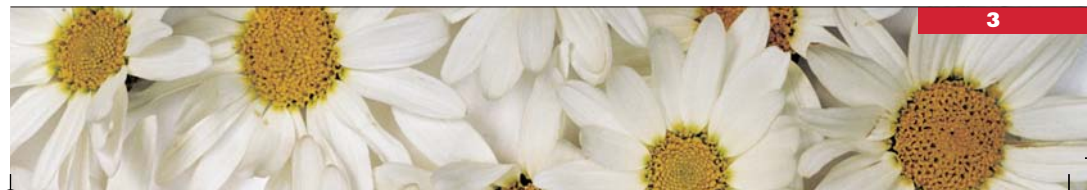


*“La Sclerosi Multipla ha influenzato spesso le mie decisioni,
ma non la voglio di essere mamma. Posso avere un bambino
e so che riuscirò a farlo crescere nel migliore dei modi”*

– MR –

Introduzione

Trepidazione e gioia, preoccupazione e timore, ma soprattutto una serie infinita di interrogativi sul presente e sul futuro. Che sia programmata o inaspettata, nella vita della donna la gravidanza rappresenta un ciclone. Nuovi equilibri si profilano nella coppia e nei rapporti con gli altri, nuove aspettative e speranze per un futuro che improvvisamente si annuncia a tre. Nove mesi basteranno per trasformarci in genitori? Nostro figlio nascerà sano e crescerà felice? Le domande si accavallano e l'ottimismo, a volte, supplisce alle risposte. Ma talvolta le cose sono più complicate. Quando uno dei due partner ha una malattia cronica e potenzialmente disabilitante come la SM la scelta può essere ancora più difficile, le ansie sono ben maggiori. E quando chi ha la SM è la futura mamma le risposte non possono aspettare. Rischio di trasmettere la sclerosi multipla al mio bambino? Potrò allattarlo? Con la gravidanza la mia malattia peggiorerà? Dovrò sospendere le terapie in corso?



Questi sono solo alcuni degli interrogativi che una donna in procinto di avere un figlio si pone o dovrebbe porsi per affrontare questa nuova sfida. Ma soprattutto per vincerla anche grazie a quell'arma straordinaria che è l'informazione.

Nella guida che state per leggere, strutturata non per caso anche a domande e risposte, ci mettiamo nei panni della donna che vive questo straordinario periodo della vita. E lo facciamo intenzionalmente in modo diretto, senza fronzoli e giri di parole, senza lo stile un po' ingessato che a volte caratterizza le pubblicazioni scientifiche, ma con l'obiettivo di fare davvero luce su ogni vostro possibile dubbio, sulle domande - appunto - che una donna o una coppia si pongono prima, durante o dopo una gravidanza. Tra l'altro, in una situazione in cui la persona con SM affronta quotidianamente l'imprevedibilità della malattia - di cui non è possibile conoscere il decorso futuro né quali nuovi sintomi potranno manifestarsi all'improvviso - la decisione deve essere ancor più ponderata. Perché ciò accada, alle incognite che ogni coppia dovrà valutare, sarà opportuno aggiungere - per affrontarle meglio - quelle relative alla sclerosi multipla e alle sue implicazioni dirette e indirette sulla persona colpita, sul suo partner, su tutto il nucleo familiare e, in particolare, sull'eventuale nuovo nato.

Un'ultima considerazione: poiché la SM viene gene-

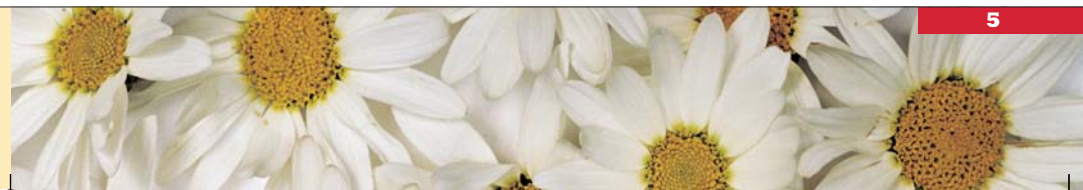
Gravidanza e sclerosi multipla

ralmente diagnosticata tra i 20 e i 40 anni e approssimativamente colpisce due donne per ogni uomo, la gravidanza rappresenta un argomento che ci sta molto a cuore. Ecco perché gli dedichiamo queste pagine con un obiettivo: la vostra decisione - qualunque essa sia - non deve essere un salto nel buio, ma una scelta consapevole e informata.

SM, gravidanza e immunologia

L'influenza di una gravidanza sul decorso della SM è un argomento dibattuto da molti anni. La maggior precocità della diagnosi, ha reso questo problema ancora più rilevante, in quanto molte più donne con SM in età fertile si possono porre il quesito se affrontare o no una gravidanza già nelle prime fasi della malattia.

Fino ai primi del ventesimo secolo si riteneva che la gravidanza influenzasse in modo negativo le donne con SM, ma successivamente molti studi sono stati condotti su tale argomento, e hanno contribuito a ribaltare questa idea, a chiarire alcuni aspetti della gravidanza nelle donne con sclerosi multipla e a far sì che attualmente possano affrontarla in maniera più positiva. In particolare molti ricercatori hanno riportato una tendenza ad una minor frequenza



delle ricadute durante la gravidanza ed un aumento della frequenza delle ricadute nel postpartum.

Questa tendenza è riconosciuta anche per altre malattie autoimmuni come per esempio l'artrite reumatoide e la miastenia gravis e sarebbe da imputare alle variazioni immunologiche che avvengono fisiologicamente in gravidanza. Il feto infatti esprime antigeni di istocompatibilità paterni che sono immunologicamente estranei ai tessuti materni, così alcuni meccanismi devono prevenire la reazione di rigetto della madre per il feto.

La gravidanza induce dei cambiamenti nel sistema immunitario includendo sia fenomeni di immunosoppressione locale sia un elevato stato di immunocompetenza materna. Proprio i cambiamenti che si realizzano durante la gravidanza ed il postpartum nel sistema immunitario spiegano in parte gli effetti che la gravidanza esercita sull'attività clinica della SM.

La SM attualmente è considerata una patologia autoimmune mediata dai linfociti T, molti meccanismi durante la gravidanza sarebbero in grado di alterare le sottopopolazioni delle cellule T o la funzione stessa delle cellule T ed avere quindi rilevanti conseguenze cliniche. In particolare uno studio finlandese del 2007 condotto su un gruppo di donne con SM ha evidenziato che vi sarebbero variazioni nel

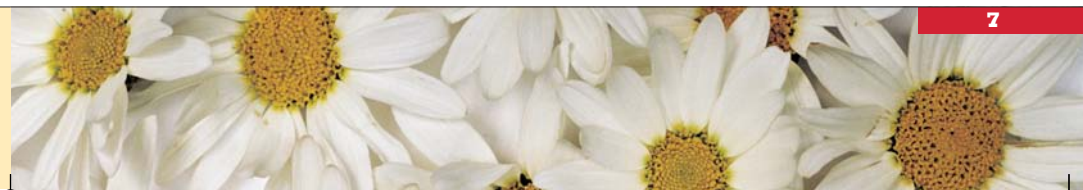
Gravidanza e sclerosi multipla

numero dei linfociti natural killer circolanti, coinvolti nei meccanismi di tipo infiammatorio, che potrebbero in parte spiegare il ruolo protettivo della gravidanza nei confronti della SM e la maggiore probabilità di ricadute nel puerperio.

Inoltre nel sangue delle donne in gravidanza alcune sostanze ad attività immunologica sono risultate aumentate, tra queste per esempio l'interferone beta, alcuni ormoni steroidei, e le citochine.

Studi clinici

Negli ultimi 40 anni diversi studi sono stati effettuati su alcune centinaia di donne con SM: si è arrivati alla conclusione che la gravidanza è sicura o addirittura ha un effetto protettivo per le donne con la SM. Ciò che rimane ancora da chiarire è, una volta che una donna in trattamento con farmaci immunomodulanti e immunosoppressori li interrompa perché sono sconsigliati in gravidanza, quale effetto l'interruzione di tali farmaci possa avere. Al momento infatti non si sa se, in donne con un controllo della attività di malattia ottenuto solo grazie a queste terapie, la loro sospensione durante la gravidanza possa avere un impatto sfavorevole sul decorso della SM negli anni successivi.



In particolare alcuni anni fa, uno studio multicentrico europeo, condotto su 254 donne con SM durante 269 gravidanze in 12 paesi europei (PRIMS, PRegnancy In Multiple Sclerosis, 1998) aveva concluso che durante i tre mesi immediatamente successivi al parto la frequenza di ricadute era significativamente maggiore rispetto ai 12 mesi precedenti la gravidanza. Tuttavia, la frequenza di ricadute nel corso dei 12 mesi, che comprendevano i 9 mesi di gestazione ed i primi 3 mesi di puerperio, non era significativamente diversa da quella dell'anno precedente. Inoltre recentemente (giugno 2004) sono stati pubblicati i risultati dei due anni di follow up nel puerperio dello stesso studio, con l'obiettivo di fornire indicazioni su eventuali elementi clinici in grado di identificare le donne con SM con un maggior rischio di sviluppare ricadute nel puerperio. L'osservazione clinica era supportata dalla mancanza di nuovi segni di malattia alle immagini RM durante il terzo trimestre di gravidanza. Tale osservazione è stata anche dimostrata da altri studi che monitorando le donne con SM in gravidanza attraverso RM hanno trovato una diminuzione dell'attività di malattia alla RM durante la seconda metà della gravidanza ed un ritorno dell'attività di malattia ai livelli precedenti alla gravidanza nei primi mesi dopo il parto, sempre valutata tramite RM.

I risultati dell'estensione dello studio hanno confer-

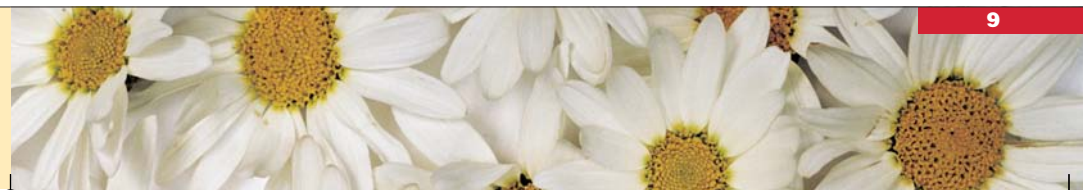
Gravidanza e sclerosi multipla

mato che il periodo dei nove mesi di gestazione presentava una significativa riduzione dell'attività clinica di malattia. La frequenza media delle ricadute si alzava significativamente nel primo trimestre del puerperio, ma se si considerava l'insieme dei due anni successivi al parto, il tasso annuale di ricadute non era diverso da quello registrato prima della gravidanza. Inoltre emergeva dallo stesso studio che né l'anestesia epidurale né l'allattamento al seno erano correlati con un maggior rischio di ricadute nel puerperio.

In conclusione i risultati della prosecuzione dello studio PRIMS suggeriscono che nelle donne con SM remissiva remittente (SMRR) **la gravidanza non modifica il decorso della malattia**, né nella progressione di disabilità né nell'aumento della frequenza delle ricadute nei due anni dopo il parto.

Da quanto emerso da questo studio la scelta della gravidanza non appare controindicata in donne con SMRR e bassa disabilità, in quanto non sembra avere un effetto né favorevole né sfavorevole sul successivo decorso della malattia. Si tratta di una decisione da valutare caso per caso e dopo una attenta considerazione delle motivazioni della donna e di altri aspetti della malattia.

Alcuni studi in passato avevano valutato la possibilità dell'esordio della SM durante la gravidanza ed avevano



verificato che questo era un fatto inusuale e che inoltre la diagnosi risultava in molti casi particolarmente difficile, qualora si presentasse un primo episodio acuto in gravidanza.

Nei rari casi in cui fosse necessario fare diagnosi di SM in gravidanza, la diagnosi dovrebbe essere basata prevalentemente sulla clinica, anche perché l'uso della risonanza magnetica è fortemente sconsigliato in gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre.

Genetica

Sono stati fatti recenti progressi nella comprensione dei fattori genetici nell'eziologia della SM ed attualmente si ritiene che se esistono delle interazioni tra fattori genetici ed ambientali, questo non significa che la SM sia una malattia genetica propriamente detta, quale, ad esempio, l'anemia mediterranea o la distrofia muscolare. Nel caso delle malattie multifattoriali come la SM si parla infatti di "rischio genetico", cioè **il contributo dei geni alla malattia è parziale e capace solo di determinare un aumento della probabilità di contrarre la malattia**. Questo contributo è stato valutato intorno al 20%, valore che si è stabilito calcolando il rischio di ammalare nei fratelli di persone con SM. E' stato visto infatti che il rischio di avere la SM per il fratello di un ammalato è circa 15-20

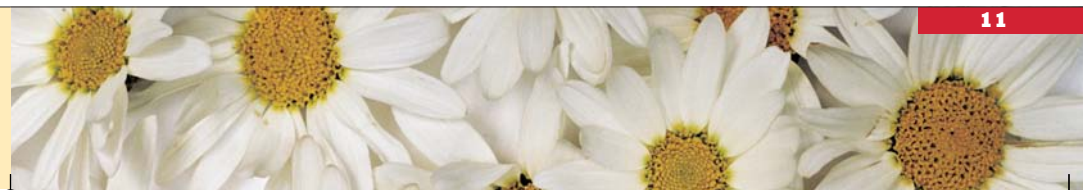
Gravidanza e sclerosi multipla

volte maggiore rispetto alle persone della stessa popolazione che non abbiano un fratello affetto, mentre i figli di una persona con SM hanno un rischio minore dei fratelli, circa la metà, che diviene ancora inferiore se l'ammalato è un uomo e il figlio è di sesso maschile.

Il rischio decresce ancora nei cugini primi, fino ad essere praticamente identico alla popolazione generale nei cugini secondi di una persona con SM. Infine sappiamo che i geni che conferiscono un aumentato rischio di ammalarsi di SM sono molti, secondo alcuni ricercatori almeno 10. Probabilmente questi geni sono situati su varie parti del genoma umano e si pensa che lavorino in maniera sinergica nel produrre sostanze che contribuiscono a scatenare la malattia. In conclusione al momento non esistono dei test genetici o consulenze genetiche specifiche per la SM da poter fare prima del concepimento. Si calcola la possibilità che i figli di una persona con sclerosi multipla possano sviluppare la malattia con una frequenza tra il 3-5%.

Gestazione

Alcuni studi hanno evidenziato che **le donne con SM non hanno maggiori complicanze durante la gravidanza rispetto**



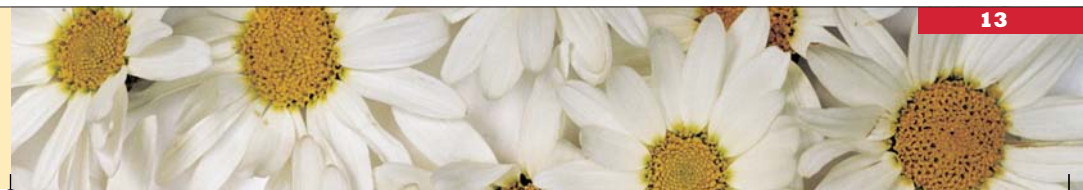
a donne in gestazione senza la SM. È comunque emerso da studi epidemiologici norvegesi condotti tra il 2005 ed il 2008 che le mamme con SM hanno un aumentata probabilità di avere neonati piccoli per l'età gestazionale, fatto frequente anche in altre malattie autoimmuni. Inoltre anche i neonati non hanno più frequentemente della media complicazioni quali il basso peso alla nascita, malformazioni, ecc.

Vi possono essere rare eccezioni, per esempio alcuni studi hanno sottolineato che le donne in gravidanza con SM hanno un aumentato rischio di anemia. Questo però potrebbe essere dovuto ad un più alto livello di screening oppure riflettere alcuni deficit nutrizionali, spesso presenti nelle donne con malattie croniche. Alcune donne con SM hanno più frequentemente esperienza di problemi intestinali come la stipsi o infezioni delle vie urinarie, dovuti in parte alla malattia di base ed in parte, come in tutte le gravidanze, anche alla pressione esercitata dall'utero sugli organi interessati (vescica ed intestino). Infine è stato verificato un modesto aumento del numero di ricoveri nel postpartum nelle donne con SM, ma ciò non sarebbe associato ad una più alta frequenza di parti cesarei o altre complicanze del parto e del puerperio, ma sarebbe invece dovuto alla scelta di offrire in questo modo un periodo di riposo aggiuntivo o un periodo di monitoraggio prolungato.

Parto e allattamento

La scelta delle modalità del parto viene fatta con il ginecologo in base alle eventuali problematiche ostetriche/neonatologiche presentate dalla madre o dal bambino alla fine della gravidanza. In particolare qualora la modalità prescelta del parto fosse il cesareo, le donne con SM dovrebbero essere monitorate più attentamente nel post operatorio: ad esempio una elevata temperatura corporea dovrebbe essere prevenuta e trattata adeguatamente.

Tra i vari tipi di anestesia quella epidurale sembra avere meno rischi perché gli anestetici locali raggiungono gli spazi intratecali in basse concentrazioni rispetto alla somministrazione delle anestesi spinali. Ad esempio nello studio PRIMIS l'anestesia epidurale è stata usata con successo nelle donne con SM e non sono state trovate correlazioni tra anestesia epidurale e frequenza delle ricadute. Le anestesi spinali, secondo alcuni studi, invece sarebbero coinvolte nelle ricadute postoperatorie, probabilmente per una aumentata suscettibilità dei neuroni demielinizzati oppure per effetti neurotossici degli anestetici locali. Nel 2006 un lavoro inglese ha sottolineato infine che sarebbe preferibile usare l'anestesia epidurale per i parti programmati e l'anestesia generale nel caso di eventuali emergenze ostetriche.



Anche il periodo del travaglio in una donna con SM non si presenta diverso da una donna senza SM, unica complicanza già citata precedentemente è l'anemia.

L'allattamento nelle donne con SM dovrebbe essere incoraggiato, a meno che non esistano delle reali controindicazioni all'allattamento al seno oppure la persona con SM dopo il parto debba assumere dei farmaci modificanti l'andamento della malattia come per esempio mitoxantrone, ciclofosfamide e azatioprina, farmaci che "passano" nel latte. Per altri farmaci come l'interferone beta ed il glatiramer acetato non se ne conosce il passaggio nel latte materno. Nel caso della immunoglobuline l'allattamento non è controindicato e non sembrano esserci influenze negative sullo sviluppo del sistema immunitario nel neonato.

Farmaci

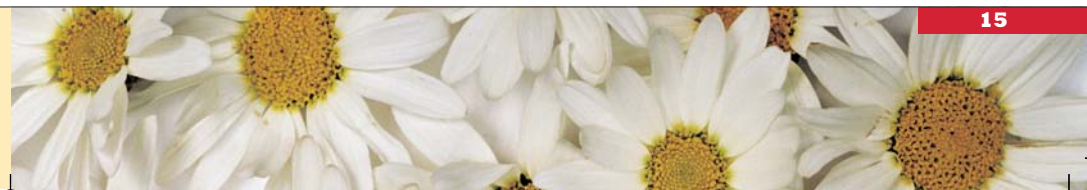
I trattamenti della SM possono essere distinti in trattamenti per le ricadute, trattamenti modificanti l'andamento della malattia (quindi trattamenti cronici della malattia di base) ed infine, ma non di minore importanza, i numerosi trattamenti sintomatici.

Gravidanza e sclerosi multipla

In particolare gli *steroidi endovenosi* rappresentano il trattamento di scelta per le ricadute della SM. Il loro impiego in gravidanza potrà essere previsto nel caso di ricadute severe, dopo attenta valutazione da parte del neurologo del rapporto rischi/benefici. Inoltre il metilprednisolone sembra avere un modesto effetto sullo sviluppo fetale e ci sono poco più che report aneddotici sull'immunosoppressione neonatale o anomalie fetali. L'uso degli steroidi durante l'allattamento andrà attentamente controllato dal medico curante.

Per quanto riguarda invece i trattamenti a carattere cronico, immunomodulanti e immunosoppressori, in generale alle donne che stanno seguendo questo tipo di terapie farmacologiche è raccomandato il ricorso a metodi contraccettivi efficaci. Fatta questa premessa, se una donna si accorge di essere incinta mentre sta assumendo tali farmaci specifici per la SM deve interromperne l'assunzione. Questa indicazione di cautela è unanime benché nelle gravidanze in cui casualmente si è proseguita la somministrazione di interferone non si siano prodotte malformazioni. In conclusione **per quanto riguarda gli immunomodulanti impiegati come trattamento cronico della SM in generale se ne consiglia la sospensione prima del concepimento.**

Inoltre alcuni studi preclinici condotti con *interferone beta 1a beta 1b* nelle scimmie rhesus hanno dimostrato



Gravidanza e sclerosi multipla

che alte dosi di questi farmaci non erano teratogene (causa di danni) per l'embrione, ma avevano un effetto abortivo dose dipendente. Non si sa invece se l'interferone beta abbia effetti teratogenici quando assunto dal padre del nascituro. Alcuni dati presentati nel 2007, durante l'annuale riunione dell'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) confermano il generale ottimismo riguardo la problematica della terapia con interferone in gravidanza. La sospensione del farmaco con un congruo anticipo, circa 1-3 mesi prima di iniziare ad avere rapporti non protetti, è sempre consigliata, tranne che in particolari situazioni valutate nel singolo caso. In particolare da alcuni lavori, condotti in donne in gravidanza in terapia con interferone beta, di cui l'ultimo pubblicato nel 2008 da un gruppo di ricercatori italiani, è emerso che l'utilizzo di interferone beta durante la gravidanza determinerebbe un più basso peso del neonato alla nascita senza peraltro conseguenze cliniche rilevanti.

Il *glatiramer acetato* non ha mostrato essere causa di difetti alla nascita negli animali ed i dati disponibili suggeriscono nessun rischio aumentato di esiti avversi fetali o sulla gravidanza associati al suo utilizzo.

In particolare un piccolo studio presentato nel 2007 durante l'annuale riunione dell'*European Committee for*

Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) suggerirebbe la possibilità, sempre in casi selezionati dal medico curante, di non interrompere l'assunzione in gravidanza di tale farmaco.

Il *glatiramer acetato* è infatti teoricamente più sicuro dell'interferone, non essendone mai stata dimostrata la pericolosità sul feto in studi sull'animale.

Natalizumab (Tysabri®). Il natalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che, legandosi alla proteina di membrana alfa-4-integrina, blocca la fuoriuscita dei linfociti T dai vasi sanguigni, con conseguente inibizione del loro ingresso nel tessuto nervoso, svolgendo così un'azione protettiva nei confronti della mielina. Il natalizumab è stato autorizzato in Italia a dicembre 2006 per il trattamento di forme recidivanti-remittenti (RR) nei pazienti in cui, nonostante il trattamento con interferoni beta continua a esserci un'alta attività di malattia e per persone con forme di SM-RR rapidamente ingravescente. In considerazione del fatto che non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del natalizumab in donne in gravidanza se ne sconsiglia il suo impiego se non in caso di assoluta necessità (secondo il parere del medico curante). In particolare un lavoro italiano del 2008, sui diversi aspetti e problematiche inerenti la gravidanza nelle donne con SM, ha citato dati preliminari sul-



Gravidanza e sclerosi multipla

l'utilizzo del natalizumab in donne con SM in gravidanza. I dati che riguardano 71 donne, facenti parte del programma specifico di sorveglianza dell'Agenzia Italiana del Farmaco, hanno evidenziato che 22 di loro erano ricorse all'aborto terapeutico per malformazioni fetali mentre 36 neonati erano nati sani. Inoltre, da studi condotti su animali, sembra che il natalizumab passi nel latte materno e pertanto le donne in terapia non dovrebbero allattare al seno.

Tra gli immunosoppressori ricordiamo l'*azatioprina*, il *mitoxantrone*, la *ciclofosfamide* ed il *metotrexate*.

L'*azatioprina* attraversa la placenta, ma il fegato del feto non ha sviluppato ancora gli enzimi che convertono l'azatioprina nel suo metabolita attivo, quindi questo deficit di enzimi sembra proteggere il feto da qualunque effetto teratogeno dell'azatioprina nella gravidanza iniziale. Non c'è nessuna dimostrazione di teratogenicità di questo farmaco nell'uso umano e ampie esperienze dell'uso dell'azatioprina in gravidanza nei soggetti trapiantati e nelle donne con lupus eritematoso non hanno mostrato effetti avversi. Ci sono scarsi report di complicanze della gestazione come parti prematuri, distress respiratorio, ritardata crescita intrauterina e basso peso alla nascita.

Il *mitoxantrone* è un potente immunosoppressore che inibisce la replicazione delle cellule attraverso un legame con

il DNA. Attualmente trova applicazione nelle persone con SM secondariamente progressiva con o senza ricadute (fase attiva della malattia). Non ci sono adeguati o ben controllati studi nelle donne in gravidanza. Nei topi trattati sono stati osservati casi di basso peso alla nascita, ritardato sviluppo del fegato fetale ed aumentata incidenza di parti prematuri.

La *ciclofosfamide* è un potente immunosoppressore che determina la morte delle cellule in fase di attiva replicazione attraverso un legame con il DNA chiamato "alchilazione". Nella pratica clinica viene utilizzata solo nei casi di SM con notevole attività di malattia e "infiammazione" alla RM, a decorso rapidamente ingravescente, quando le altre terapie convenzionali si siano dimostrate inefficaci o mal tollerate. Negli animali di laboratorio causa anomalie congenite, mentre i dati nell'uomo sono inconclusivi, ma hanno riportato malformazioni coinvolgenti lo scheletro, il palato, gli arti e gli occhi. Infine sono stati anche segnalati deficit di crescita fetale, ma la causa sembra essere multifattoriale e non solo correlata all'assunzione della ciclofosfamide.

Il *metotrexate* è mutagenico (causa di mutazioni genetiche) e teratogenico, ed è controindicato durante la gravidanza: è stata associata al suo utilizzo un'alta frequenza di aborti spontanei: infatti la Food and Drug Administration statunitense ha inserito tale farmaco nella categoria X (vedi



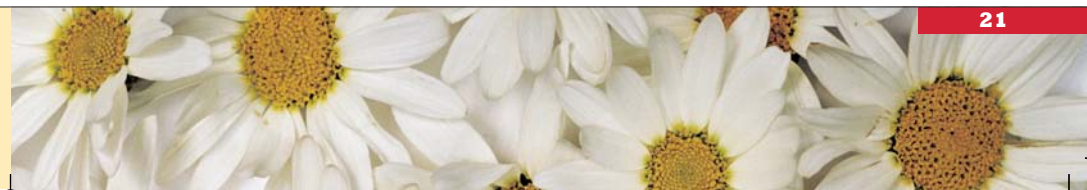
tabella A). Nel caso di assunzione in gravidanza è stato rilevato un alto rischio di deficit craniofacciali e deficit agli arti, anomalie del sistema nervoso centrale includenti l'anencefalia, idrocefalo e mielomeningocele. Se l'interruzione della gravidanza non fosse presa in considerazione, dovrebbe essere prescritta almeno un'alta dose di acido folico.

Una considerazione a parte meritano le *immunoglobuline* (Ig), somministrate per via endovenosa (e.v.), la cui efficacia nelle malattie autoimmuni è stata frequentemente riportata da alcuni studi. Per quanto riguarda il loro impiego nella SM, un recente studio retrospettivo ha valutato l'eventuale efficacia di una terapia con immunoglobuline endovena nel ridurre la frequenza di ricadute durante la gestazione e nei tre mesi dopo il parto in donne con SM RR precedentemente quasi tutte trattate con altre terapie immunomodulanti sospese all'inizio della gravidanza stessa. Il razionale dello studio era quello di verificare la potenziale utilità di una terapia che non ha controindicazioni legate alla gravidanza stessa, anche se gravata da costi elevati e dalla necessità di ospedalizzazione per la sua somministrazione. Nel gruppo trattato con Ig e.v. in modo continuativo durante la gestazione ed il postpartum, la frequenza di ricadute durante l'intero periodo è risultata ridotta ad un terzo rispetto al gruppo non trattato, mentre il gruppo trattato

Gravidanza e sclerosi multipla

solo nel puerperio ha presentato meno ricadute durante questo trimestre rispetto al gruppo senza trattamento. Questo studio è da considerarsi del tutto preliminare, anche perché retrospettivo e non randomizzato. In conclusione, la terapia con Ig e.v. durante la gravidanza potrebbe rappresentare una valida opzione in casi selezionati di pazienti con elevata attività di malattia, ma sono necessari ulteriori studi per una attenta valutazione del rapporto costi/benefici di tale terapia, oltre che del suo reale impatto sulla evoluzione della malattia a medio e lungo termine.

Infine in riferimento a tutti gli altri farmaci che potremmo genericamente classificare come sintomatici (vedi tabella B), vista la vastità dell'argomento è necessario considerare ogni singolo caso, consigliandosi con lo specialista curante ed eventualmente consultando alcuni servizi telefonici di informazione operanti sul territorio italiano (vedi tabella E). Il primo di questi è il numero verde dell'AIMS, raggiungibile telefonicamente o via email, a cui possono accedere tutte le persone con SM, i loro familiari, operatori sanitari e che potrà fornire per esempio informazioni generali sulla SM, ma anche sulla gravidanza nella SM, sui farmaci in gravidanza, ed altro ancora. Mentre per informazioni più specifiche e dettagliate sulle controindicazioni dei vari farmaci durante allattamento e gravidanza è possibile contattare due



servizi di informazione telefonica, Teratology Information Service e Centro Regionale di Informazione Documentazione sul Farmaco (vedi tabella E).

Classificazione secondo la Food and Drug Administration relativa alla sicurezza dei farmaci in gravidanza

Categoria A: studi umani controllati non hanno mostrato rischi per il feto nel primo trimestre e non vi è evidenza di rischio nei trimestri successivi.

Categoria B: studi sulla riproduzione animale non hanno dimostrato un rischio fetale, ma non sono disponibili studi controllati nelle donne in gravidanza; studi in animali hanno mostrato un effetto avverso che non è stato confermato in studi controllati in donne gravide al primo trimestre (non vi è evidenza di rischio nei trimestri successivi).

Categoria C: studi su animali hanno rilevato effetti avversi sul feto (teratogeni, embriotossici); non ci sono studi controllati in donne gravide oppure non sono stati convalidati studi nelle donne e negli animali. I farmaci possono essere

Gravidanza e sclerosi multipla

dati solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

Categoria D: studi hanno messo in evidenza il rischio fetale umano, ma i benefici derivanti dall'uso nelle donne gravide potrebbe essere accettabile nonostante il rischio.

Categoria X: studi in animali o esseri umani hanno dimostrato l'insorgere di anomalie fetali o vi è l'evidenza di rischio fetale basata sull'esperienza umana e il rischio dell'uso in gravidanza è chiaramente prevalente rispetto a qualsiasi possibile beneficio. Il farmaco è controindicato in donne in gravidanza e in età fertile.

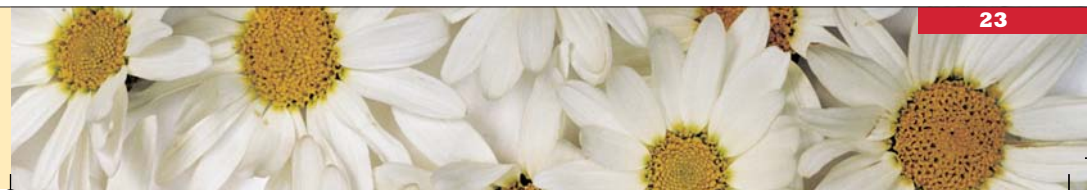


Tabella A Farmaci modificanti l'andamento della SM

Farmaco	FDA*	Effetti collaterali	Commento	Allattamento
Desametasone	C	Leucocitosi neonatale	Evitare somministrazione durante il primo trimestre perché potrebbe esserci un maggiore rischio	vietato
Metilprednisolone	C	immunosoppressione neonatale e anomalie fetali	Sembra avere piccoli effetti sullo sviluppo fetale	vietato
Ciclofosfamide	D	Malformazioni scheletro, arti, occhi	Negli animali da laboratorio ha causato anomalie congenite	vietato
Azioprina	D	Nascita prematura, distress respiratorio, ritardata crescita intrauterina, linfopenia e anomalie cromosomiche	Il farmaco attraversa la barriera placentare, ma il fegato fetale non è in grado di convertirlo nei suoi metaboliti attivi	vietato
Methotrexate	X	Aborto, anomalie sistema nervoso centrale ed alterazioni craniofacciali	Mutagenico e teratogenico	vietato
Interferone	C	Aborti spontanei	Studi preclinici nelle scimmie hanno verificato un effetto abortivo dose dipendente	vietato
Glatiramer acetato	B		Negli animali non ha dimostrato deficit alla nascita	vietato
Immunoglobuline	B		Bassa frequenza di effetti collaterali e nessuna influenza negativa sul sistema immunitario del neonato	compatibile
Mitoxantrone	C	Nei ratti: basso peso fetale alla nascita, ritardato sviluppo del fegato fetale, aumentata incidenza di parti prematuri	Non vi sono adeguati controlli e studi ben controllati nelle donne in gravidanza	vietato

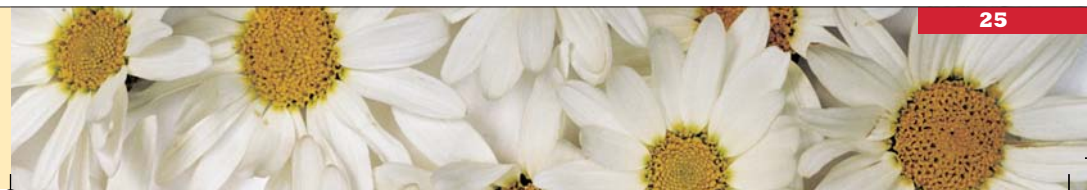
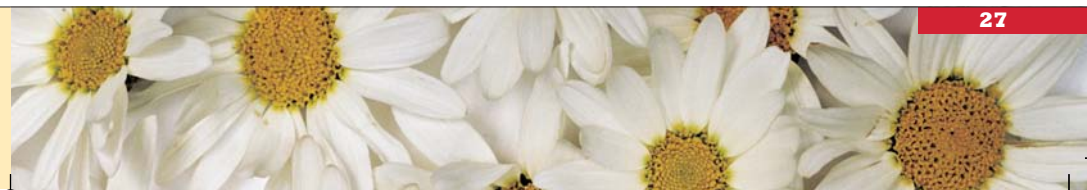


Tabella B

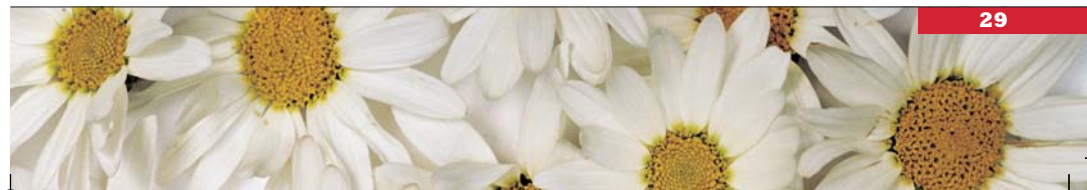
Farmaci sintomatici di cui la FDA ha individuato una categoria di teratogenicità

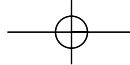
Nome molecola	Nome commerciale	Categoria FDA	Nome molecola	Nome commerciale	Categoria FDA
Alprazolam	Xanax	D	Gabapentin	Neurontin	C
Amantadina	Mantadan	C	Imipramina	Tofranil	A
Amitriptilina	Laroxyl	B	Isoniazide	Nicozid	A
Baclofene	Lioresal	C	Loperamide	Imodium	B
Carbamazepina	Tegretol	C	Nitrofurantoina	Furadantin	A
Clonazepam	Rivotril	B	Ossibutinina	Ditropan	B
Dantrolene	Dantrium	C	Primidone	Mysoline	C
Diazepam	Valium	B	Ranitidina	Zantac	C
Fenitoina	Dintoina	C	Tizanidina	Sirdalud	C
Fenobarbital	Gardenale	B	Tolterodina	Detrusitol	C
Furosamide	Lasix	C			



Gravidanza e sclerosi multipla

Domanda & Risposta





Gravidanza e sclerosi multipla

domanda

La SM altera o influenza la fertilità?

DR

risposta

Generalmente la malattia non compromette né la fertilità né la possibilità di portare a termine una gravidanza, tuttavia è bene ricordare che alcuni farmaci assunti per modificare il decorso della SM (immunomodulanti ed immunosoppressori) possono determinare variazioni nel ciclo mestruale e, nell'uomo, influenzare la produzione degli spermatozoi. Possono anche essere d'ostacolo al concepimento eventuali problemi di eiaculazione o di impotenza causati dalla malattia. In tutti questi casi sarà utile la consulenza di un ginecologo che si occupi in particolare di fertilità o di un andrologo.

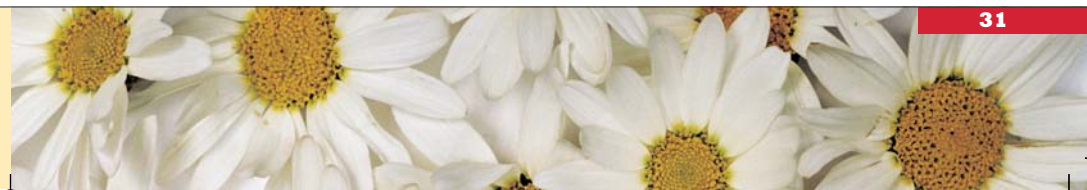
Rischio di trasmettere la SM al mio bambino?

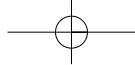
DR

risposta

domanda

La possibilità che i figli di una persona con SM possano sviluppare la malattia esiste ed è stata calcolata tra il 3 ed il 5%, approssimativamente 30-50 volte il rischio di base della popolazione generale (che è circa del 0.1%). Si tratta, come si può constatare, di una percentuale molto bassa, che non deve scoraggiare le coppie ad avere figli. Quella che si riscontra per la sclerosi multipla, infatti, è solo una suscettibilità genetica. In altre parole: la SM non è una malattia ereditaria, come ad esempio l'emofilia, che viene inevitabilmente trasmessa dai genitori ai figli. Al momento non è disponibile una consulenza genetica prenatale specifica sulla sclerosi multipla perché i geni strettamente associati alla malattia non sono ancora stati identificati.





domanda

Le donne con SM hanno maggiori difficoltà ad avere bambini rispetto a quelle sane?

DR

risposta

No, in particolare la SM non sembra esercitare un effetto negativo sulla gravidanza o sul parto. Inoltre, le statistiche non hanno evidenziato significativi aumenti di gravidanze extrauterine o aborti, né di difetti alla nascita.

Gravidanza e sclerosi multipla

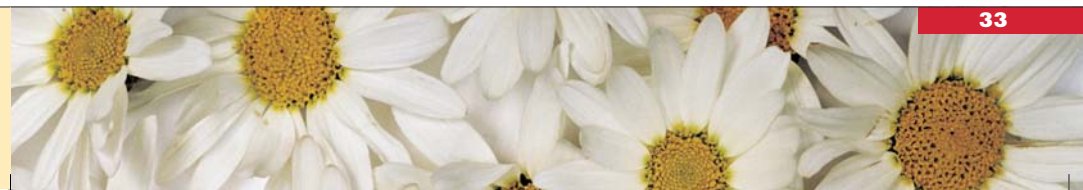
Alcuni sintomi possono interferire con la gravidanza ed il prendersi cura del neonato?

DR

risposta

domanda

Ci sono donne che riferiscono di “sentirsi meglio” durante la gravidanza, tuttavia alcuni sintomi, se già presenti prima del concepimento, possono rendere più difficili i nove mesi dell’attesa. Ci riferiamo, in particolare, ai problemi vescicali o intestinali, a quelli di motilità e alla fatica da SM. E’ importante, in questi casi, un assiduo e costante contatto con il medico curante (neurologo) o con l’infermiera specializzata in SM (se tale figura è presente nel Centro clinico a cui la gestante fa riferimento) in modo da poter affrontare al meglio la situazione.



domanda

Quali problemi vescicali potrò avere durante la gravidanza?

DR

risposta

E' esperienza comune delle donne in gravidanza una accentuazione dello stimolo ad urinare durante il giorno (pollachiuria). Tale fenomeno - che si manifesta soprattutto all'inizio e alla fine della gravidanza - dipenderebbe dall'aumento del progesterone, che infatti, agisce anche sulla muscolatura del pavimento pelvico determinandone il rilassamento, oltre che dalla compressione meccanica esercitata dall'utero sulla vescica. Tale condizione - di per sé fisiologica - può aggravare, anche se transitoriamente, i disturbi urinari legati alla SM, per esempio una preesistente incontinenza. Importante in questi casi è prevenire con regolari controlli medici eventuali complicanze urologiche, come le infezioni delle vie urinarie, che risultano essere più frequenti nelle donne con SM e problemi urinari antecedenti alla gravidanza.

Quali problemi intestinali potrebbero insorgere?

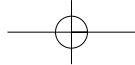
DR

risposta

domanda

La stitichezza o stipsi colpisce circa la metà delle donne in attesa ed è causata dall'alto tasso di progesterone che riduce la motilità intestinale, nonché dalla compressione esercitata dall'utero sul retto. Questa situazione potrebbe in alcuni casi peggiorare un disturbo preesistente alla gravidanza e dovuto alla malattia. Tale problema si può verificare sin dall'inizio, quindi è importante seguire una dieta ricca di fibre e liquidi e praticare una moderata attività fisica. E' sconsigliabile, invece, l'uso di lassativi, perché potrebbero interferire con l'assorbimento di vitamine, nutrienti e anche farmaci. Quelli che eventualmente possono essere impiegati sono i lassativi a base di alghe o di lattulosio, ma in ogni caso si consiglia di interpellare il proprio medico curante.





domanda

La gravidanza peggiora il decorso della SM?

DR

risposta

No, anzi sembra svolgere un effetto protettivo verso la sclerosi multipla: nei 9 mesi, infatti, la malattia presenta un minor numero di riacutizzazioni e quindi un'evoluzione più lenta. Al contrario, durante il puerperio generalmente si riscontra una maggiore frequenza di esacerbazioni. Complessivamente nell' "anno gravidanza" (9 mesi + 3 di puerperio) la frequenza delle ricadute non si discosta in modo significativo da ciò che avverrebbe nell'arco di un anno in soggetti che non hanno mai avuto gravidanze. In altre parole i due effetti opposti si annullano a vicenda, non interferendo sull'evoluzione della malattia.

Gravidanza e sclerosi multipla

L'assunzione dei farmaci è completamente controindicata in gravidanza?

domanda

DR

risposta

Questa è una domanda che ci si pone frequentemente nel corso di tutte le gravidanze: è noto, infatti, che vi sono alcuni farmaci il cui utilizzo è sconsigliato per il rischio di un possibile danno a carico del feto. Ovviamente il problema si potrà presentare sotto vari aspetti. Che cosa succede, per esempio, se una donna che non ha programmato una gravidanza ha assunto o sta assumendo farmaci? Come deve comportarsi se, invece, la gravidanza è stata pianificata? E nel caso fosse impossibile sospendere la terapia farmacologica per nove mesi? In tutte queste circostanze - ognuna un caso a sé - è di fondamentale importanza parlare con i propri medici di fiducia, neurologo e ginecologo, che consiglieranno sull'eventualità o meno di sospendere il trattamento in corso.



domanda

I farmaci modificanti il decorso della malattia* devono essere sospesi durante la gravidanza e l'allattamento?

DR

risposta

Assolutamente sì. Il trattamento con interferone beta o glatiramer acetato, le principali terapie modificanti il decorso della SM, non soltanto deve essere sospeso durante la gravidanza e l'allattamento, ma è addirittura consigliabile farlo a scopo cautelativo tre mesi prima di interrompere la contraccezione, qualora la persona con SM stia programmando di avere un figlio. Benché molte donne abbiano continuato ad assumere queste sostanze portando a termine gravidanze normali e partorendo bambini sani, questo atteggiamento non è comunque raccomandabile nell'ambito di una gravidanza pianificata. Gli interferoni, infatti, avrebbero la proprietà di aumentare il rischio di aborti spontanei e a ciò si aggiunge il fatto che gli effetti a lungo termine di questi farmaci sui bambini sono ancora sconosciuti. Per maggiori dettagli tecnici consultare la tabella dei farmaci modificanti il decorso della malattia (vedi tabella A).

38

* con tale termine si intendono i farmaci impiegati per l'appunto per modificare il decorso della malattia, ed in particolare possono essere suddivisi in due grandi categorie: immunomodulanti (interferone beta e glatiramer acetato) ed immunosoppressori (azatioprina, mitoxantrone, ciclofosfamide).

Gravidanza e sclerosi multipla

Che cosa deve fare una donna che rimane incinta mentre sta assumendo farmaci modificanti il decorso della SM?

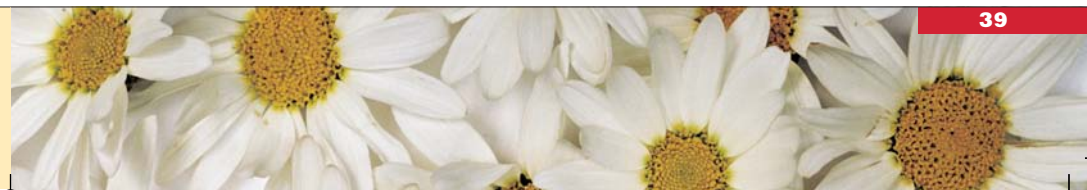
In generale alle donne che stanno seguendo queste terapie farmacologiche è raccomandato il ricorso a metodi contraccettivi efficaci. Fatta questa premessa, se una donna si accorge di essere incinta mentre sta assumendo tali farmaci specifici per la SM deve semplicemente interromperne l'assunzione. Inoltre in riferimento a tutti gli altri farmaci che potremmo genericamente classificare come sintomatici, vista la vastità dell'argomento è necessario considerare ogni singolo caso, consigliandosi con lo specialista curante ed eventualmente consultando servizi specifici (vedi tabella B e E). Ricordiamo, inoltre, che alcuni prodotti di tipo sintomatico, come gli antiepilettici e gli antibiotici, possono interferire con l'efficacia dei contraccettivi orali.

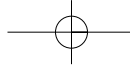
risposta

DR

domanda

39





domanda

I corticosteroidi possono essere assunti in gravidanza se si presentasse una ricaduta?

DR

risposta

Nel caso di una grave ricaduta il neurologo potrà valutare se gli eventuali benefici derivanti dal trattamento con steroidi superino i rischi correlati alla loro assunzione e, se la risposta è positiva, prescriverne l'utilizzo. L'uso degli steroidi durante l'allattamento andrà attentamente controllato dal medico curante.

Cosa può accadere dopo un aborto?

domanda

DR

risposta

L'eventuale interruzione della gravidanza prima del termine (aborto volontario o spontaneo) espone la donna con SM agli stessi rischi di avere ricadute che avrebbe dopo un parto a termine.



domanda

Qual è l'aumento di peso ottimale durante la gravidanza?

DR

risposta

Fisiologicamente la gravidanza induce un aumento ponderale che dovrebbe essere contenuto tra i 9 e i 12 chili, ma molto dipende anche dalle condizioni di partenza. In altre parole, se la donna era sottopeso, sovrappeso oppure il suo peso era nella norma. In tutti i casi sarebbe bene mantenere l'aumento entro i limiti fisiologici, ricorrendo se necessario a un opportuno regime dietetico consigliato, per esempio, dal ginecologo curante. I chili di troppo al momento del concepimento o durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza possono, infatti, comportare un affaticamento per la madre e addirittura predisporre al diabete e alla gestosi, condizione tossica nella quale si verificano una serie di alterazioni: dall'aumento della pressione arteriosa, alla perdita di proteine nelle urine, alla comparsa di edemi. Il peso eccessivo, inoltre, può favorire la comparsa di smagliature cutanee, varici alle gambe e altri problemi.

Gravidanza e sclerosi multipla

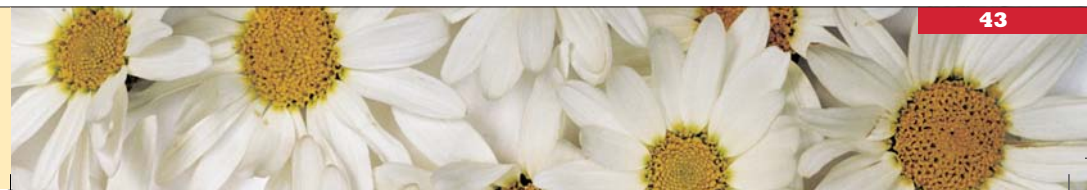
Esiste un tipo di parto consigliato per una donna con SM?

DR

risposta

domanda

No, la scelta di partorire in modo naturale o con parto cesareo verrà fatta con il ginecologo in base alle eventuali problematiche presentate dalla madre o dal bambino alla fine della gravidanza. Che una donna sia o meno affetta da SM, l'approccio al parto è, dunque, il medesimo. In genere, le gestanti con sclerosi multipla non richiedono il cesareo più frequentemente delle altre donne, tuttavia tale tipo di parto sarà preferibile qualora fosse necessario per preservare l'incolumità di madre e figlio.



domanda

Potrò sottopormi all'anestesia epidurale per affrontare il parto?

DR

risposta

Sì, l'anestesia epidurale, come quella generale se necessario potrà essere usata: non esistono controindicazioni per questi tipi di anestesie per cui la decisione sarà basata sulle raccomandazioni del medico e la scelta non sarà influenzata dal fatto che la donna abbia o meno la SM. Al contrario, non è indicata l'anestesia spinale in quanto si sospetta che possa essere causa di ricadute nel post-operatorio.

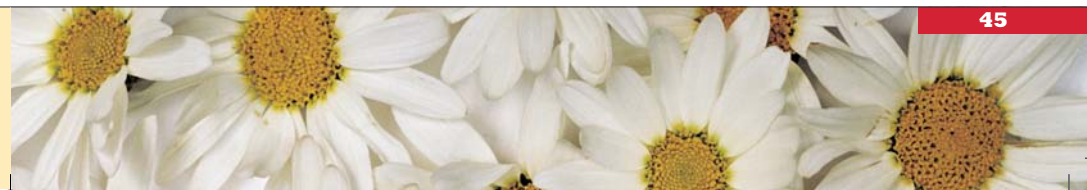
Potrò allattare il mio bambino?

DR

risposta

domanda

L'allattamento al seno non è controindicato e non sembra influenzare in alcun modo il decorso della malattia. Tuttavia la donna che assumeva prima della gravidanza farmaci specifici per la SM dovrà consultare il neurologo curante, che potrebbe anche consigliarle di non allattare e di riprendere le terapie farmacologiche sospese. A volte l'allattamento al seno può essere difficoltoso, per esempio per le puerpere che hanno problemi di fatica o parestesie agli arti superiori. In questi casi è importante che la donna abbia il supporto di altre persone che la aiutino nelle faccende domestiche e a prendersi cura del bambino durante la giornata. Inoltre, per quanto riguarda in particolare la fatica da SM, - sintomo preesistente alla gravidanza, - è senza dubbio molto utile consultare uno specialista in tecniche di conservazione dell'energia (terapista occupazionale o fisioterapista).



domanda

E' utile un aiuto o supporto psicologico dopo il parto?

DR

risposta

Frequentemente le prime settimane dopo il parto sono come delle “montagne russe” emotive, cioè ci sono momenti in cui il morale è alle stelle e la neomamma si sente appagata dalla nuova situazione, e momenti in cui prevalgono la stanchezza e le frustrazioni per la fatica che comporta accudire il neonato. E' importante ricordare che esistono delle ragioni fisiche per sentirsi giù, indipendentemente dalla SM, infatti i livelli ormonali subiscono ulteriori variazioni, tornando progressivamente allo stato precedente e ciò può provocare cambiamenti di umore. In alcuni casi un supporto psicologico potrebbe essere consigliabile poiché la fase successiva al parto è un momento emotivamente molto delicato per la donna, che prende coscienza del proprio nuovo ruolo di madre. Ricordiamo che dai primi giorni dopo il parto fino a oltre 12 mesi dopo si possono realizzare dei quadri di depressione di diverso tipo e gravità (dalle comuni malinconie a una vera e propria depressione postpartum), da affrontare in modo specifico.

46

Gravidanza e sclerosi multipla

Per quanto riguarda il mondo del lavoro, esistono leggi che tutelano la donna in gravidanza e in maternità?

Certamente. Negli ultimi trent'anni sono stati fatti grandi passi avanti nella tutela dei diritti delle mamme che lavorano. In particolare, le leggi che regolano il trattamento delle lavoratrici subordinate in gravidanza sono due, la 1204 del dicembre 1971 e la 53 del marzo 2000, applicate anche nel caso di donne con SM. La normativa in vigore garantisce:

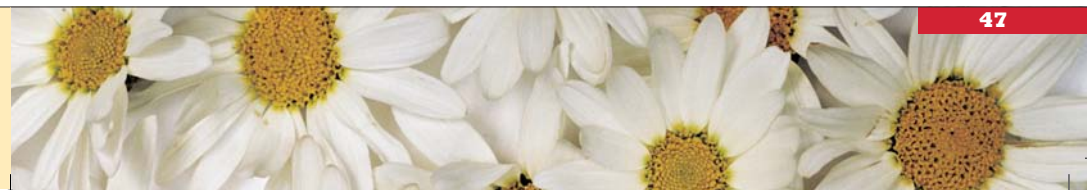
- ❖ un periodo di astensione obbligatoria dal lavoro e la possibilità di prolungare la suddetta astensione in maniera facoltativa
- ❖ l'astensione da mansioni ritenute pericolose o faticose
- ❖ il posto di lavoro, con l'impossibilità di essere licenziate o sospese, salvo casi particolari
- ❖ la possibilità di usufruire di riposi giornalieri (per consentire l'allattamento nel primo anno di vita) e di permessi (per eseguire esami prenatali).

domanda

DR

risposta

47



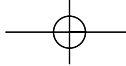


Tabella C

Alcune regole d'oro prima e durante la gravidanza

Se state pensando di avere un bambino o se siete all'inizio di una gravidanza è importante ricordare di:

- ❖ alimentarsi in modo sano, condurre un'attività fisica regolare, smettere di fumare e di consumare alcolici
 - ❖ assumere acido folico sia prima del concepimento sia nei primi tre mesi della gravidanza. E' stato, infatti, dimostrato che seguire tale prescrizione nel periodo indicato diminuisce il rischio di malformazioni a carico del condotto neurale, come la spina bifida
 - ❖ consultare il medico sui farmaci e sugli integratori vitaminici che si intendono assumere
 - ❖ pianificare la gestione dei lavori domestici e di cura del bambino con il proprio partner e con gli altri familiari, sia per quanto riguarda la consueta routine sia nell'eventualità di una ricaduta nei primi mesi dopo il parto
- ❖ identificare, prima che il bambino nasca, chi potrà essere di aiuto includendo familiari, amici, eventuali servizi offerti dalla comunità, eccetera
 - ❖ consultare un terapeuta occupazionale o fisioterapista che conosca la SM e, in particolare, le tecniche di conservazione dell'energia prima e dopo la gravidanza per gestire al meglio il problema fatica
 - ❖ creare da subito un collegamento tra neurologo curante e ginecologo



Tabella D

La fatica: un problema che si può gestire

La fatica da SM può essere gestita grazie ad alcuni principi di conservazione di energia. Ovviamente tali tecniche sono da approfondire e discutere con il terapeuta occupazionale in modo tale da poter individuare la combinazione più adatta alle specifiche necessità:

- ❖ Bilanciare l'attività ed il riposo, imparando a programmare tempi di riposo quando si pianificano le attività quotidiane. Riposo significa non fare assolutamente niente. Il riposo aumenta complessivamente la resistenza e permette di conservare un residuo di energia per svolgere anche le attività piacevoli. Per riposare preparare posti adatti nei luoghi dove si trascorre molto tempo, per esempio scuola, casa e lavoro. Inoltre dormire di notte in posti differenti da quelli dove si riposa durante il giorno e fare attenzione alle attività precedenti il sonno
- ❖ Fare ricorso ad accorgimenti semplici, piccoli ausili casalinghi, come per esempio usare una sedia nella doccia, piuttosto che stare in piedi

Gravidanza e sclerosi multipla

- ❖ Programmare in anticipo utilizzando una scheda giornaliera o settimanale, distribuendo durante il giorno le diverse attività (pesanti e leggere)
- ❖ Regolare le attività cioè riposare prima di arrivare all'esaurimento delle energie. Prendere tempi di 5 o 10 minuti di riposo durante un'attività può sembrare difficile all'inizio ma può aumentare significativamente la resistenza funzionale
- ❖ Conoscere la propria tolleranza in ogni attività, verificando se un'attività può essere scomposta in altre più piccole o se si può avere l'aiuto di altre persone per il loro svolgimento
- ❖ Stabilire le priorità nelle attività che devono essere svolte. Il senso di colpa derivante dalla non conclusione di alcune attività può provocare fatica



Tabella E

Servizi di informazione sui farmaci

Coloro che vogliono chiedere dettagli informativi e controindicazioni all'uso di farmaci durante gravidanza e allattamento, potranno rivolgersi al **Numero Verde dell'AIMS (800803028)**, così anche per avere informazioni riguardanti gli aspetti neurologici ed i possibili chiarimenti sul tema gravidanza e SM. Per informazioni più specifiche sulle controindicazioni dei farmaci in allattamento e gravidanza si possono contattare i seguenti servizi di informazione telefonica:

- ❖ **06/3050077: Teratology Information Service o "Telefono Rosso"** è un Servizio Medico di informazione attivo dal lunedì al venerdì dalle ore 9.00 alle 13.00. Fondato presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore nel 1988, al costo della sola telefonata, effettua consulenze altamente specialistiche in fase preconcezionale, in gravidanza o durante l'allattamento. In particolare, fornisce informazioni circa i rischi materno-fetali in caso di assunzione di farmaci, esposizione a radiazioni ionizzanti, esposizioni professionali o infezioni e patologie materne

- ❖ **02/39005070: Centro Regionale di Informazione Documentazione sul Farmaco** è parte integrante del Laboratorio per la Salute Materno Infantile e del Laboratorio di Neuropsichiatria Geriatrica dell'Istituto Mario Negri di Milano per informazioni sui farmaci e per informazioni relative alla salute materno-infantile, attivo dal lunedì al venerdì dalle ore 9.30 alle 15.00. L'attività del Centro è rappresentata dal servizio quotidiano di consulenza telefonica, garantita anche ai non specialisti, per ciò che attiene la terapia farmacologica durante la gravidanza, il periodo perinatale, neonatale e infantile



Bibliografia

Achiron A et al., Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251: 1133-1137

Airas L., Saraste M., Rinta S., Elovaara I., Huang Y.-H., Wiendl H. and The Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells *Clinical and Experimental Immunology*, 2007; 151: 235-243

Andreas A., Argyriou, Nicolaos Makris, Multiple Sclerosis and Reproductive Risks in Women *Reproductive Sciences* 2008; 15; 755

MS in Focus, Special focus on dealing fatigue, issue1, 2003.

Autori vari. Sclerosi multipla: stato della ricerca e strategie per il futuro. Edizioni AISM 2003.

Confavreux C et al., Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 1998; 339:285-291.

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis *J Neurol*. 2008 May;255(5):623-7.

Damek DM and Shuster EA, Pregnancy and Multiple Sclerosis. *Mayo Clin. Proc.* 1997;72:977-989

Ferrero S, Esposito F, Pretta S et al. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. Expert review of neurotherapeutics 2006; 6: 1823-31

Filippi M et al., European study in intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis. Results of magnetization transfer magnetic resonance imaging analysis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1409-1412

Ghezzi A., Zaffaroni M. Female-specific issues in multiple sclerosis *Expert Rev Neurother.* 2008; 8(6)

Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Dec;79(12):1308-11. Review

Miller A, DeAngelis T, Krieger S et al. Use of glatiramer acetate during pregnancy: offering women a choice. *Multiple Sclerosis* 2007; 13 (suppl 2)

Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, Nicoletti A, Cimino V, Vecchio R, Laisa P, Zarbo R, Zappia M. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol*. 2008 Aug; 255(8):1250-3.

Portaccio E, Ghezzi A, Rizzo A et al. for the MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy outcomes during therapy with interferon beta in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007; 13 (suppl 2)

Stenanger E, Stenanger EN, Jensen K, Effect of pregnancy on the prognosis for multiple sclerosis. A 5-year follow up investigation. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 305-308

Vukusic S et al., Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study). Clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353-1360.



A cura di
Grazia Rocca

Hanno collaborato:
Michele Messmer Uccelli

Progetto Grafico:
Michela Tozzini

Finito di stampare nel febbraio 2009
I^a edizione maggio 2005, II^a edizione dicembre 2007,
III^a edizione febbraio 2009
Grafiche G7
Via G. Rossa, 13A
16012 Sarissola Busalla (GE)

AIMS
Associazione Italiana
Sclerosi Multipla - Onlus
Sede Nazionale
Via Operai, 40
16149 Genova
Numero Verde 800 80 30 28
www.aism.it
aism@aism.it

©2009 Edizioni SM Italia Scarl
ISBN 978-88-86318-14-3