



Immunoterapia

Opzioni di trattamento dei disturbi della fertilità di natura immunologica

Alcuni dei disturbi immunitari che possono essere correlati all'incapacità di concepire e/o partorire un bambino sono riscontrati in circa il 10% dei pazienti che si rivolgono ai centri di riproduzione assistita. Molti di questi disturbi immunitari possono essere trattati in modo da aumentare le possibilità di gravidanza e di un esito favorevole della stessa.

L'immunointervento medico deve essere supportato dall'anamnesi, dal quadro clinico e dai risultati degli esami. Ovviamente non è corretto prescrivere un trattamento immunologico alla cieca o con il sistema del "cos'altro potremmo provare". D'altra parte, sono sempre le persone a essere trattate, non i risultati di



MUDr. Karin Černá

Dottore in Immunologia Clinica e Allergologia

laboratorio. Quindi è altrettanto sbagliato iniziare automaticamente un trattamento immunologico sulla base di una singola o unica anomalia di laboratorio, se null'altro indica un disturbo immunitario.

Ecco un breve riassunto dei trattamenti che offriamo presso la nostra struttura per il trattamento delle cause immunologiche dei disturbi della fertilità.

Corticosteroidi

È tuttora uno dei farmaci immunomodulatori più efficaci e comunemente utilizzati. Con l'aiuto dei corticosteroidi è possibile influenzare il numero di globuli bianchi (leucociti e linfociti), la produzione di agenti pro-infiammatori (citochine), la funzione di una serie di enzimi, la permeabilità dei vasi sanguigni a importanti attori dell'infiammazione o inibire la produzione di anticorpi sbagliati.

In immunologia riproduttiva si utilizzano corticosteroidi in compresse o in forma iniettabile, soprattutto nei seguenti casi

- ✓ in caso di rilevamento di leucociti anomali e/o eccessivi nel sangue e/o nell'endometrio, che possono rendere difficile l'incontro dello spermatozoo con l'ovulo e l'insediamento dell'embrione nell'utero.
- ✓ in caso di infiammazione indesiderata,
- ✓ qualora sia necessario sopprimere la produzione di auto/anticorpi sbagliati.

La dose, la forma di dosaggio e la durata del trattamento sono sempre stabilite da un immunologo, tenendo conto della natura del disturbo immunitario e della sua intensità e decorso.

La somministrazione di corticosteroidi può essere problematica nelle donne con diabete, ipertensione, alti livelli di obesità, malattie infiammatorie gastriche, gravi disturbi emorragici, disturbi della pressione intraoculare difficili da trattare o gravi stati depressivi.

Le dosi di corticosteroidi utilizzate in immunologia riproduttiva sono solitamente

piccole o moderate e il trattamento è quindi associato a un rischio molto basso di reazioni avverse. Se si verificano, si tratta di un'aumentata suscettibilità alle infezioni, cambiamenti di umore, mal di testa ed eventualmente gonfiore legato a una cattiva gestione del sodio e dell'acqua.

Oltre ai corticosteroidi, il medico può prescrivere farmaci per proteggere lo stomaco dall'irritazione, vitamina D e calcio per proteggere le ossa e i denti, oppure compresse di potassio e magnesio.

Intralipidi

Si tratta di emulsioni di grassi sterili contenenti olio di soia e lecitina. La miscela di vari grassi insaturi ha un effetto molto rapido sul sistema immunitario, soprattutto sulla funzione dei globuli bianchi.

In immunologia riproduttiva utilizziamo gli intralipidi soprattutto quando abbiamo bisogno di sopprimere rapidamente e energicamente le reazioni indesiderate dei linfociti NK (natural killers) e T. Si tratta di un farmaco galenico - infusione programmata da un medico specificamente per un determinato paziente - che viene preparato immediatamente prima della somministrazione. Questo è uno dei motivi per cui utilizziamo gli intralipidi per i concepimenti a tempo preciso, cioè soprattutto nel contesto dei trasferimenti di embrioni. È importante notare che l'effetto immunomodulante dell'intralipide è legato

alla sua dose e concentrazione, e la prima infusione deve essere somministrata prima dell'aumento dei livelli di progesterone nel sangue. Pertanto, anche per la terapia con intralipidi utilizziamo schemi di dosaggio affermati, che di solito prevedono la somministrazione della prima infusione ben prima del trasferimento dell'embrione. In gravidanza, possono essere somministrati a intervalli di una o tre settimane; dal secondo trimestre in poi, il loro uso diminuisce.

Gli intralipidi vengono somministrati per infusione endovenosa, che dura circa 1,5 ore. Il trattamento è molto sicuro e ben tollerato. Gli intralipidi non possono essere somministrati a persone allergiche alla soia, alle uova e alle arachidi e la loro somministrazione può essere problematica nelle donne con gravi disturbi del metabolismo dei grassi o con gravi patologie epatiche.



Immunoglobuline

Si tratta di prodotti medicinali ottenuti dal plasma di molte migliaia di donatori di sangue. Contengono una varietà di anticorpi di classe IgG contro una serie di sostanze nocive, motivo per cui sono chiamati polispecifici. Il loro intervento nel funzionamento dell'immunità è multiforme; in immunologia riproduttiva, si utilizza in particolare la loro influenza sulla maturazione e sull'aumento del numero di linfociti T regolatori (Treg), che sono il principale garante immunologico dell'induzione della tolleranza fetale da parte dell'immunità materna.

Si tratta di derivati del sangue e il trattamento è molto costoso. Inoltre, questi farmaci hanno restrizioni prescrittive relativamente severe. Ciò significa che il

loro rimborso da parte dell'assicurazione sanitaria pubblica è legato solo ad alcune diagnosi. In immunologia riproduttiva, la loro somministrazione può essere presa in considerazione nelle donne con aborti ricorrenti o dopo ripetuti fallimenti nell'impianto di un embrione di buona qualità in condizioni di immunità cellulare compromessa comprovata in laboratorio. Il secondo gruppo è costituito da donne con una produzione insufficiente di importanti fattori immunitari propri (ad esempio, anticorpi).

Le immunoglobuline polispecifiche vengono somministrate mediante iniezioni intramuscolari, infusioni sottocutanee o endovenose.

Inibitori della fosfodiesterasi

Sono farmaci che, tra l'altro, inibiscono la produzione di agenti embriotossici nei globuli bianchi. In immunologia riproduttiva, li utilizziamo soprattutto nei casi in cui non possiamo o non riusciamo a influenzare il disturbo dell'immunità cellulare con i corticosteroidi o il loro effetto è insufficiente. La pentossifillina è la più utilizzata. Il farmaco è molto ben tollerato. Gli effetti collaterali comprendono una riduzione della pressione arteriosa con associato un lieve fastidio di tipo cefalico.



Idrossiclorochina

L'idrossiclorochina è un farmaco originariamente utilizzato per il trattamento della malaria. Oggi è utilizzato principalmente nel trattamento di malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico, ed è quindi un farmaco antireumatico. L'idrossiclorochina agisce sul sistema immunitario in diversi modi: riduce l'attività delle cellule immunitarie, in particolare dei linfociti T, inibisce la produzione di citochine pro-infiammatorie e interferisce con la funzione di enzimi e recettori coinvolti nella risposta immunitaria.

Il farmaco può essere utilizzato nell'ambito del trattamento dei disturbi della fertilità su base immunologica, in particolare nelle donne affette da malattie autoimmuni o da un aumentato rischio di complicazioni immunologiche in gravidanza. Nelle donne

con malattie autoimmuni come il lupus o la sindrome antifosfolipidica, l'idrossiclorochina può contribuire a ridurre il rischio di complicazioni durante la gravidanza, tra cui l'aborto spontaneo o la preeclampsia. Alcuni studi indicano che l'idrossiclorochina può migliorare i risultati per le donne che si sottopongono alla tecnologia di riproduzione assistita, riducendo le reazioni immunologiche che possono ostacolare l'impianto dell'embrione. Nelle donne con infiammazione cronica, l'idrossiclorochina può contribuire a ridurre l'attività infiammatoria e a migliorare l'ambiente uterino per il successo della gravidanza. L'idrossiclorochina ha bisogno di diverse settimane per avere effetto. Tuttavia, è un farmaco molto sicuro, generalmente ben tollerato e privo di effetti collaterali gravi.

Altri farmaci

Metformina

È un farmaco utilizzato per il trattamento del diabete di tipo 2. Tuttavia, trova applicazione come farmaco aggiuntivo nei disturbi dell'ovulazione dovuti alla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Soprattutto nelle donne con PCOS e sovrappeso, i medici sfruttano anche l'effetto antinfiammatorio della metformina. L'obesità è una condizione pro-infiammatoria e l'infiammazione è uno dei fattori che influenzano la fertilità nelle donne obese. Tuttavia, non utilizziamo la metformina singolarmente come immunomodulatore.



Eparine a basso peso molecolare

In cooperazione con un ematologo, è possibile utilizzare eparine a basso peso molecolare per modulare la risposta immunitaria. Si tratta di iniezioni che agiscono sulla coagulazione del sangue. Se utilizzate in una dose cosiddetta profilattica, cioè come protezione contro la formazione di un coagulo di sangue, possono avere un ulteriore effetto immunomodulatore, ad esempio hanno un effetto benefico sulla cosiddetta cascata del complemento. La terapia con eparina è utilizzata in pazienti con malattie autoimmuni e positività agli anticorpi antifosfolipidi, dove la sua somministrazione può ridurre il numero di perdite precoci di gravidanza e l'incidenza della pre-eclampsia.



Vitamina D

È classificata come vitamina liposolubile. Tuttavia, secondo le ultime scoperte, è un ormone dalle molteplici azioni che svolge un ruolo importante nella regolazione dell'immunità. La sua quantità sufficiente nel luogo di insediamento dell'embrione è un prerequisito per il corretto equilibrio dei componenti dell'immunità che proteggono l'embrione da influenze ambientali indesiderate. La vitamina D è importante anche per il corretto sviluppo dei vasi sanguigni della placenta, il cui malfunzionamento può manifestarsi nella fase avanzata della gravidanza e portare alla pre-eclampsia e ad altre complicazioni della gravidanza.

Acido acetilsalicilico

Ha effetti antinfiammatori noti da tempo. Inoltre, influisce favorevolmente sull'equilibrio degli enzimi e degli ormoni locali, proteggendo così i vasi sanguigni che riforniscono il feto da coaguli e infiammazioni. Viene utilizzato nelle donne con sindrome antifosfolipidica ed è efficace nella prevenzione della preeclampsia nelle donne ad alto o medio rischio di questa malattia se la terapia viene iniziata prima della 16a settimana di gravidanza.

Nella nostra struttura NON UTILIZZIAMO attualmente alcuni farmaci per i disturbi della fertilità, che a volte vengono richiesti dalle nostre pazienti su raccomandazione di altre cliniche (spesso straniere) o di cui le pazienti vengono a conoscenza attraverso consultazioni e discussioni su Internet.

- **Anticorpi monoclonali terapeutici, o biologici:** ciò è dovuto principalmente alla sproporzione tra l'elevato rischio di effetti collaterali e i potenziali benefici di questo trattamento. Tuttavia, se il trattamento biologico viene utilizzato a causa di una malattia autoimmune cronica (infiammazione intestinale idiopatica, sclerosi multipla, artrite reumatoide, ecc. Per alcuni farmaci biologici esistono già prove solide e chiare della loro sicurezza sia durante il tentativo di concepimento che durante la gravidanza.
- **Fattori di crescita:** anche in questo caso, ciò è dovuto alla mancanza di prove sufficienti per il loro utilizzo e al rischio di effetti avversi.
- **Tacrolimus:** per le stesse ragioni dei due gruppi di farmaci sopra menzionati.
- **Immunizzazione con i globuli bianchi del partner:** questo metodo è stato abbandonato da tempo in tutto il mondo a causa della sua inefficacia e del rischio di reazioni di ipersensibilità.
- **Azatioprina:** è un farmaco molto efficace per il trattamento di diversi disturbi immunitari ed è sicuro anche in gravidanza, poiché non penetra nel flusso sanguigno del feto. Tuttavia, il suo effetto sull'immunità si manifesta solo nell'arco di alcuni mesi, per cui non la utilizziamo per influenzare il fattore immunologico dell'infertilità. Tuttavia, se una donna assume azatioprina da molto tempo per trattare una malattia autoimmune (per esempio, il morbo di Crohn) o dopo un trapianto, manteniamo il farmaco nella terapia.



Siete pronti a fare il primo passo?

Se siete pronti, prenotate il vostro primo appuntamento presso la nostra clinica. I nostri coordinatori possono offrirvi appuntamenti di persona, telefonici o video. Su richiesta, siamo disponibili durante il normale orario di lavoro, in un orario che si adatta alle vostre preferenze.

Prenota un consulto con uno dei nostri specialisti della fertilità



Europe IVF International s.r.o.
www.europeivf.com/it
info@europeivf.com
+420 257 225 751

**Se avete dei dubbi,
chiedete a noi.**



You dream. We care.