



12 NOVEMBRE 2020

H-open day SCLEROSI MULTIPLA

conosci, previeni, cura

FOCUS FERTILITA', GRAVIDANZA E POST PARTUM



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS

DIPARTIMENTO
SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

U.O.C. OSTETRICIA E GINECOLOGIA
Prof. Arsenio Spinillo

UOSD OSTETRICIA E GINECOLOGIA -
PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)
Prof.ssa Rossella E. Nappi

IRCCS Policlinico San Matteo
Padiglione 7

GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

Ambulatorio Preconcezionale e della Gravidanza ad alto rischio

Responsabile: Dott.ssa Fausta Beneventi

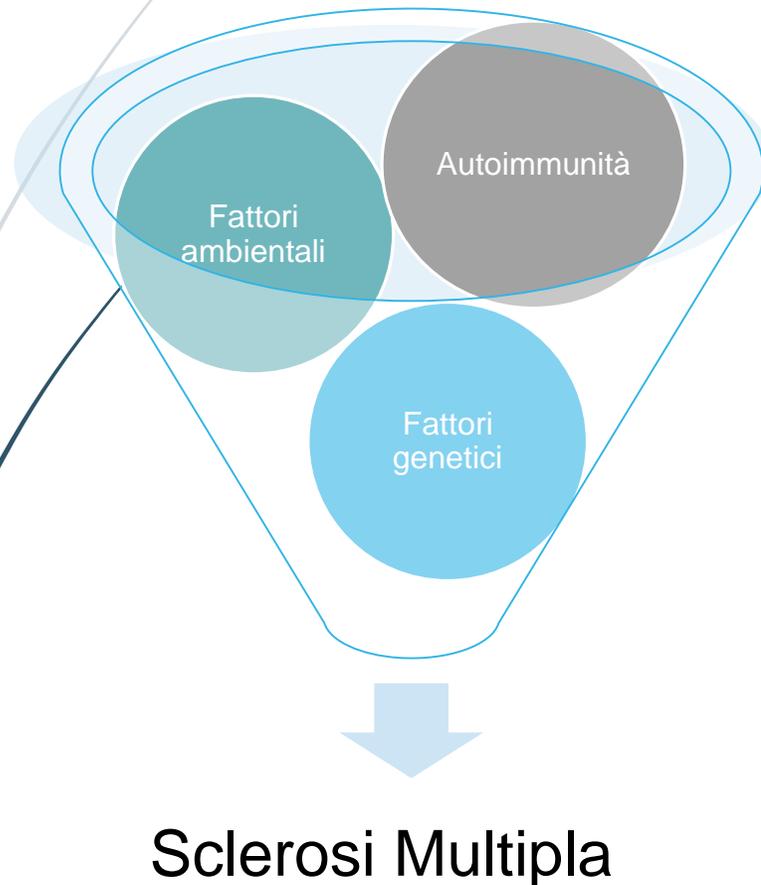
Collaboratori: Dott.ssa Irene De Maggio, Dott.ssa Camilla Bellingeri

Ambulatorio Sclerosi Multipla (IRCCS Casimiro Mondino)

Responsabile: Prof. Roberto Bergamaschi

SCLEROSI MULTIPLA (SM)

Malattia disimmune del sistema nervoso centrale che colpisce una popolazione giovane e caratterizzata da lesioni demielinizzanti e degenerazione del tessuto nervoso.



Più comune nelle donne;
Prevalenza nel sesso femminile in
aumento -> **GENDER BIAS**
Rapporto F:M -> 3 : 1.



SCLEROSI MULTIPLA E CICLO MESTRUALE

La maggior parte degli studi tratta l'effetto del ciclo mestruale e dei cambiamenti ormonali sui sintomi di sclerosi multipla. In particolare l'attività di malattia peggiora alcuni giorni prima delle mestruazioni e migliora con l'inizio del flusso mestruale, queste modificazioni sono attribuite alle fluttuazioni degli ormoni sessuali durante le fasi del ciclo mestruale.

Solo pochi studi valutano l'effetto della sclerosi multipla sulle caratteristiche del ciclo mestruale.

Dopo la diagnosi di malattia, tra i disturbi mestruali, il più frequente è l'irregolarità dei cicli mestruali, mentre prima della diagnosi questi non sembrano più frequenti rispetto ai controlli.

Le pazienti SM lamentano più spesso rispetto ai controlli disturbi tipici della sindrome premestruale, più frequenti prima, durante e dopo il flusso.

SCLEROSI MULTIPLA E FERTILITÀ



Nel complesso, la fertilità non sembra compromessa in misura significativa nelle donne con SM

Solo il 43% circa delle donne con SM va incontro a una gravidanza dopo la diagnosi;

In uno studio retrospettivo condotto in due centri, il 41,4% delle donne con SM ha concepito dopo la diagnosi (n=445)

In uno studio retrospettivo multicentrico tramite questionario, il 43% delle donne con SM ha concepito dopo la diagnosi (n=100)



CONTRACCEZIONE

La contraccezione è un argomento importante da discutere con la paziente con SM perché l'età di insorgenza è proprio in età riproduttiva.

La contraccezione è uno strumento importante per le pazienti con SM per la programmazione ottimale di una gravidanza e per prevenire gravidanze indesiderate, in particolare in pazienti in terapia con farmaci non sicuri in gravidanza (Dimetilfumarato, Teriflunomide, Fingolimod, Alemtuzumab, Cladribina, Ocrelizumab).

CONTRACCEZIONE: INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

I DMTs (Disease Modifying Therapies) non diminuiscono l'efficacia della contraccezione ormonale (studi di interazione farmacologica limitati).

Alcuni farmaci impiegati per il trattamento di condizioni associate a SM o di specifici sintomi possono avere interazioni con i contraccettivi orali.

Queste interazioni possono portare a una riduzione dell'efficacia dei contraccettivi orali o una modificazione dell'efficacia di altre molecole.

- *Modafinil per os diminuisce i livelli di etinilestradiolo alterando il metabolismo del farmaco attraverso il pathway ossidativo mediato dal citocromo P450.*
- *Alcuni antiepilettici (fenitoina, carbamazepina, barbiturici, primidone, topiramato e oxcarbazepina) riducono l'efficacia dei contraccettivi orali a base di esclusivamente progestinico e combinati.*



PLANNING: GESTIONE PRIMA DELLA GRAVIDANZA

La sclerosi multipla non è di per se un fattore di rischio per la gravidanza, al contrario è possibile che abbia un effetto protettivo, caratterizzato da elevati livelli di ormoni sessuali e le modificazioni epigenetiche sulla risposta infiammatoria e immunitaria.

La presenza di una **malattia stabile** è la condizione ottimale per affrontare la gravidanza, infatti un appropriato planning della gravidanza non può essere iniziato durante la fase attiva di malattia, ma solo dopo una risposta alla terapia, comprovata da una condizione di nessuna evidenza di attività di malattia (no evidence of disease activity -NEDA), stabilito sulla base di criteri clinici e radiologici.

Nella situazione ottimale, questa condizione di inattività deve persistere da **2 anni**, periodo che sembra il più appropriato, considerando anche il rischio di sospensione della terapia. Questo periodo può essere ridotto a **un anno** e, in generale, la durata del periodo di osservazione deve essere individualizzata e adattata alla paziente, tenendo in considerazione il tipo di terapia e l'evoluzione della malattia.

SCLEROSI MULTIPLA E PMA

Circa il 10-15% delle donne hanno difficoltà ad ottenere una gravidanza per cui fanno riferimento a tecniche di fecondazione assistita

Fatta eccezione per il monitoraggio ecografico dell'ovulazione qualunque protocollo di PMA prevede l'induzione farmacologica dell'ovulazione multipla (CFM):

1. Soppressione farmacologica del picco spontaneo di LH (Analoghi del GnRH / Antagonisti del GnRH)
2. Stimolazione della crescita follicolare multipla (somministrazione gonadotropine)
3. Induzione della maturazione finale del follicolo (somministrazione di HCG)

L'utilizzo di GnRH AGONISTI è associata con un rischio aumentato di 7-9 volte di esacerbazione della SM nei 3 mesi post-procedura

GnRH ANTAGONISTI e gonadotropine ricombinanti NON hanno effetto sul decorso della SM

Pazienti che ottengono la gravidanza non mostrano ricadute

Meccanismi coinvolti nel peggioramento della sclerosi multipla dopo tecniche PMA:

- Interruzione temporanea della terapia
- Evento stressante associato alla condizione di infertilità
- Modificazioni immunologiche indotte dagli ormoni con un incremento delle citochine proinfiammatorie e anticorpi anti-MOG, aumento della migrazione attraverso la barriera emato encefalica di cellule del sistema immunitario.

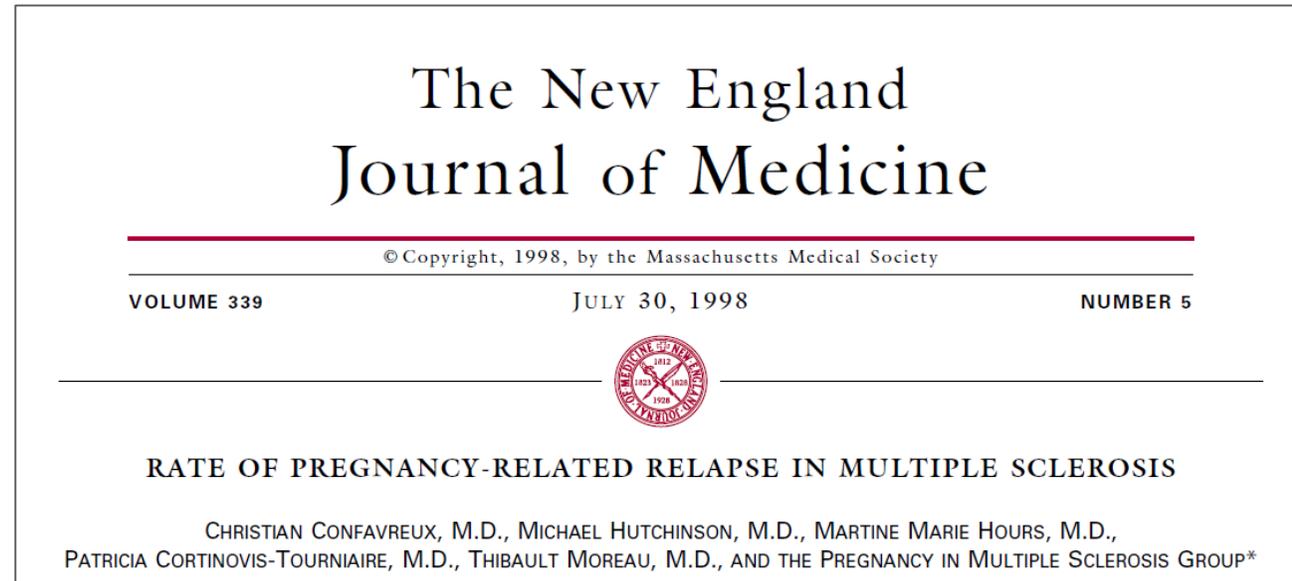


PLANNING: GESTIONE PRIMA DELLA GRAVIDANZA

- ACIDO FOLICO (**5 mg/die**; iniziare 3 mesi prima del concepimento)
- VITAMINA D (la carenza è associata a maggiore rischio SM; livelli più bassi in gravidanza e postparto vs pz sane) (raccomandazione ACOG 2011: 1000-2000 UI/die)
- STOP FUMO
- DIETA EQUILIBRATA
- ESAMI PRECONCEZIONALI+ funzionalità TIROIDEA
- *Screening autoimmunità sistemica*

GRAVIDANZA E SCLEROSI MULTIPLA: RICADUTE

La gravidanza è considerata un periodo in cui rischio di ricadute diminuisce significativamente, soprattutto nel terzo trimestre.



PRIMS studio prospettico su 254 donne SM durante la gravidanza: riduzione del **70% del tasso annuale di ricaduta nel terzo trimestre rispetto a un anno prima della malattia.**

GRAVIDANZA E SCLEROSI MULTIPLA: RICADUTE

Terapia

Ricadute cliniche sono meno frequenti durante la gravidanza, ma possono presentarsi in particolar modo nei primi due trimestri

Trattamento della ricaduta sporadica durante la gravidanza:

Non ci sono controindicazioni alla terapia short-term convenzionale con corticosteroidi:

Prednisolone o metilprednisolone per 3-5 giorni sicuri nel secondo e terzo trimestre

Nel terzo trimestre terapia short-term non impatto su peso fetale.

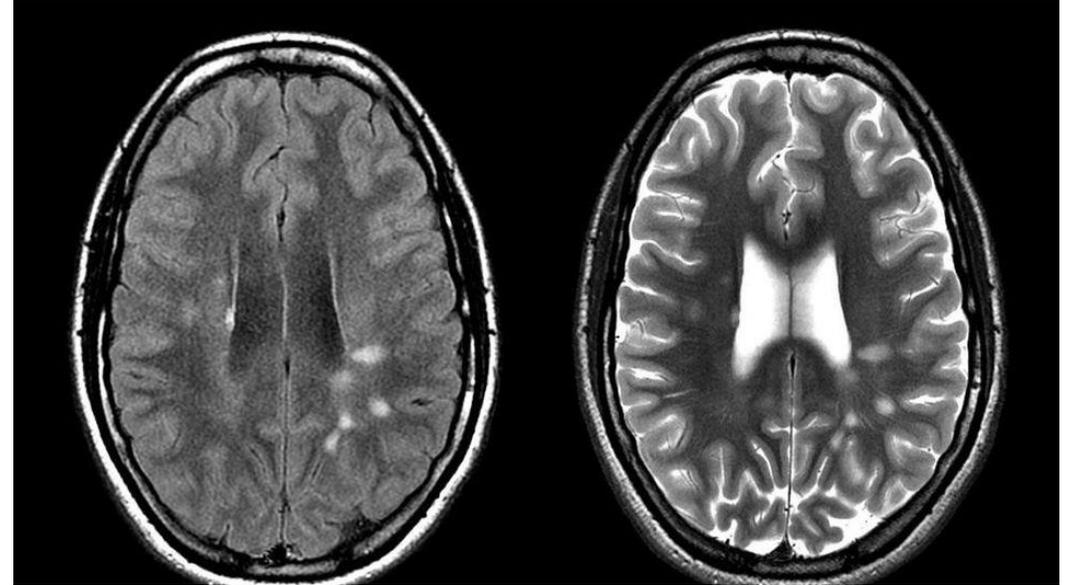
GRAVIDANZA E SCLEROSI MULTIPLA: RICADUTE

Diagnosi

RMN non è associata a danno fetale

Non controindicata dalla 20^a settimana

Evitare mdc poiché chelati di gadolinio potrebbero dissociarsi nel compartimento amniotico, raggiungendo potenzialmente concentrazioni tossiche



GRAVIDANZA E SCLEROSI MULTIPLA: DISABILITÀ

La gravidanza di per se non influisce negativamente sul decorso di malattia.

Attualmente non ci sono dati sufficienti sull'effetto benefico della gravidanza e della parità sulla disabilità a lungo termine, anche se non sembra chiaro se la gravidanza aumenti o meno il rischio di progressione secondaria.

Le raccomandazioni rimangono quelle di raggiungere un buon controllo della malattia prima del concepimento.



PARTO E PARTOANALGESIA

Le decisioni riguardanti la tipologia del parto vengono valutate sulla base di considerazioni di tipo ostetrico-ginecologico o su indicazione neurologica. Il parto cesareo non è associato a effetti negativi sul decorso post parto della SM.

L'analgisia del parto non è influenzata dalla sclerosi multipla;

L'anestesia peridurale non ha effetti sulla progressione della malattia

Procedura sicura sia per il parto vaginale sia per il taglio cesareo



PUERPERIO

I primi 3 mesi dopo il parto rappresentano il periodo con maggiore rischio di ripresa clinica / RMN della malattia, superati i quali la malattia ritorna allo stato pregravidico. Si ipotizza che possa dipendere dalle fluttuazioni ormonali tipiche della gravidanza e del puerperio capaci di influenzare anche le reazioni del sistema immunitario.



ALLATTAMENTO

La raccomandazione generale è quella di incoraggiare l'allattamento al seno per i suoi noti effetti positivi, con l'eccezione nei casi in cui si riinizi una terapia con farmaci che passano nel sangue materno. Questo bilancio rischio-beneficio tra i potenziali benefici dell'allattamento al seno e la necessità di una terapia è diverso da paziente e paziente, va dunque affrontato caso per caso.



ALLATTAMENTO

La scelta dell'allattamento è controversa.

Pazienti devono essere informate che se scelgono di allattare è importante che venga mantenuto un allattamento **ESCLUSIVO**.

Dipende dall'attività della malattia pregravidica.

L'allattamento non è associato ad aumento di recidive postpartum salvo per le forme pregravidiche aggressive.

Alcuni studi suggeriscono che l'allattamento soprattutto se prolungato (≥ 4 months), riduce rischio di SM nel bambino.

IFN beta e PEG-IFN possono essere considerate le scelte terapeutiche in allattamento.

CONCLUSIONI

Nelle pazienti con sclerosi multipla la gravidanza è spesso motivo di preoccupazione.

L'argomento "Gravidanza" deve essere introdotto il prima possibile, meglio in epoca preconcezionale.

La gestione multidisciplinare è indicata per ridurre al minimo i rischi materno-fetali, gestire il monitoraggio dei farmaci in termini di sicurezza e di efficacia e identificare la strategia terapeutica più appropriata per ciascuna paziente, grazie alle evidenze scientifiche, all'esperienza clinica e all'integrazione di diverse competenze.