



PMA

procreazione
medicalmente assistita

e SM

Una prima guida

**SCLE
ROSI
MULTI
IPLA**
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM

AISM. INSIEME, UNA CONQUISTA DOPO L'ALTRA



PMA

procreazione
medicalmente assistita
e SM

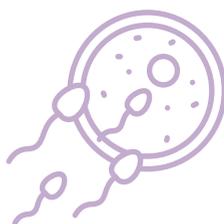
Una prima guida



Associazione Italiana Sclerosi Multipla APS-ETS

SM e Procreazione Medicalmente Assistita

Testi a cura di: Paola Anserini, Matilde Inglese, Benedetta Goretta, Grazia Rocca

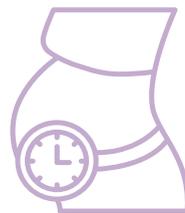


Hanno collaborato: Maria Cellerino, Alessia Villani

Coordinamento editoriale
Manuela Capelli



Publicato e distribuito da:
Associazione Italiana Sclerosi Multipla APS-ETS
Via Operai, 40 - 16149 Genova
Copyright AISM 2022



Prima edizione: 2022

Tutti i diritti sono riservati.

È vietata la riproduzione con qualsiasi mezzo, anche se parziale, senza il permesso scritto dell'editore.

Immagini: ©AISM



Impaginazione: Modicomunicare

Stampa: Giuseppe Lang srl
ISBN - 978-88-7148-163-0



Avevo così paura. Ma il desiderio era più forte: per questo mi sono informata bene e ho deciso di provare con la PMA. Con mio marito, con lo psicologo, e un medico attento a fianco. Tenete le dita incrociate per me!

Ester



Indice

- 01 | Scegliere di diventare genitori _____ 07
- 02 | Fertilità e SM _____ 11
- 03 | Il percorso di procreazione
medicalmente assistita _____ 16
- 04 | L'arrivo di una gravidanza _____ 27
- 05 | AISM vicino a te _____ 35

01 | SCEGLIERE DI DIVENTARE GENITORI



Io e mia moglie purtroppo non possiamo avere figli. Stiamo pensando alla procreazione assistita, ma abbiamo paura che la SM possa complicare ancora un percorso già complesso e faticoso.

Gianni

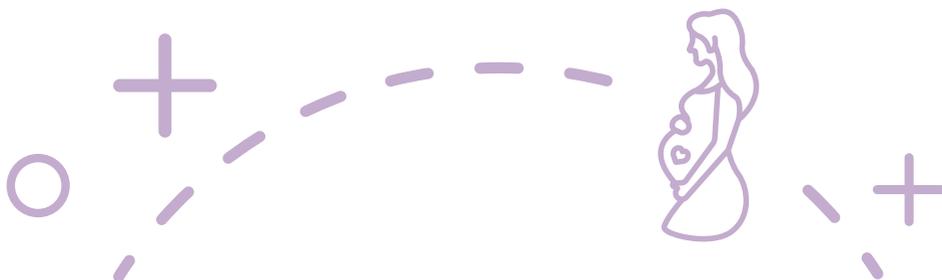
La sclerosi multipla spesso esordisce nel periodo più florido e produttivo della vita della donna, con il concreto rischio di influenzare in modo pervasivo la pianificazione familiare. Negli ultimi anni sono significativamente aumentate le evidenze scientifiche in grado di dimostrare che è possibile realizzare questo progetto di vita, senza impatti significativi a lungo termine sull'andamento della malattia e senza causare danni al nascituro. Nel 2019 sono state pubblicate in Inghilterra delle linee guida relative alla gestione delle donne con SM che ricercano una gravidanza. In accordo con quanto riportato, tutte le donne con SM in età fertile dovrebbero avere una consulenza specifica sulla possibilità di intraprendere una gravidanza innanzitutto al momento della diagnosi di SM, poi a intervalli regolari (almeno annualmente), e qualora stiano per avviare una terapia nuova.





Innanzitutto, le donne con SM dovrebbero essere informate che, in caso di desiderio di gravidanza, dovrebbero discuterne con il neurologo prima di provare a concepire. In parallelo, i neurologi che hanno in cura donne con SM dovrebbero sempre tenere in considerazione la sicurezza dei diversi trattamenti farmacologici al momento della prescrizione del farmaco a donne in età fertile che desiderino una gravidanza. In generale, sappiamo che la gravidanza ha un ruolo protettivo sulla malattia (ossia il rischio di ricadute si riduce durante la gravidanza stessa). Ci sono tuttavia crescenti evidenze di un aumento del tasso di recidiva associato al ritardo nell'inizio del trattamento con farmaci che modificano la malattia e/o all'interruzione dei farmaci modificanti il decorso di malattia in pre-gravidanza o immediatamente post-concepimento. Questi aspetti potrebbero avere effetti negativi significativi sulla disabilità a lungo termine nelle donne con SM. Pertanto, sempre in accordo con quanto riportato sul consenso UK, l'avvio di una terapia modificante il decorso di malattia non dovrebbe mai essere posticipato per il desiderio avere figli in futuro.

Tuttavia, il trattamento precoce apre un dilemma su cosa fare quando la donna con SM desidera rimanere incinta mentre sta assumendo uno di questi trattamenti. È infatti giusto ricordare che, ad oggi, la maggioranza dei farmaci utilizzati nella SM rientra nella categoria identificata dalla Food and Drug Administration come “C” per l'uso in gravidanza (“Rischio non escluso”; no studi sull'uomo ma potenziali benefici che potrebbero giustificare l'uso del farmaco in gravidanza), poiché i dati relativi al profilo di sicurezza durante la gravidanza e ai rischi per il feto sono ancora limitati. Questo significa che la maggior parte dei farmaci utilizzati per la SM devono essere sospesi, e in alcuni casi è richiesto un periodo anche di alcuni mesi tra la sospensione del farmaco e la ricerca del concepimento. La naturale riduzione delle ricadute che si verifica durante la gravidanza potrebbe non essere sufficiente per controllare l'attività della malattia in donne che devono sospendere un farmaco. In caso di una gravidanza “pianificata” quindi, per ridurre il più possibile il periodo durante cui le pazienti potrebbero rimanere senza terapia – non essendo ancora protette



dalla gravidanza stessa - la consulenza sui farmaci che modificano la malattia e su eventuali farmaci sintomatici in gravidanza deve avvenire prima che la donna interrompa la contraccezione (è consigliabile parlare con il proprio neurologo del proprio desiderio di gravidanza almeno 6 mesi prima rispetto a quando si vorrebbe sospendere la contraccezione), laddove possibile. Inoltre, nel caso in cui la donna riferisca un desiderio di gravidanza, dovrebbe essere suggerita una valutazione ginecologica prima di interrompere un trattamento, in modo da poter identificare precocemente (e se necessario trattare) eventuali problematiche di fertilità, in una fase in cui la paziente sia ancora protetta dal trattamento. Quando invece la gravidanza non è cercata, ma la donna con SM rimane incinta, è consigliabile non interrompere improvvisamente i farmaci, ma contattare il neurologo di riferimento il prima possibile per avere un consiglio in merito alla gestione terapeutica.

Farmaci per la SM: indicazioni generali in tema di gravidanza

In linea generale, e in base alle informazioni ad oggi disponibili, i trattamenti di prima linea iniettabili come glatiramer acetato ed interferone beta possono essere continuati durante la gravidanza. Le donne con SM in terapia con natalizumab in genere avevano una malattia altamente attiva prima dell'inizio trattamento; in questi casi può essere presa in considerazione la prosecuzione del trattamento durante la gravidanza, dal momento che il farmaco sembrerebbe essere sicuro per la mamma e il feto durante la gravidanza, e che invece la sua sospensione è associata a un significativo rischio di riattivazione di malattia e/o rebound. I dati relativi all'uso di dimetilfumarato in gravidanza sono limitati; ad oggi questo farmaco non è raccomandato durante la gravidanza, e il suo utilizzo andrebbe preso in considerazione solo se chiaramente necessario e se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. Teriflunomide e fingolimod (così come gli altri modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato quali siponimod, ponesimod o ozanimod) sono controindicati in gravidanza; prima dell'inizio di questi trattamenti, le donne in età fertile devono essere informate sui potenziali rischi per il feto, devono avere un test di gravidanza negativo e devono fare uso di misure contraccettive efficaci; per le donne trattate con questi farmaci che desiderino iniziare una gravidanza l'assunzione del prodotto deve essere interrotta ed è consigliabile una procedura di eliminazione accelerata per quanto riguarda teriflunomide, e una prosecuzione dell'uso di misure contraccettive per 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento in caso di modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato. La gravidanza non è raccomandata per i 4 mesi successivi alemtuzumab



e per 6 mesi dopo il trattamento con cladribina; tuttavia, passato questo periodo di tempo, non ci sono controindicazioni. Per quanto riguarda le terapie anti-CD20, le indicazioni ad oggi dicono che non è consigliabile concepire per 12 mesi dopo aver ricevuto ocrelizumab e 6 mesi dopo avere ricevuto ofatumumab.

È comunque importante ricordare che la valutazione terapeutica va personalizzata in base alle caratteristiche dei singoli pazienti. Dal momento che alcuni farmaci utilizzati nella SM potrebbero avere un effetto negativo sul feto anche quando assunti dall'uomo (in particolare nel caso di teriflunomide e cladribina), è raccomandabile avere un colloquio con il proprio neurologo ed eventualmente eseguire presso uno specialista una valutazione della fertilità anche per gli uomini con SM che desiderino intraprendere un percorso di paternità.



Gli aggiornamenti sui farmaci

È importante ricordare che le informazioni sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza è in continua evoluzione e viene aggiornata regolarmente man mano che vengono pubblicati nuovi dati, pertanto le persone con SM dovrebbero tenersi aggiornate tramite il loro neurologo curante o altri canali informativi come quelli messi a disposizione dell'Associazione.

02 | FERTILITÀ E SM

Prima di parlare della fertilità nelle persone con SM è necessario fare un accenno alla definizione di fertilità e infertilità in generale.

La valutazione della fertilità di un individuo, sia maschio che femmina non può prescindere dalla valutazione della fertilità della coppia e dal fattore tempo.

La probabilità di concepimento mensile di una coppia giovane che ha rapporti liberi almeno 2-3 volte alla settimana non supera il 30%. L'85-90% delle coppie senza problemi di fertilità concepisce entro 1 anno dall'inizio dei rapporti non protetti. Dopo un anno, le probabilità di concepimento spontaneo non sono nulle ma diminuiscono.

Pertanto, convenzionalmente, per infertilità si definisce quella condizione in cui una coppia non abbia concepito dopo un anno di rapporti non protetti con una frequenza adeguata (almeno 2-3 volte alla settimana).

È per questo che generalmente gli accertamenti diagnostici non vengono avviati prima di un anno di tentativi a meno che non ci siano segni clinici o elementi anamnestici che suggeriscano un problema, come irregolarità mestruali, interventi chirurgici sugli organi genitali, pregresse terapie con effetto gonadotossico ecc .

Tuttavia nelle coppie in cui uno dei due partner ha la sclerosi multipla la “finestra riproduttiva” può in alcuni casi essere ridotta dalla necessità di sospendere le terapie durante la ricerca di gravidanza per cui è opportuno anticipare la valutazione specialistica per individuare precocemente eventuali cause di infertilità che potrebbero ritardare il concepimento (tabella 1).

Quando l'anamnesi riproduttiva indica la necessità di fare approfondimenti diagnostici, questi possono essere eseguiti nel periodo di wash out da farmaci, risolvendo eventuali problemi in questo periodo e ottimizzando le tempistiche per la ricerca di concepimento (tabella 2).

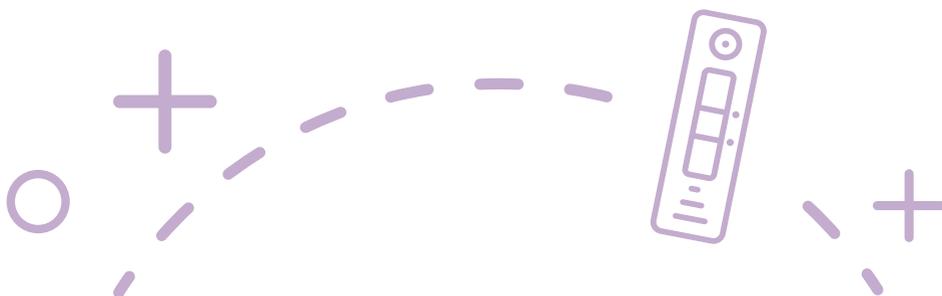
Solo in una minoranza di casi l'infertilità può essere attribuita a un'unica causa ben definita e assoluta - per esempio tube chiuse, assenza di ovulazione, assenza di spermatozoi -; nella maggior parte dei casi la causa dell'infertilità di coppia è multifattoriale, spesso riguarda entrambi i partner e non è assoluta, cioè c'è una residua, più o meno remota, possibilità di concepimento spontaneo.



Il fattore che impatta più significativamente sulla fertilità sia spontanea che con tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita è l'età della donna.

La fertilità della donna è massima tra i 20 e i 30 anni, subisce un primo calo significativo, anche se graduale, già intorno ai 32 anni e un secondo più rapido declino dopo i 37 anni, fino ad essere prossima allo zero negli anni che precedono la menopausa, che in genere si verifica intorno ai 50 anni. Intorno ai 40 anni si assiste all'ingresso in una fase di subfertilità con ridotte possibilità di concepire sia spontaneamente che con tecniche di PMA.

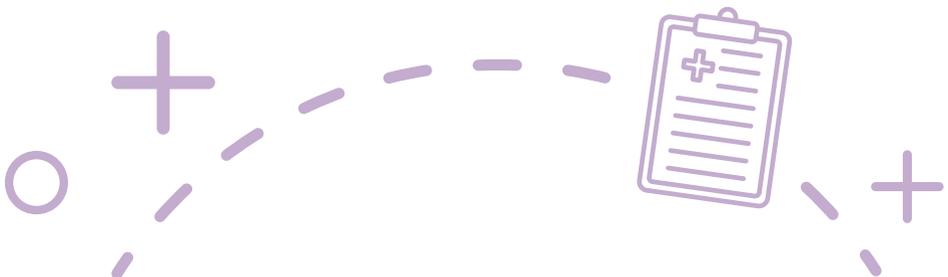
Il calo di fertilità età-dipendente è dovuto sia alla riduzione numerica che qualitativa degli ovociti (Riserva ovarica). Mentre l'unico indicatore della qualità degli ovociti è l'età della donna, è possibile avere una misura anche se indiretta del numero di ovociti dosando un ormone nel sangue detto ormone glicoproteico Anti Mulleriano (AMH), che può essere dosato in qualsiasi fase del ciclo, e insieme alla conta ecografica dei follicoli antrali (piccoli follicoli ovarici, al secondo stadio di maturazione, che presentano al proprio interno una cavità denominata antro), impiegato per definire la "Riserva Ovarica".



Riserva ovarica e fertilità



Oggi quindi, in realtà, il miglioramento dei trattamenti consente a un numero sempre maggiore di persone con SM di avere una qualità di vita "normale" e quindi di poter pensare alla creazione di una famiglia esattamente come fanno le persone senza la malattia.





Le valutazioni da eseguire in caso di SM:

Valutazione con il neurologo per:

- definire se la malattia è stabile ed è quindi il momento adeguato per la riproduzione
- valutare se la terapia in atto è compatibile con la gravidanza
- effettuare eventuali modifiche terapeutiche

Valutazione pre-concezionale con un ginecologo che abbia competenze in medicina della riproduzione per:

- prescrizione esami pre-concezionali
- accurata anamnesi mirata a identificare eventuali fattori di rischio per infertilità
- eventuali esami diagnostici mirati ai rilievi anamnestici
- prescrizione esami di primo livello, soprattutto nei casi in cui esista una ridotta finestra per la riproduzione fra le somministrazioni di farmaci

Tabella 1

Valutazioni di primo livello (possono essere effettuati anche prima di iniziare la ricerca di un concepimento)

DONNA	UOMO
Anamnesi Riproduttiva	Anamnesi Riproduttiva
Ecografia transvaginale con conta follicoli antrali	Spermiogramma
Dosaggio AMH (prelievo ematico in qualsiasi fase del ciclo)	

Tabella 2

Esami diagnostici mirati (sulla base di riscontri anamnestici e/o sulla base dei risultati degli esami di primo livello)

DONNA	
Rilievo Clinico	Approfondimento Diagnostico
<ul style="list-style-type: none">Irregolarità mestruali/AmenorreaAumentato rischio occlusione tubaricaAumentato rischio di fattore peritoneale/ Miomi intramurali/cisti ovaricheAumentato rischio fattore uterinoAumentato rischio genetico	<ul style="list-style-type: none">Dosaggi Ormonali completi eventualmente seriatiIsterosalpingografia o IsterosonografiaLaparoscopiaIsteroscopia e/o Eco 3DIndagini genetiche

UOMO	
Rilievo Clinico	Approfondimento Diagnostico
<ul style="list-style-type: none">Segni di flogosiOligospermia	<ul style="list-style-type: none">Spermicoltura - visita andrologicaDosaggi ormonaliEsami geneticiEcodoppler testicolareVisita andrologica

03 | IL PERCORSO DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

Il ricorso a tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita è indicato tutte le volte che si individua un ostacolo assoluto al concepimento spontaneo ma anche quando c'è un ritardo di concepimento sine causa (Infertilità inspiegata). Quando non si identifica una causa assoluta di infertilità, in genere si attende almeno un anno di rapporti non protetti prima di ricorrere a tecniche di PMA ma questo periodo può essere anche più breve quando l'età della donna è > ai 38 anni.

L'infertilità riguarda circa il 15% delle coppie, per cui dobbiamo attenderci che anche fra le coppie in cui uno dei partner abbia la SM, 1 su 6 o 7 abbia problemi di infertilità.



Indicazioni a tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita nella SM

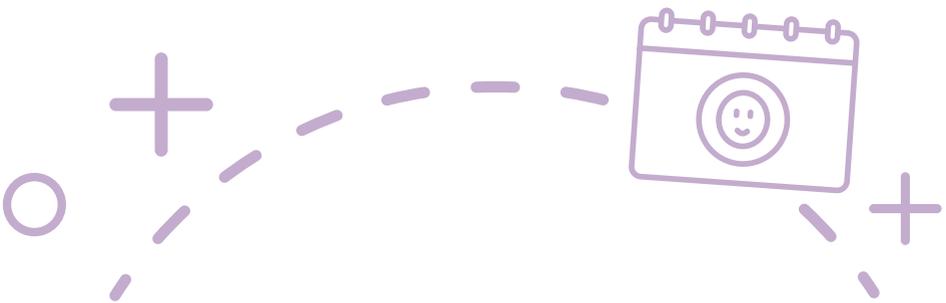
- Quando una coppia in cui uno dei partner ha la sclerosi multipla non riesce a concepire spontaneamente può ricorrere a tecniche di fecondazione assistita.
- Nelle coppie in cui uno dei partner ha la SM, il ricorso a tecniche di fecondazione assistita può essere preso in considerazione anche se, per riprendere al più presto terapie non compatibili con la gravidanza, sia necessario accelerare i tempi
- Nelle persone con SM che devono sottoporsi a terapie gonadotossiche (Trapianto, ciclofosfamide) è indicato crioconservare i gameti (ovociti o spermatozoi) prima dell'inizio delle cure.

PMA: un percorso a tappe

Le tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita includono: l'Inseminazione Intrauterina e la Fecondazione in vitro con tecnica FIVET o ICSI.

L'Inseminazione Intrauterina (IUI) consiste nell'introduzione di spermatozoi, preventivamente selezionati e attivati in laboratorio, all'interno della cavità uterina al momento dell'ovulazione. Questa tecnica, semplice e poco invasiva può essere effettuata sia in un ciclo spontaneo che dopo stimolazione ormonale. Richiede un monitoraggio ecografico specifico per individuare il momento dell'ovulazione. Ha un tasso di successo medio del 10% a ciclo. Possono essere effettuati più cicli anche consecutivamente, in genere non più di 3-4. Le indicazioni alla IUI sono l'infertilità inspiegata e il lieve fattore maschile e può essere effettuata solo dopo l'accertamento della pervietà tubarica, cioè della condizione di assenza di ostacolo al passaggio nelle tube uterine, con una Isterosalpingografia o Isterosonografia.

La Fecondazione in vitro prevede invece il prelievo chirurgico degli ovociti dopo una stimolazione ormonale e la loro inseminazione con spermatozoi selezionati e attivati mediante due possibili tecniche di laboratorio: la IVF o la ICSI (vedi figura). Nella IVF gli spermatozoi vengono lasciati in una capsula con gli ovociti in modo che avvenga la fecondazione secondo una selezione "naturale". Nella ICSI, per ottenere la fecondazione, il biologo seleziona un singolo spermatozoo e lo inietta dentro un ovocita. I criteri di scelta di una delle due tecniche di fecondazione in vitro esulano dall'obiettivo di questo trattato, tuttavia è bene sapere che per la donna con SM le fasi del trattamento, i controlli clinici previsti, i risultati e le complicanze per IVF o ICSI non differiscono.





FASI del trattamento di Fecondazione Assistita (IVF/ICSI)

1. Fase preparatoria

Nel ciclo precedente a quello della terapia di stimolazione è possibile che vengano effettuati altri trattamenti quali:

- un periodo di assunzione di farmaci tipo pillola estro-progestinica/estrogeni o progestinici per sincronizzare i cicli
- un periodo di trattamento con farmaci detti “analoghi agonisti del GnRH” allo scopo di ottenere una soppressione reversibile dell'ipofisi e di evitare, durante la stimolazione, ovulazioni spontanee intempestive (cioè la rottura dei follicoli prima che si sia potuto procedere al prelievo degli ovuli in essi contenuti).

2. Fase della Stimolazione ovarica e Monitoraggio

L'induzione della crescita di più follicoli ovarici (Stimolazione ovarica) viene effettuata mediante la somministrazione di gonadotropine, farmaci che hanno lo scopo di portare a maturazione e recuperare più ovociti. Ogni giorno per circa 15 gg la paziente deve quindi effettuare almeno un'iniezione sottocutanea. Dovrà inoltre effettuare un'altra iniezione sottocutanea per 5-15 gg a seconda del protocollo scelto (agonista o antagonista) con lo scopo di ottenere una soppressione reversibile dell'ipofisi e di evitare, durante la stimolazione, ovulazioni spontanee intempestive (cioè la rottura dei follicoli prima che si sia potuto procedere al prelievo degli ovuli in essi contenuti). La risposta delle ovaie alla stimolazione farmacologica è spiccatamente individuale e, in parte, può anche variare nella stessa paziente, in differenti cicli di stimolazione. La risposta alla terapia verrà controllata mediante prelievi di sangue per il dosaggio di ormoni prodotti dai follicoli ovarici ed ecografie transvaginali (Monitoraggio). In base ai risultati del monitoraggio, un ciclo può essere sospeso per i seguenti motivi: i) risposta ovarica inadeguata a garantire un risultato soddisfacente, ii) risposta ovarica eccessiva con rischio per la salute della paziente.



3. Induzione dell'ovulazione

Quando i follicoli sono in numero e dimensioni adeguate per procedere al prelievo degli ovociti, si sospende la stimolazione e si somministra un altro farmaco per via sottocutanea (Induzione dell'ovulazione) per favorire la maturazione finale degli ovociti fra 34 e 38 ore prima del prelievo di ovociti.

4. Pick up

Il prelievo degli ovociti (Pick-Up) viene effettuato per via transvaginale sotto controllo ecografico in sedazione profonda e/o locale o loco regionale.

5. Fase di Raccolta e Preparazione del liquido seminale

Il liquido seminale ottenuto per masturbazione o con agoaspirazione (TESA) o con estrazione microchirurgica (TESE) viene preparato in laboratorio con tecniche atte a favorire la capacità fecondante degli spermatozoi. Per la tecnica ICSI è anche possibile utilizzare seme crioconservato.

6. Fase dell'inseminazione (IVF/ICSI) e controllo della fecondazione.

Gli ovociti prelevati vengono classificati in laboratorio. Gli ovociti maturi vengono inseminati in laboratorio dopo 2-4 ore dal prelievo con tecnica IVF o ICSI. Il numero di ovociti inseminati viene individualizzato sulla base delle caratteristiche prognostiche di ogni coppia. Nei giorni successivi alla inseminazione in laboratorio, si valuta la fecondazione e lo sviluppo degli embrioni. Nel caso in cui gli ovociti maturi prelevati siano in numero superiore rispetto a quelli che si decide di inseminare, potranno essere crioconservati per un uso successivo. Gli ovociti non maturi vengono scartati.



7. Il Trasferimento degli embrioni in utero (o Embryo transfer).

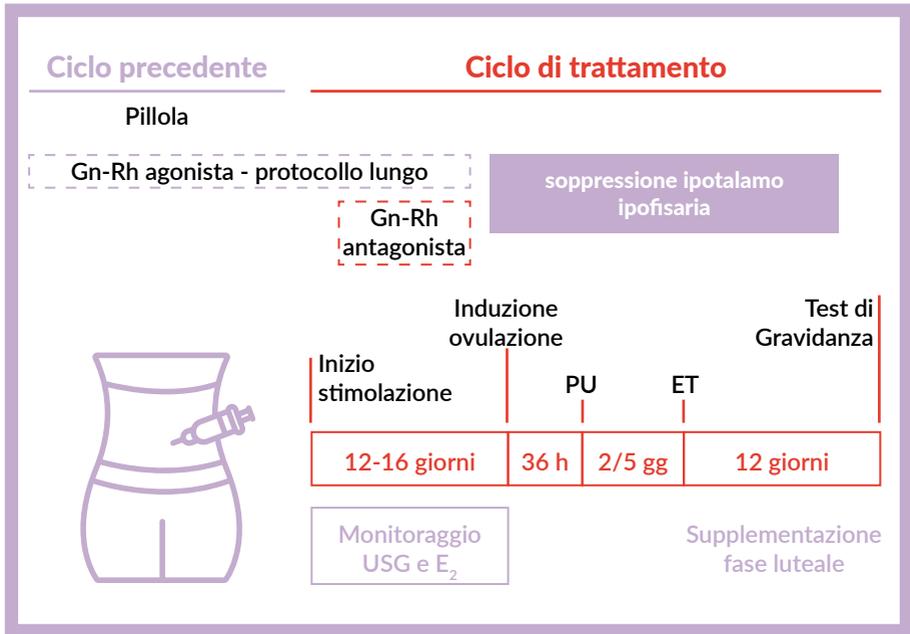
Può avvenire da 2 a 5 giorni dopo il prelievo degli ovociti. Il numero di embrioni da trasferire (massimo 2) viene stabilito in base alla qualità embrionaria, alla giornata di sviluppo e all'età e storia clinica della donna. Nel caso ci siano embrioni vitali soprannumerari, verranno crioconservati per un uso successivo.

8. Supplementazione Luteale.

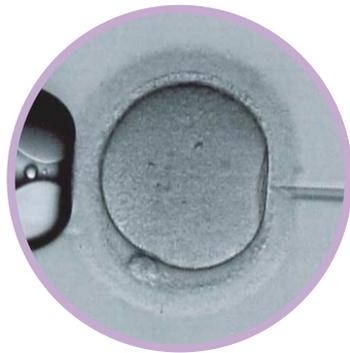
Dopo il trasferimento di embrioni è necessaria una somministrazione di progesterone che in genere avviene per via vaginale (gel, capsule o ovuli), almeno fino al test di gravidanza.

9. Test di gravidanza a 2 settimane dal prelievo ovocitario.

Rappresentazione schematica delle fasi di un ciclo di IVF/ICSI



Tecniche di inseminazione degli ovociti IVF (a) e ICSI (b)

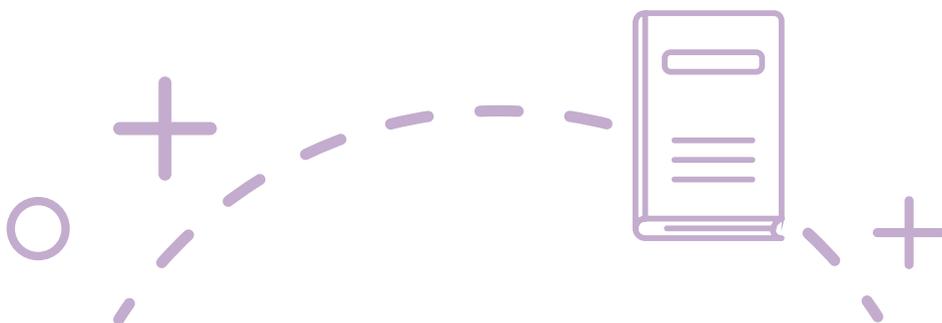




La legislazione

In Italia, le tecniche di procreazione medicalmente assistita sono regolamentate dalla Legge n.40 del 19 febbraio 2004 (G.U. Serie Generale, n. 45 del 24 febbraio 2004). Esiste anche un Registro nazionale PMA, gestito dall'Istituto Superiore di Sanità, che raccoglie i dati delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA, li elabora per redigere una relazione annuale e fornisce la mappa dettagliata dei centri autorizzati in ogni regione italiana. Sino ad oggi le prestazioni di PMA erano erogate solo in regime di ricovero; con i nuovi LEA sono state inserite nel nuovo nomenclatore della specialistica ambulatoriale tutte le prestazioni necessarie nelle diverse fasi del percorso di procreazione medicalmente assistita, omologa ed eterologa.

Per tutte le spese connesse alle prestazioni di raccolta, conservazione e distribuzione di cellule riproduttive finalizzate alla PMA eterologa, è previsto un contributo il cui importo è fissato dalle singole Regioni.





Eventuali implicazioni della PMA rispetto alla SM

I risultati dei cicli IVF/ICSI nelle donne con SM sono sovrapponibili a quelli nelle donne senza questa patologia?

L'unico studio disponibile in merito indica che i risultati di cicli FIVT/ICSI nelle donne con SM non sono statisticamente peggiori rispetto ai risultati nei controlli sani. Si tratta di un ampio studio di coorte basato sul registro danese, in cui è stato confrontato il tasso di bambini nati per embryo transfer in 2.267 cicli effettuati in donne con SM con 200.684 cicli in donne senza malattia, senza trovare differenze significative.

La PMA è controindicata in senso assoluto nelle donne con SM?

La PMA non è controindicata nelle donne con SM stabile e ben controllata, ma, in considerazione delle segnalazioni non conclusive di un possibile aumento del rischio di ricadute dopo PMA, è indispensabile una stretta collaborazione fra medici della riproduzione e neurologi durante le cure riproduttive.

I cicli di stimolazione per IVF/ICSI (o per crioconservazione di ovociti per la preservazione della fertilità) aumentano il rischio di ricadute nelle donne con SM?

In alcuni studi, di ridotta numerosità che hanno riportato l'impatto dei cicli di PMA sulla malattia (complessivamente 220 cicli in 6 differenti pubblicazioni) è stato segnalato un aumento del rischio di ricadute dopo stimolazione ovarica per Fecondazione in vitro. Più recentemente è stato pubblicato uno studio francese che non ha evidenziato un aumento del rischio di ricadute in 225 donne con SM che si sono sottoposte a 338 IVF .I mesi successivi a



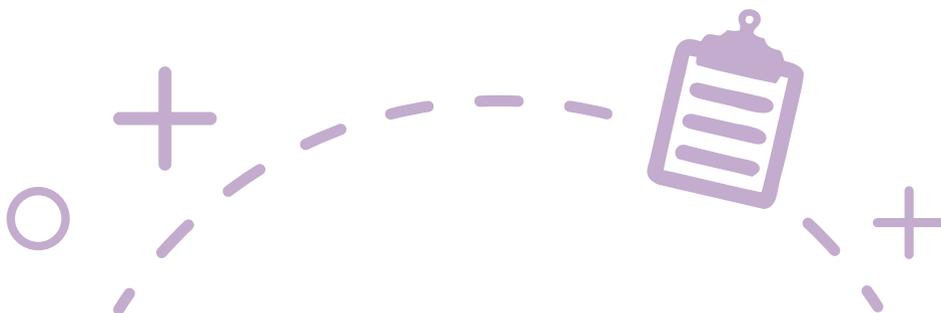
un ciclo di PMA, quando non si ottiene la gravidanza, potrebbe teoricamente rappresentare, in analogia con quanto succede in puerperio (cioè nei mesi dopo il parto) un periodo di maggior rischio di ricadute. Inoltre, come per la gravidanza, è molto importante programmare eventuali stimolazioni ovariche per IVF/ICSI quando la paziente è neurologicamente stabile e adeguatamente trattata. Se il ricorso a cicli di PMA viene programmato dopo un lungo periodo di ricerca di concepimento spontaneo, e in particolare quando la terapia per la SM è stata sospesa, sarebbe opportuno pianificare prima una rivalutazione e un'eventuale ripresa dei trattamenti

Aspetti psicologici: come supportare la coppia che si trova a dover decidere se intraprendere il percorso della PMA

La letteratura è concorde nel ritenere l'infertilità, e il suo trattamento medico, come un momento di crisi che la coppia stenta a superare: le esperienze emotive e le modalità individuali di adattamento possono variare, ma un supporto psicologico è ritenuto sempre indispensabile. L'importanza della consulenza psicologica è stata sottolineata anche dal Consiglio Superiore della Sanità, che si è espresso in merito con le Linee guida pubblicate nel decreto dell'11 aprile 2008. Contenendo e indicazioni sulle procedure e le tecniche di attuazione della procreazione medicalmente assistita, hanno inserito l'obbligo per ogni Centro di riproduzione assistita di offrire la possibilità di supporto psicologico – che dovrebbe essere reso accessibile in tutte le fasi dell'approccio diagnostico-terapeutico dell'infertilità - da parte di uno psicologo adeguatamente formato nel settore. .

Iniziare un percorso di riproduzione, fecondazione assistita, significa infatti per molte coppie intraprendere un cammino spesso lungo e faticoso, dove l'attesa genera ansia e paura a causa dell'impossibilità di prevedere e controllare il risultato, e la coppia vive nella speranza ma anche nel timore del fallimento.

Supportare la coppia nella decisione di intraprendere, o meno, un percorso di PMA è un lavoro delicato e profondo, in cui è indispensabile approfondire le varie tematiche psicologiche che si nascondono dietro una scelta di questo tipo, in modo che i membri della coppia siano più consapevoli di sé e arrivino a una decisione informata e centrata.





Sia solo con la persona con infertilità che insieme al partner, è quindi fondamentale lavorare su alcuni punti:

- L'infertilità può privare l'uomo e la donna di una "possibilità evolutiva" visto che il pensiero di diventare genitore si va formando negli individui già dalla prima infanzia
- L'infertilità può comportare angosce di abbandono, senso di inconsistenza, rabbia, inferiorità e mancanza di desiderio
- L'infertilità porta inevitabilmente cambiamenti nel modo di rapportarsi a sé stessi e agli altri, modificando anche il rapporto di coppia
- Il proprio corpo può essere percepito come danneggiato o difettoso
- Dal conflitto con il corpo risulta compromessa anche la sfera sessuale
- La coppia infertile vive un'esperienza simile al lutto
- La coppia rischia l'allontanamento dalle relazioni sociali di famiglia e amicizie. L'isolamento tenderebbe a mascherare sentimenti di invidia verso le coppie con figli e, soprattutto, mascherare un senso di inadeguatezza e vergogna dato dall'incapacità di assolvere alla richiesta di generare che la società rivolge a ogni coppia
- La scelta di intraprendere un percorso di PMA è una modalità adattiva di rispondere alla condizione di sterilità, però deve essere associata all'accettazione della propria condizione e alle reali percentuali di riuscita del trattamento. Molto spesso, invece, il ricorso a queste tecniche è espressione di un bisogno complesso, in cui il problema dell'infertilità è posto solo in termini di malattia fisica isolata dalle componenti psicologiche. Questo atteggiamento impedisce alla coppia di assumersi la piena responsabilità della scelta e c'è il rischio che viva l'intero protocollo in modo passivo.

04 | L'ARRIVO DI UNA GRAVIDANZA

Quello che sappiamo sulla storia naturale della malattia, ossia che avviene in popolazioni principalmente non trattate, è che - sebbene la frequenza delle ricadute si riduca durante la gravidanza - circa un quarto delle donne sperimenterà una ricaduta durante i primi 3 mesi dopo il parto. Durante un anno di gravidanza (cioè, 9 mesi di gravidanza e 3 mesi dopo il parto), il rischio di ricaduta è complessivamente sovrapponibile a quello di una donna con SM che non è incinta. Inoltre, come già accennato in precedenza, il rischio di ricadute e conseguentemente di accumulo di disabilità nel lungo termine può aumentare a causa di un ritardo nell'avvio della terapia oppure per la sospensione di un farmaco. Fino a qualche anno fa, molte donne tendevano a rimandare l'avvio di una terapia modificante il decorso di malattia fino al completamento del proprio progetto familiare. In alcuni casi, in particolare quelli per cui il concepimento ha richiesto più tempo del previsto, questa attesa ha determinato un notevole ritardo nell'inizio del trattamento. Negli ultimi anni, però, sono aumentate le evidenze relative allo sviluppo di danno neuro-assonale nelle fasi precoci di malattia, danno potenzialmente responsabile dell'accumulo di invalidità progressiva.

Alla luce di ciò, è sempre più forte la "spinta" nei confronti di un avvio quanto più precoce possibile delle terapie modificanti il decorso, anche nel caso di donne giovani che desiderino intraprendere una gravidanza nel prossimo futuro. Tuttavia, come già precedentemente descritto, in molti casi è richiesta una sospensione o modifica del trattamento in caso di gravidanza, e questo passaggio potrebbe determinare un transitorio aumento del rischio di ricadute. Come chiaramente riportato sul consenso UK al quale abbiamo già fatto riferimento, nel caso in cui si verificano, durante la gravidanza le ricadute possono essere trattate con corticosteroidi, indipendentemente dal trimestre, una volta esclusa un'infezione sottostante (ad esempio un'infezione delle vie urinarie).

Per ricadute molto severe che non rispondono ai corticosteroidi, può essere presa in considerazione la plasmaferesi. Un rischio maggiore di ricaduta si potrebbe verificare anche dopo uso di agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine



per procreazione assistita; questo non dovrebbe comunque scoraggiare le donne con SM rispetto alla procedura di procreazione assistita, dove questa sia indicata. Ancora una volta possiamo sottolineare l'importanza della collaborazione tra i neurologi che si occupano di SM e i centri di fertilità per la. La donna con SM e il suo team medico dovrebbero essere consapevoli del fatto che avere la SM non significa automaticamente che la gravidanza deva essere giudicata ad alto rischio; non sono pertanto necessarie valutazioni ginecologico-ostetriche addizionali solo perché la donna ha la SM. Per le donne con SM è raccomandato seguire i consigli standard validi per tutte le donne in gravidanza, con particolare attenzione al non fumare, all'esecuzione di esercizi per il pavimento pelvico e all'assunzione degli integratori consigliati. Allo stesso modo, avere la SM non dovrebbe influenzare la gestione ostetrica; le donne con SM possono ricevere un'epidurale o portare a termine un parto vaginale spontaneo; nel caso in cui – però – ci siano una disabilità significativa o sintomi quali spasticità, questi aspetti dovrebbero essere tenuti in considerazione durante la pianificazione dell'approccio ostetrico.

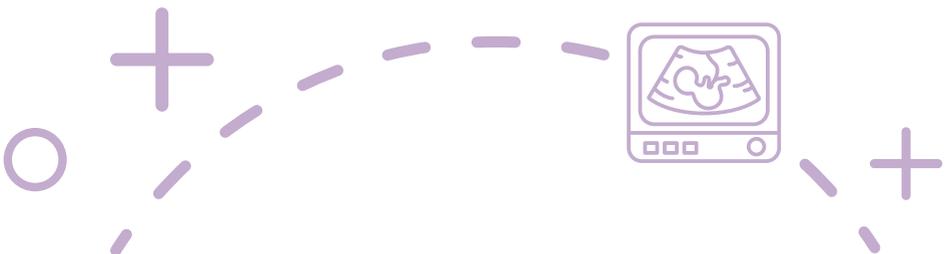
Per quanto riguarda i sintomi, in molte donne migliorano durante la gravidanza, ma ci sono alcuni disturbi della SM che potrebbero peggiorare, tra cui stanchezza, equilibrio e sintomi vescicali, soprattutto nelle ultime fasi. Inoltre, può essere importante sapere che nelle fasi avanzate di una gravidanza sono comuni neuropatie da intrappolamento, come ad esempio la sindrome del tunnel carpale o la meralgia parestetica, che potrebbero essere confuse con sintomi indicativi di una recidiva di SM; sarà compito del neurologo distinguerli e indirizzare correttamente nella gestione del disturbo. Le donne con SM dovrebbero essere informate che le infezioni delle vie urinarie sono più frequenti in gravidanza e che è possibile che – durante un'infezione delle vie urinarie – si verifichi un temporaneo peggioramento dei sintomi correlati alla SM.

La risonanza magnetica non è controindicata in nessun momento durante la gravidanza; tuttavia, i mezzi di contrasto al gadolinio dovrebbero essere evitati ove possibile. Al momento non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare raccolta e prelievo di sangue dal cordone ombelicale di routine a donne con SM per futuri trattamenti della SM (per esempio, terapie con cellule staminali).

Le donne con SM dovrebbero essere incoraggiate ad allattare, anche se rimane incerto se l'allattamento al seno esclusivo possa ridurre il tasso di recidive dopo il parto. La decisione di allattare o meno va concordata con il proprio neurologo anche alla luce dell'attività di malattia specifica e della conseguente necessità di riprendere un trattamento per la SM (che non sempre è compatibile con l'allattamento).

Il neurologo di riferimento per la SM dovrebbe prendere in considerazione il coinvolgimento di un appropriato team multidisciplinare (che includa ad esempio neuroriabilitazione o trattamenti specifici a seconda delle esigenze individuali) in qualsiasi momento, durante o dopo la gravidanza, nel caso in cui la donna riscontri problemi che potrebbero avere un impatto sulla sua capacità di prendersi cura del bambino e/o di se stessa. Per fare un esempio specifico, se una donna avesse problemi di spasticità o grave debolezza del bacino e/o delle gambe, dovrebbe essere indirizzata a un neurofisioterapista all'inizio della gravidanza per lavorare in collaborazione con lei e il suo team ostetrico per ottimizzare il momento del travaglio e il parto stesso. Vi sono inoltre evidenze di un aumento del rischio di depressione post-partum nelle madri e nei padri con SM. Anche a tale proposito, se necessario, dovrebbe essere fornito un supporto adeguato.

I medici che seguono le persone con SM dovrebbero garantire che sia loro sia i loro partner siano consapevoli dei segni e sintomi della depressione post-partum e di come ottenere aiuto nel caso in cui questi sintomi si manifestino. Il team neuro-multidisciplinare dovrebbe essere disponibile a fornire consigli all'ostetrica e/o all'assistente sanitario secondo necessità. E un ulteriore supporto potrebbe essere necessario da parte della famiglia, degli amici e dei propri medici nel periodo post-partum. Anche questi aspetti andrebbero discussi con i neurologi SM e i ginecologi in modo da pianificare questa fase prima di iniziare la ricerca di una gravidanza, in modo da garantire ai pazienti con SM la maggior serenità possibile nel momento in cui dovessero decidere di intraprendere questo importante percorso.





Aspetti psicologici: come supportare la coppia che sta per diventare famiglia

Quando arriva un figlio, una coppia si trasforma in una famiglia e si trova ad affrontare un'importante trasformazione. La dimensione di coppia deve infatti ampliarsi e creare nuovi spazi fisici e mentali.

La coppia inizia ad attraversare questo passaggio molto tempo prima della nascita di un figlio. La scelta di diventare genitori, negli ultimi anni, è sempre più spesso ragionata e ponderata, e auspicabilmente matura dopo una serie di conquiste individuali e di coppia. Avere un bambino comporta dunque un percorso in cui un figlio è pensato, accudito e protetto ancora prima di venire al mondo. Il contesto familiare in cui approderà quel bambino sarà caratterizzato dalle aspettative, dai programmi e da ciò in cui credono i suoi genitori.

La trasformazione della coppia avviene su più dimensioni:

- psicologica: arriva un "terzo" che si mette inevitabilmente in mezzo ai due partner. C'è allora la necessità di trovare uno spazio mentale oltre che fisico. Da coppia si passa a triade, e i due adulti sono chiamati a farsi carico dell'elemento più debole.
- emotiva: la coppia è chiamata a fare i conti con la frustrazione legata alle rinunce personali a favore del nuovo assetto. A tutto ciò si affianca il timore per un'esperienza nuova, sconosciuta e quindi fonte di allerta.
- organizzativa: quotidianità e tempo libero devono essere ridefiniti sulla base delle nuove esigenze di cura e crescita del bambino.

Diventare genitore rappresenta, all'interno del ciclo di vita, un evento che segna lo sviluppo della personalità adulta della donna e della coppia nel suo insieme; si può parlare di genitorialità in termini di crisi evolutiva alla pari di quelle più conclamate tipiche dell'infanzia e dell'adolescenza. Confrontarsi con la propria capacità procreativa, infatti, permette di sperimentare "l'assunzione di responsabilità" e "il prendersi cura"; dà, inoltre, libero sfogo al proprio potere creativo, incluso quello dell'auto-generazione, aprendo così le porte a un ampliamento della personalità stessa del genitore, che impara a conoscersi attraverso il figlio.

In tutti i genitori nasce spontanea una domanda: "Sarò in grado di prendermi cura del mio bambino"? In particolare, nei genitori con SM si aggiungono alcune problematiche legate alla consapevolezza di una malattia cronica e imprevedibile, come la paura di essere inadeguati alla gestione del proprio figlio soprattutto per l'accumulo di disabilità dovuta alla malattia.

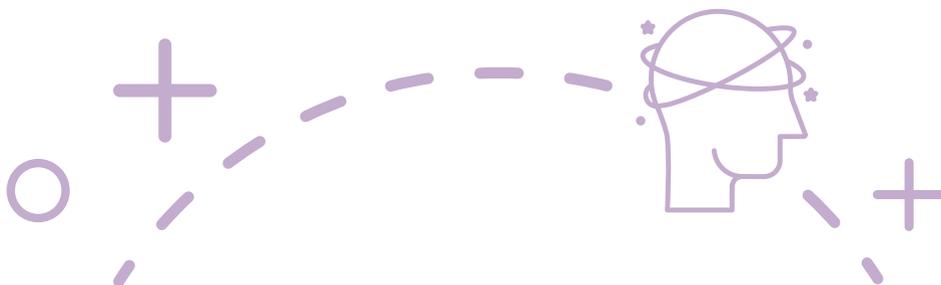
Questo ci porta al problema dell'ansia. L'ansia è un sentimento di preoccupazione che normalmente investe la vita di tutti i giorni, ma nel corso della gravidanza in una donna con una malattia cronica come la SM diventa più costante e mirato a specifiche problematiche. Si sperimentano principalmente l'ansia che riguarda se

stessi e il proprio vissuto corporeo, l'ansia per il figlio che dovrà nascere, l'ansia legata al rapporto con il proprio compagno/a.

Per quanto riguarda più specificatamente il genitore con SM, è importante sottolineare che essere un buon genitore non fa riferimento alle competenze motorie ma a quelle affettive, alle capacità di rispondere ai bisogni fondamentali di amore e sicurezza. Crescere un bambino significa allattarlo, lavarlo, vestirlo ma principalmente amarlo, preoccuparsi di lui, della sua vita.

John Bowlby, psicoanalista britannico, che ha elaborato la teoria dell'attaccamento, interessandosi particolarmente agli aspetti che caratterizzano il legame madre-bambino e quelli legati alla realizzazione dei legami affettivi all'interno della famiglia, definisce uno Stile d'Attaccamento Sicuro (SAS) quando l'individuo ha fiducia nella disponibilità e nel supporto della Figura di attaccamento (nella maggior parte dei casi, questa è la madre), nel caso si verificano condizioni avverse o di pericolo. In tal modo si sente libero di poter esplorare il mondo. Tale stile è promosso da una figura sensibile ai segnali del bambino, disponibile e pronta a dargli protezione nel momento in cui il bambino lo richiede. I tratti che maggiormente caratterizzano questo stile sono: sicurezza nell'esplorazione del mondo, convinzione di essere amabile, capacità di sopportare distacchi prolungati, nessun timore di abbandono, fiducia nelle proprie capacità e in quelle degli altri, Sé positivo e affidabile, Altro positivo e affidabile. L'emozione predominante è la gioia.

La caratteristica più importante dell'essere genitori è, quindi, quella di fornire una base sicura da cui potersi affacciare al mondo esterno e alla quale poter ritornare sapendo di essere il benvenuto, nutrito soprattutto sul piano emotivo. L'autore, nel descrivere le caratteristiche che portano a un SAS non fa riferimento a delle competenze fisiche, al fatto di avere o non avere una disabilità, ma unicamente alla capacità di amare e di essere una figura di riferimento stabile per il bambino, quindi esclusivamente a delle competenze emotive. Un bambino che sperimenta un attaccamento sicuro, da adulto, sarà in grado di riconoscere con precisione le persone alle quali legarsi sentimentalmente.





I figli della PMA

Quando parliamo di coppie che si sottopongono a procreazione assistita ci riferiamo a un sistema relazionale con quattro ordini di protagonisti: la donna, l'uomo, le procedure di PMA e il figlio.

Una volta ottenuta la gravidanza con PMA, che destino avrà il bambino che nascerà?

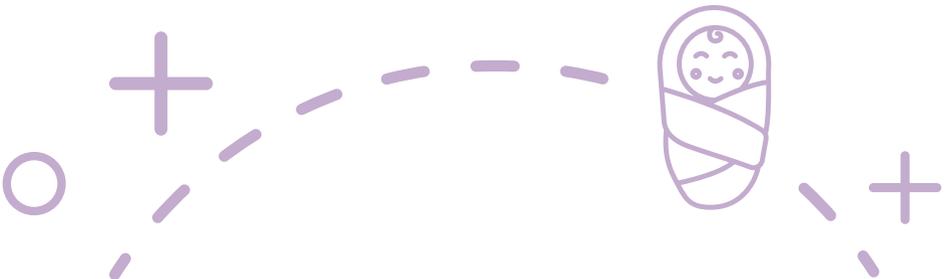
Alcuni studi, confrontando coppie di PMA con coppie la cui procreazione era avvenuta in modo naturale, hanno messo in evidenza che:

- l'infertilità è vissuta come l'esperienza più preoccupante della vita.
- non ci sono tratti psicopatologici anche se le coppie PMA presentano livelli di stress più alti.
- l'ansia è più correlata all'infertilità che alla PMA.
- l'aumento dei tentativi aumenta, soprattutto nelle donne, lo stato depressivo.
- i controlli a distanza tra coppie PMA e coppie fertili non sono significativi; anzi, sembra che una volta ottenuto il risultato, le coppie infertili abbiano reazioni di gioia più marcate.

I risultati di questi studi invitano a due riflessioni:

- dall'analisi dei profili percettivi dei partner emerge un'immagine idealizzata del futuro bambino, descritto come vivace, allegro e attivo.
- i futuri genitori descrivono se stessi positivamente sotto entrambi i punti di vista, emotivo e fisico.

Quindi, superata la difficoltà procreativa, anche le coppie PMA riescono ad avere una rappresentazione mentale del loro bambino equilibrata e costruttiva. La letteratura psicologica che si occupa di bambini nati da PMA è molto scarsa. Una raccolta dati svolta presso l'ospedale di Reggio Emilia sottolinea come i bambini nati da PMA non presentino particolari disturbi psicologici, né comportamentali o emotivi. Inoltre, sia i bambini nati da fecondazione omologa sia quelli nati da fecondazione eterologa mostrano facilità nell'addormentamento, allattamento al seno, normalità allo svezzamento, assenza di problemi neuromotori o neurosensoriali. Le informazioni fornite da questa ricerca confermano un'immagine estremamente tranquillizzante dei bambini PMA. essi hanno fin dalla nascita tutte le potenzialità per crescere e svilupparsi come gli altri.





Come impatta la SM sul figlio adottivo?

La SM è fonte di preoccupazione e di stress e inevitabilmente ha un impatto sui figli che percepiscono gli stati d'animo dei genitori anche quando questi cercano di proteggerli per non spaventarli o turbarli. I figli hanno però bisogno di capire quello che sta accadendo alla famiglia ed essere partecipi dei cambiamenti in atto. L'assenza di una comunicazione diretta da parte dei genitori o la mancanza di condivisione su quanto succede è spesso causa di ulteriori paure e ansie, in particolare per i più piccoli che finiscono con interpretare la realtà in modo scorretto.

Per questo motivo comunicare chiaramente con loro e fornire spiegazioni adeguate è fondamentale per tranquillizzare e affrontare insieme dubbi e timori.

È anche utile ricordare che i figli spesso assumono un atteggiamento protettivo nei confronti del genitore con SM: non sempre, infatti, i ragazzi esprimono le loro ansie e possono anche non fare domande con l'intento di non preoccupare ulteriormente. Accade anche che si assumano più responsabilità di quanto richiesto o che i genitori stessi richiedano loro un impegno eccessivo a scapito del tempo libero o dello studio, per questo va sempre monitorato il loro benessere generale.

Ogni famiglia ha comunque la sua storia, ognuno le sue reazioni e non esiste un unico modo di affrontare le cose.

Per aiutare i genitori a presentare la malattia nel modo più appropriato ai figli, AISM, all'interno di un progetto dal titolo "Progetto Famiglia", ha ideato materiali informativi adattabili alle diverse età dei ragazzi:

- **Guida per genitori con sclerosi multipla**
- **Guida per genitori di giovani adulti con sclerosi multipla**
- **La SM spiegata ai figli (4-10 anni)**
- **La SM spiegata ai figli (11-15 anni)**
- **La SM spiegata ai figli (16-18 anni)**

Le pubblicazioni sono scaricabili gratuitamente dal sito www.aism.it nella sezione della "libreria multimediale".

5 | AISM VICINO A TE



Sezioni AISM

Sul sito è possibile trovare la Sezione AISM più vicina:

 www.aism.it/dove_italia



Numero Verde AISM 800 803 028

È possibile telefonare gratuitamente al numero 800 803 028 oppure scrivere a numeroverde@aism.it

Per saperne di più:

 www.aism.it/numeroverde



Online

- Facebook [@aism.nazionale](https://www.facebook.com/aism.nazionale)
- Instagram [@aism_nazionale](https://www.instagram.com/aism_nazionale)
- Twitter [@aism_nazionale](https://www.twitter.com/aism_nazionale)
- Youtube www.youtube.com/sclerosimultipla



Come sostenere l'Associazione

Per contribuire a realizzare un mondo libero dalla sclerosi multipla sostenendo la ricerca scientifica è possibile donare al link:

 sostienici.aism.it



BIBLIOGRAFIA

Hedström, A.K.; Hillert, J.; Olsson, T.; Alfredsson, L. Reverse causality behind the association between reproductive history and MS. *Mult. Scler.* 2014, 20, 406–411. [CrossRef]

Nielsen, N.M.; Jørgensen, K.T.; Stenager, E.; Jensen, A.; Pedersen, B.; Hjalgrim, H.; Kjær, S.; Frisch, M. Reproductive history and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2011, 22, 546–552. [CrossRef]

Safarinejad, M.R. Evaluation of endocrine profile, hypothalamic-pituitary-testis axis and semen quality in multiple sclerosis. *J. Neuroendocrinol.* 2008

Glazer, C.H.; Tøttenborg, S.S.; Giwercman, A.; Bräuner, E.V.; Eisenberg, M.L.; Vassard, D.; Magyari, M.; Pinborg, A.; Schmidt, L.; Bonde, J.P. Male factor infertility and risk of multiple sclerosis: A register-based cohort study. *Mult. Scler.* 2018, 24, 1835–1842. [CrossRef]

Fode, M.; Krogh-Jespersen, S.; Brackett, N.L.; Ohl, D.A.; Lynne, C.M.; Sønksen, J. Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. *Asian J. Androl.* 2012, 14, 61–68. [CrossRef] [PubMed]

Roux T et al. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol.* 2015;262:957-60

Ferraro D et al. Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurol Sci.* 2017;38:1453-1459

Thöne J et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21:41-7

Sepúlveda M et al. Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiplesclerosis: A pilot study. *Mult Scler.* 2016;22:564-8



Graves JS et al. Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurology*. 2018;90:e254-e260

Relazione del ministro della salute al parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita (legge 19 febbraio 2004, n. 40, Articolo 15) - Attività anno 2019 centri procreazione medicalmente assistita Survey sull'impatto della pandemia da Covid Roma,19 sull'attività dei centri PMA Ottobre 2021

Jølving LR, Larsen MD, Fedder J, Nørgård BM. Live birth in women with multiple sclerosis receiving assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2020 May;40(5):711-718

Kopp TI, Pinborg A, Glazer CH, Magyari M. Women with female infertility seeking medically assisted reproduction are not at increased risk of developing multiple sclerosis. *Hum Reprod*. 2022

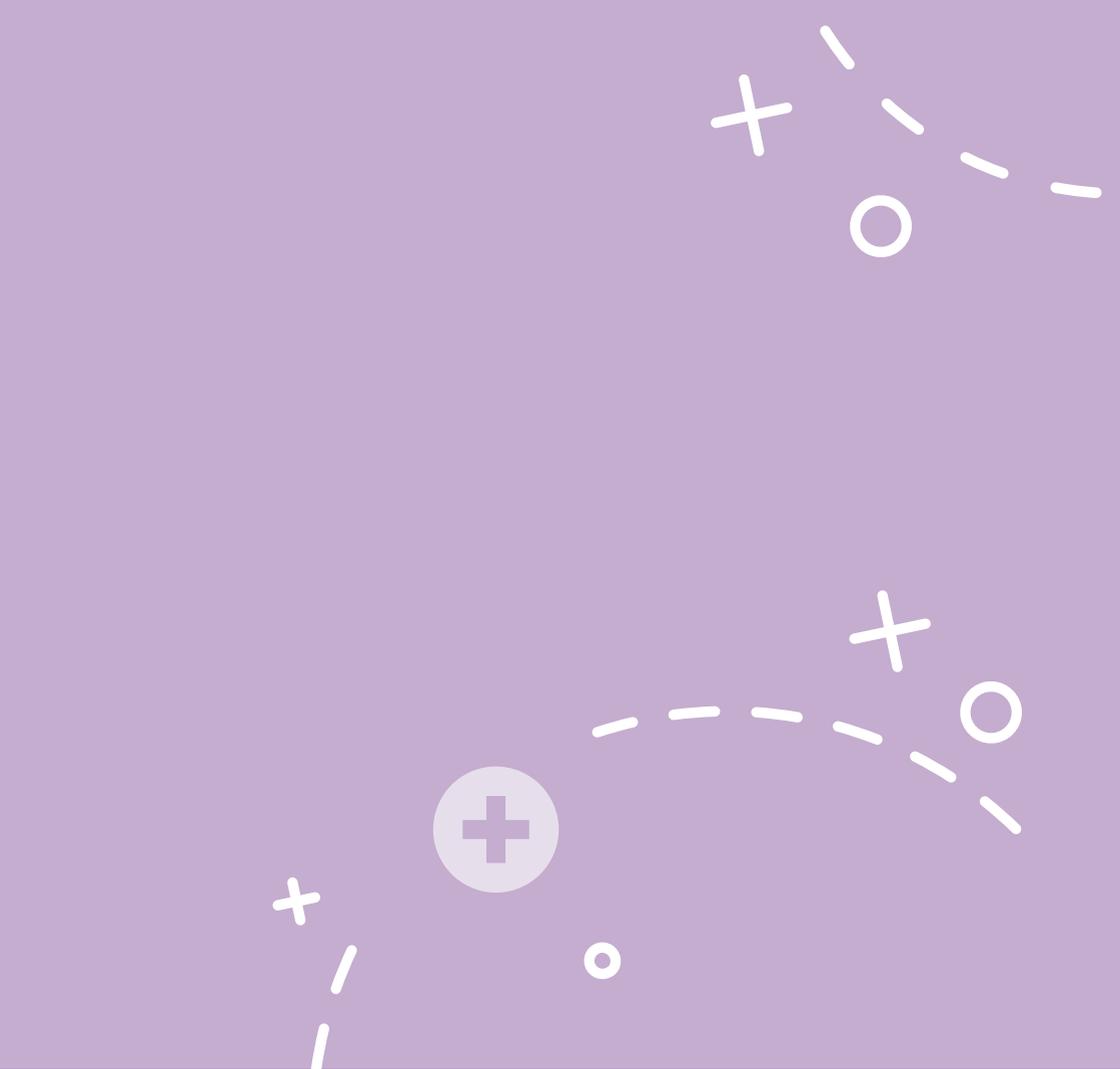
Mainguy M, Tillaut H, Degremont A, Le Page E, Mainguy C, Duros S, Polard E, Leray E. Assessing the Risk of Relapse Requiring Corticosteroids After In Vitro Fertilization in Women With Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2022 Aug

R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol*. 2019 Apr;19(2):106-114. doi: 10.1136/practneurol-2018-002060. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30612100

Diagnosi e terapia della sclerosi multipla nell'adulto, Linee guida SIN 2022

Mainguy M, Tillaut H, Degremont A, Le Page E, Mainguy C, Duros S, Polard E, Leray E. Assessing the Risk of Relapse Requiring Corticosteroids After In Vitro Fertilization in Women With Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2022 Aug 11:10.1212/WNL.0000000000201027. doi: 10.1212/WNL.0000000000201027. Epub ahead of print. PMID: 35953288





Numero Verde AISM
800 803 028

www.aism.it

con il contributo incondizionato di

MERCK