti delle interazioni reciproche. Nei casi peggiori si danno informazioni parziali e

contraddittorie che non tengono conto di tutti gli elementi clinici, ma solo di quelli di stretta e propria pertinenza. Il rischio è di disorientare la paziente che non trova più una corrispondenza rispetto alle aspettative di fiducia e supporto che ripone nei medici, in particolare nel neurologo. Questo cortocircuito nel percorso di presa in carico come donna con SM e gravida viene messo in luce dalla comunicazione percepita come fredda, poco empatica e caratterizzata da incomprensioni e ascolto passivo del professionista sanitario. Il neurologo deve sapere che è possibile che la paziente sovra-investa sulla propria figura, aspettandosi una consulenza sulla maternità che in realtà non fa parte delle proprie competenze. Se da una parte la donna va inviata agli esperti del campo, dall'altra è importante che il neurologo non recida il legame di fiducia e vicinanza che si è costruito nel tempo con la signora demandando completamente al ginecologo, e di fatto rendendosi meno disponibile alla relazione terapeutica durante i nove mesi di gestazione.

Dalle interviste emerge come sia importante affrontare la tematica ancora presente della **paura di trasmissione genetica della malattia**, accompagnata da vissuti di colpa e responsabilità da parte della donna. Per quanto riguarda il contenuto della comunicazione è necessario focalizzare l'attenzione sulla differenza tra trasmissione genetica e familiarità della malattia e, per quanto riguarda l'aspetto relazionale, sul cogliere e dare spazio all'espressione emotiva della donna.

In termini di coppia, qualche donna lamenta il poco supporto da parte del **partner**, che teme invece un eccessivo carico gestionale della gravidanza. Un ulteriore elemento degno di nota sono le esternazioni da parte di famiglia o amici, che in alcuni casi vengono percepite dalla donna come un giudizio morale sulle proprie scelte, giudizio sostenuto dallo stereotipo

sotteso che una donna malata ha meno diritto di una donna sana di diventare mamma.

Infine, un aspetto da tenere in considerazione è quando la donna/coppia vuole pianificare un'ulteriore gravidanza per non lasciare da solo il primo figlio, e quando il figlio rientra in un'idea di riscatto e rivincita sulla malattia ("posso essere di nuovo madre nonostante le difficoltà che la SM mi provoca").

Alcuni pensieri e timori si affacciano già durante il periodo di programmazione della gravidanza come le fantasie rispetto al parto, all'allattamento e, più in generale, sull'essere una "buona" madre.

Nel **periodo gestazionale** alcuni timori sono simili a tutte le donne anche senza SM, come la paura di non riuscire a portare a termine la gravidanza, le fantasie rispetto al parto, al dolore e a come poterlo gestire.

Nelle donne con SM emergono però anche alcune peculiarità: la paura di ricadute e l'interpretazione di sintomi legati alla gravidanza ma erroneamente imputati alla SM. È ormai risaputo da tutte le donne che durante la gravidanza è raro avere delle ricadute di malattia. Nonostante ciò, nella mente delle donne si affacciano dei timori sentendo il proprio corpo in trasformazione, con il rischio di valutare sintomi quali nausea e stanchezza come risveglio della SM anziché come manifestazioni fisiologiche correlate allo stato gravidico. Se a livello neurologico i nove mesi di stato interessante sono caratterizzati nella maggior parte dei casi da un periodo silente da parte della malattia, sappiamo però che il periodo successivo al parto è particolarmente delicato, in quanto è più probabile che la malattia si risvegli e ci possano essere degli attacchi. Quindi, da un punto di vista psicologico, il momento di profonda gioia per la nascita del proprio figlio coincide con la consapevolezza e l'angoscia di poter stare male e di avere un peggiora-

mento dei sintomi. È previsto che la donna inizi subito dopo il parto una terapia di prevenzione e contenimento di eventuali ricadute. Questo trattamento farmacologico rappresenta una protezione fisica e psicologica dalla malattia perché le paure legate al risveglio della SM vengono mitigate dal ricominciare immediatamente la terapia. Però la neomamma sperimenta che il nuovo ruolo genitoriale corrisponde al sentirsi “nuovamente” malata.

È nel periodo del **puerperio** che può essere particolarmente importante la figura del partner che viene coinvolto sia come genitore che come sostegno e supporto alla propria compagna.

Anche l'**allattamento**, o meglio, l'impossibilità di allattare, rappresenta un importante elemento nella strutturazione dell'identità materna che si sta sviluppando nella donna.

Il campione ascoltato riporta che il tema dell'allattamento viene complessivamente poco trattato con le pazienti o rimandato, “barattato” a favore di una rapida ripresa delle terapie. Più spesso le donne si affidano al clinico ritornando di fatto a sentirsi prese in carico dal proprio neurologo, senza manifestare i propri desideri in merito all'allattamento. Come in tutti i casi in cui viene inibita una possibilità di scelta, è possibile che si attivi il fenomeno motivazionale della reattanza psicologica in cui, nel momento in cui viene eliminata la scelta relativa all'allattamento, questa opportunità viene avvertita come prioritaria, fondamentale e insostituibile. A ciò si associa anche il desiderio spesso inconscio di verificare il buon funzionamento del proprio corpo che è fisiologicamente predisposto al nutrimento del proprio figlio.

Ne consegue che il tema dell'allattamento va gestito in modo accurato e va curata la comunicazione dei clinici, i quali devono da una parte porre attenzione

a non sminuire desideri leciti e naturali della donna, e dall'altra ricordare alla donna che l'attaccamento e la relazione madre-bambino passa sia attraverso l'allattamento al seno che con il biberon. Quindi, nelle donne a cui viene prospettato di non allattare per riprendere subito le terapie e che invece desiderano poter fare questa esperienza, si favorisce la visione del momento dei pasti del neonato come momento di scambio affettivo e vitale indipendentemente dal fatto che il latte sia materno o artificiale. Questo è il tipo di approccio prediletto dai neurologi definiti interventisti, ossia quelli che scelgono di non far allattare la propria paziente in funzione della veloce ripresa della terapia. L'altra modalità è invece quella dei neurologi chiamati attendisti, ossia quelli che lasciano alla donna un periodo di tempo per allattare, per poi passare al latte artificiale quando sarà terminato il periodo concordato di sospensione della terapia. Certamente tutte le donne manifestano un desiderio di maggiore rassicurazione sull'argomento perché la ricerca autonoma di informazioni sul web rischia di veicolare indicazioni differenti su temi come l'utilizzo dei farmaci durante l'allattamento.

Il tema della comunicazione è quindi ancora una volta uno degli aspetti determinanti che emerge dalle donne intervistate e che è declinato in modo specifico nelle varie fasi del percorso di gravidanza, rispetto ai diversi professionisti con cui è necessario interloquire.

Dal confronto tra esperti della branca neurologica e ginecologica sono state formulate linee guida per migliorare la gestione della paziente con SM in gravidanza.

È interessante notare che le pazienti intervistate richiedano la presenza dello psicologo all'interno dell'**équipe multidisciplinare** per avere una figura che possa essere di supporto emotivo e che offra

loro uno spazio e un tempo dove esprimere liberamente dubbi, bisogni e vissuti. Le donne diminuiscono il senso di vulnerabilità quando sanno di poter usufruire di uno spazio di ascolto durante la gravidanza o di poter accedere a servizi psicologici specifici messi a disposizione nei reparti di ostetricia.

Il servizio di consulenza psicologica va inteso come accompagnamento della donna nella delicata fase di gravidanza e puerperio, per condividere le emozioni presenti e per sostenere nel percorso della genitorialità. Questo anche in assenza di un eventuale quadro clinico psicopatologico.

Nel gruppo intervistato si deduce che l'aiuto psicologico è vissuto come un supporto ad affrontare gli stressor che si incontrano durante la vita, lavorando sulle risorse utili ed efficaci della persona per affrontare al meglio la situazione. Non intervengono in questo caso i pregiudizi e gli stereotipi negativi a volte ancora presenti rispetto alla figura del terapeuta, ma prevale il concetto di sostegno per vivere nel modo migliore possibile quello che le donne richiedono: essere viste come mamme o future mamme prima ancora che come pazienti con SM.

**Bibliografia**

- 1) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502–1517.
- 2) Robertson NP, O’Riordan JI, Chataway J, et al. Offspring recurrence rates and clinical characteristics of conjugal multiple sclerosis. *Lancet*. 1997;349(9065):1587–1590.
- 3) Ebers GC, Yee IM, Sadovnick AD, et al. Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring. Canadian Collaborative Study Group. *Ann Neurol*. 2000; 48(6):927–931.
- 4) 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):285–291.
- 5) Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127(6):1353–1360.
- 6) Miller DH, Fazekas F, Montalban X, et al. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(5):527–536.
- 7) Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the ‘treatment era’. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(5):280–9.
- 8) Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, et al. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler*. 2011;17(4):423–430.
- 9) Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(20):1794–1802.
- 10) Hellwig K, Geissbühler Y, Sabid\_o 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(Suppl 15):S49.005.
- 11) Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: a prospective cohort study. *Mult Scler*. 2016;22(6):810–816.
- 12) 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(1):124.
- 13) Hellwig K, Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011;258(3):502–503.
- 14) 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.
- 15) 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(Suppl 15):P42–095.
- 16) 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):161–178.
- 17) 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):133–138.
- 18) 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;10:1–8.
- 19) Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82(8):674–680.
- 20) 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; 11:175628641880476.
- 21) Multiple Sclerosis Awareness. 2019 [cited 2019 Dec 17]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/updated-restrictions-gilenya-multiple-sclerosismedicine-not-be-used-pregnancy\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/updated-restrictions-gilenya-multiple-sclerosismedicine-not-be-used-pregnancy_en.pdf).
- 22) Meini I, Havla J, Hohlfeld R, et al. Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(7):991–994.
- 23) Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Feliu-Rey E. Rebound of disease activity during pregnancy after withdrawal of fingolimod. *Eur J Neurol*. 2013;20:e109–110.
- 24) Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003;21:3365–9.
- 25) Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1155/2012/985646>. Epub 2011 Oct 1.
- 26) Sandborn WJ and Yednock TA. Novel approaches to treating inflammatory bowel disease: targeting alpha-4 integrin. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2372–2382.
- 27) Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015;21:198–205.
- 28) Giannini M, Portaccio E, Hakiki B et al. Pregnancy and fetal outcomes after in utero exposure to natalizumab in patients with multiple sclerosis: a prospective, nation-wide, controlled study. *Neurology*. 2016;86(16 Suppl):S24.006 (Abstract).
- 29) Demortiere S, Rico A, Maarouf A et al. Maintenance of natalizumab during the first trimester of pregnancy in active multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 1–7 DOI: 0.1177/1352458520912637.
- 30) Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs.

CNS Drugs. 2015;29:207–20.

- 31) Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:280–9.
- 32) Alrpoughani R, Altintas A, Al Jumah M et al. Pregnancy and the use of disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis: benefits versus risks. *Mult Scler Int*. 2016;2016:1034912.
- 33) Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014 Jul 1;71(7):891–5. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.209.
- 34) Plavina T, Muralidharan KK, Kuesters G, et al. Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. *Neurol* 2017; 89: 1584–1593. 2017/09/17. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004485.
- 35) Hale G. The CD52 antigen and development of the CAMPATH antibodies. *Cytotherapy* 2001; 3:137–143.
- 36) Fox EJ. Alemtuzumab in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(12):1789–1797.
- 37) Cossburn MD, Harding K, Ingram G, et al. Clinical relevance of differential lymphocyte recovery after alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurol* 2013; 80(1): 55–61.
- 38) Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(3):198–210.
- 39) Oh J, Achiron A, Chambers C, Fox E, McCombe P, Otero S, et al. Pregnancy outcomes in patients with RRMS who received alemtuzumab in the clinical development program. *Neurol* 2016;86(16 Suppl):S24.008 (Abstract).
- 40) Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2014; doi: 10.1177/1352458514546790.
- 41) Tuohy OT, Costelloe L et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:208–215. doi:10.1136/jnnp-2014-307721.
- 42) Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117(5):1499–506.
- 43) De Cock, D., Birmingham, L., Watson, K.D et al.K.L., 2017. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis ever treated with rituximab. *Rheumatology* 56, 661–663.
- 44) Stieglbauer, K., Pichler, R., Topkian, R., 2017. 10-year-outcomes after rituximab for myasthenia gravis: efficacy, safety, costs of in-hospital care, and impact on childbearing potential. *J. Neurol. Sci.* 375, 241–244.
- 45) Ringelstein M., Harmel, J., Distelmaier, F et al., 2013. Neuromyelitis optica and pregnancy during therapeutic B cell depletion: infant exposure to anti-AQP4 antibody and prevention of rebound relapses with low-dose rituximab postpartum. *Mult. Scler.* 19, 1544–1547.
- 46) EMA 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>.
- 47) Wray, S., Bader-Weder, S., Buffels, R., et al. An update on pregnancy outcomes following ocrelizumab treatment in patients with multiple sclerosis and other autoimmune diseases. In: MSPARIS2017: The 7th Joint ECTRIMS-ACRIMS Meeting, 25-28 October 2017. Paris, France.
- 48) Langer-Gould A, Hellwig K. One can prevent post-partum MS relapses by exclusive breastfeeding: yes. *Mult Scler*. 2013;19:1567–1598.
- 49) Pakpoor J, Disanto G, Lacey MV, et al. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol*. 2012;259(10):2246–2248.
- 50) Hellwig K, Rockhoffm, Herbstritt S, et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol* 2015;72(10):1132–1138.
- 51) Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transfer of interferon beta-1° into human breastmilk. *Breastfeeding Med*. 2012;7(2):123–125.
- 52) Polman C, Barkhof F, Kappos L, et al. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Mult Scler*. 2003;9(4):342–348.
- 53) Yarur A, Kane SV. Update on pregnancy and breastfeeding in the era of biologics. *Dig liver Dis* 2013;45:787–94.
- 54) Matro R, Martin CF, Wolf D et al. Exposure concentrations of infants breastfed by woman receiving biologics therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology* 2018;155:696–704.
- 55) Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway. A report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology* 2019;156:1508–24.
- 56) Almas S, Vance J, Baker T, et al. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. *Mult Scler Int* 2016;2016:6527458.
- 57) Bagnes, Y., Boshuizen, R., de Vries, A et al. Low level of rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation. *Rheumatology* 2017;56 (6), 1047–1048.
- 58) Voskuhl R., Momtazee, C. Pregnancy: effect on multiple sclerosis, treatment considerations, and breastfeeding. *Neurotherapeutics* 2017;14, 974–984.

Onda medica è la collana di monografie scientifiche di approfondimento e aggiornamento dedicata ai medici promossa dall'Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere.

Dal 2006 Onda promuove la medicina di genere a livello istituzionale, scientifico, sanitario-assistenziale e sociale con l'obiettivo di sostenere, tutelare e migliorare la salute delle donne secondo un approccio life-course, declinando attività e progetti sulla base delle specifiche esigenze dei diversi cicli vitali femminili.

[www.ondaosservatorio.it](http://www.ondaosservatorio.it)

[www.bollinirosa.it](http://www.bollinirosa.it)

[www.bollinirosargento.it](http://www.bollinirosargento.it)



con il contributo incondizionato di

