

Trattamento dei pazienti SM in condizioni particolari: gravidanza e genitorialità

Paola Perini

Centro Sclerosi Multipla Azienda Ospedaliera di Padova

I rapporti tra gravidanza e Sclerosi Multipla (SM) sono stati per lungo tempo oggetto di appassionato dibattito e controversie tra i neurologi. La mancanza di una comunicazione “efficace e condivisa” tra il neurologo “esperto” in SM e la paziente ha spesso generato preoccupazioni e pareri contraddittori. In realtà essendo la SM una malattia cronica che colpisce soprattutto donne in età fertile, il problema della procreazione ha un impatto estremamente rilevante sulla qualità della vita.

In quest'epoca caratterizzata da un ricco scenario terapeutico, la personalizzazione della terapia è imprescindibilmente connessa alle progettualità delle nostre pazienti e al loro desiderio di maternità.

La narrazione rappresenta il più importante strumento di inquadramento sociale, familiare e personale della paziente che ci consentirà di comprendere le sue esigenze/desideri e “ritagliare” la cura nel rispetto del suo profilo personale.

I risvolti della pianificazione della gravidanza sono quindi importantissimi non solo per selezionare il miglior trattamento per la paziente

in fase iniziale di malattia, ma anche per consentire un'adeguata sospensione o modifica della terapia di prevenzione, agendo in sicurezza e con il principale obiettivo di “proteggere” la donna e il nascituro.

Con questa finalità, in generale, sulla base delle evidenze cliniche e sperimentali a disposizione, l'indicazione attuale da scheda tecnica di tutte le terapie è quella di sospendere il trattamento in corso, prima dell'avvio del concepimento. Oggi, tuttavia, ci sono una serie di studi osservazionali *post-marketing*, relativi all'utilizzo e “sicurezza” di alcune DMTs (*Disease Modifying Therapies*) durante la gravidanza che suggeriscono delle procedure da adottare in particolari situazioni.

Nel 2018, la pubblicazione delle linee guida ECTRIMS/EAN sul trattamento farmacologico della SM ha fornito ulteriori dettagli e importanti aggiornamenti sulla gestione delle donne in gravidanza e sull'approccio delle situazioni più complesse in relazione all'attività di malattia e alla necessità di controllare adeguatamente una delle fasi più importanti della vita di una donna.

Uno dei primi aspetti da chiarire fin dall'inizio nella relazione terapeutica con la donna fertile neo-diagnosticata è che, in generale, la SM non è associata a effetti negativi sulla gravidanza e sulla salute del bambino.

L'impatto della gravidanza e dell'eventuale sospensione della terapia in atto sul decorso della SM richiede, tuttavia, un'adeguata pianificazione familiare e il rispetto di alcuni passaggi fondamentali per la sicurezza della donna e del nascituro.

L'atteggiamento dei medici nei confronti della gravidanza è considerevolmente cambiato nel XX Secolo, in particolare dopo l'uscita dei risultati di un importante studio dal titolo *Pregnancy in Multiple Sclerosis* (PRIMS), che ha prodotto un mutamento nel *counselling* delle donne con SM, non scoraggiando più il progetto di genitorialità ma inducendo i medici a fornire adeguate informazioni alle pazienti durante tutto il processo di pianificazione familiare (prima, durante e dopo la gravidanza).

Da tale studio emergeva infatti come durante i nove mesi di gravidanza, e particolarmente nell'ultimo

trimestre, il rischio di ricadute fosse particolarmente ridotto mentre tale rischio aumentava nel *post-partum*, soprattutto nel primo trimestre, per ridursi nel terzo trimestre, portando ad un impatto globale neutrale.

L'arricchimento dello scenario terapeutico della SM, e le indicazioni ad un trattamento precoce nelle pazienti neo-diagnosticate, solleva ancor di più la necessità di una scelta terapeutica condivisa da una parte e di una corretta pianificazione della gravidanza dall'altra, nell'ottica di non modificare la qualità di vita delle nostre pazienti e rendere il percorso "gravidanza" una scelta possibile e serena.

Siamo oggi entrati nell'era del "trattamento precoce" ed è opportuno in modo altrettanto precoce elaborare una strategia personalizzata e condividere, prima della gravidanza, con la paziente in ambulatorio alcuni aspetti fondamentali rappresentati:

- 1) dalla pianificazione della gravidanza in base alle caratteristiche della malattia;
- 2) dalla personalizzazione del percorso terapeutico in base al desiderio di maternità;
- 3) dalla pianificazione della gravidanza in base al tipo di farmaco scelto per la malattia.

Nella *treatment era* della SM è importante stabilire il *timing* appropriato per la gravidanza, in particolare bisogna rafforzare il concetto che questa deve essere programmata non in fase di attività di malattia ma so-

lo dopo un'adeguata risposta alla terapia, intesa come mantenimento di una condizione di NEDA (*No Evidence of Disease Activity*) in base a criteri clinici e neuroradiologici, per almeno un anno.

In buona sostanza la donna in trattamento viene invitata a rimanere aderente al programma terapeutico per almeno un anno, alla fine del quale l'assenza di nuove ricadute e la stabilizzazione della RMN (assenza di nuove o allargate lesioni in T2 o lesioni Gd+) permetteranno di programmare una gravidanza in discreta sicurezza. Anche la durata di tale osservazione, tuttavia, va personalizzata e adattata all'evoluzione clinica e alla tipologia di trattamento scelto. In generale, in armonia con le recenti linee guida internazionali, la migliore schematizzazione dei percorsi da seguire, è la seguente:

- 1) nelle pazienti con uno stato di NEDA prolungato è indicato un periodo di *wash-out* dal farmaco, prima di interrompere i metodi contraccettivi;
- 2) nelle pazienti con una recente attività di malattia o con una precedente elevata attività di malattia, la terapia con alcuni farmaci può continuare fino al concepimento;
- 3) nelle pazienti con elevata attività di malattia e dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, alcuni farmaci possono essere continuati anche durante l'intera gravidanza.

Dal 1979 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha classificato i farmaci, in base al rischio del loro uso in gravidanza in 5 categorie, che sono riassunte nella tabella 1.

| | |
|-----------------|--|
| CLASSE A | Studi metodologicamente validi e controllati sull'uomo non hanno dimostrato rischi per il feto nel primo trimestre di gravidanza (e non c'è evidenza di rischio nei trimestri successivi). |
| CLASSE B | Gli studi sugli animali non hanno dimostrato rischi per il feto, ma non ci sono studi metodologicamente validi e controllati nelle donne in gravidanza. |
| CLASSE C | Gli studi sugli animali hanno rilevato una tossicità per il feto e non ci sono studi metodologicamente validi e controllati sull'uomo, tuttavia i potenziali benefici del farmaco potrebbero giustificare l'utilizzo nella donna in gravidanza nonostante i potenziali rischi per il feto. |
| CLASSE D | Gli studi sull'uomo e i dati di farmacovigilanza hanno evidenziato un rischio per il feto, tuttavia i potenziali benefici del farmaco potrebbero giustificare l'utilizzo nella donna in gravidanza nonostante i potenziali rischi per il feto. |
| CLASSE X | gli studi sull'uomo o sugli animali hanno dimostrato l'insorgere di anomalie fetali e/o c'è evidenza di rischio per il feto dai dati di farmacovigilanza e i rischi associati all'utilizzo del farmaco in gravidanza sono chiaramente prevalenti rispetto a qualsiasi possibile beneficio. |

Tabella 1. Classificazione FDA dei farmaci in base al rischio del loro uso in gravidanza.

Tale classificazione è stata attualmente sostituita da un nuovo sistema classificativo con una struttura più “descrittiva” dei singoli farmaci, entrata in vigore nel 2016 (Tab. 2).

Analizzeremo ora le caratteristiche delle varie terapie a disposizione del clinico e le indicazioni fornite dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e dagli studi *post-marketing*. Per quanto riguarda l'IFN β , studi su animali hanno

dimostrato un aumentato rischio di aborto spontaneo, mentre numerose *review* sistematiche su gravidanze esposte con questo farmaco hanno documentato una possibile associazione con ridotte misure di peso e lunghezza alla nascita e con parto pretermine (< 37 settimane); è di fatto attualmente condiviso che tale trattamento non aumenta il rischio di aborto spontaneo, né il rischio di parto cesareo o peso alla nascita

< 2.5 kg, non rappresentando perciò una controindicazione assoluta in gravidanza. Analizzando il Glatiramer Acetato (GA), *set* di ampi dati prospettici (Banca Dati GA Branded, Registro Tedesco, Studio Multicentrico Italiano) e retrospettivi hanno evidenziato che l'esposizione a GA durante la gravidanza non si associa a teratogenicità, né a tossicità fetale o neonatale. Sulla base dei dati su più di 5.000 esiti di gravidanze in corso di

| DMT | EUROPA (EU) | USA |
|---------------------------------------|---|---|
| Interferone^{ab} | Nessuna controindicazione assoluta, discutere rischi e benefici con la paziente. Interrompere la terapia o l'allattamento. | Categoria di gravidanza C: considerare rischi e benefici in gravidanza. Cautela quando prescritto a madre che allatta. |
| Glatiramer acetato^c | Controindicato in gravidanza. Considerare rischi e benefici durante l'allattamento. | Categoria di gravidanza B: utilizzare “solo quando chiaramente necessario”. Usare con cautela durante l'allattamento al seno. |
| Teriflunomide^d | Controindicata in gravidanza. Le pazienti non devono allattare in corso di trattamento | Categoria di gravidanza X: controindicata. Le pazienti non devono allattare durante il trattamento. |
| Dimetilfumarato^e | Non è raccomandato in gravidanza. Considerare rischi e benefici del suo utilizzo durante l'allattamento al seno. | Categoria di gravidanza C: considerare rischi e benefici in gravidanza. Usare con cautela durante l'allattamento al seno. |
| Natalizumab^f | Considerarne la sospensione in gravidanza. Le pazienti non dovrebbero allattare al seno durante il trattamento. | Categoria di gravidanza C: considerare rischi e benefici in gravidanza. Rischi in corso di allattamento al seno sconosciuti, nessuna raccomandazione fornita. |
| Alemtuzumab^g | Non raccomandato in gravidanza. Le pazienti non dovrebbero allattare al seno in corso di trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima infusione di ogni ciclo di trattamento | Categoria di gravidanza C: considerare rischi e benefici in gravidanza. Controindicato durante l'allattamento al seno: interrompere l'allattamento al seno o il trattamento. |
| Fingolimod^h | Controindicato durante la gravidanza. Controindicato durante l'allattamento. | Categoria di gravidanza C: considerare rischi e benefici in gravidanza. Controindicato durante l'allattamento al seno: interrompere l'allattamento al seno o il trattamento. |
| Mitoxantroneⁱ | Evitare la gravidanza in corso di trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Non allattare al seno durante il trattamento e per 28 giorni dopo. | Categoria di gravidanza D: test di gravidanza prima di ogni dose; discutere i rischi per il feto se la paziente resta incinta durante l'assunzione del farmaco. Controindicato durante l'allattamento: interrompere l'allattamento al seno o il trattamento |

Dagli RCP (Europa) e dalle informazioni complete per la prescrizione (USA) per ^aRebif® (IFN β -1a), ^bBetaferon®/Betaseron (IFN β -1b), ^cCopaxone®, ^dAubagio®, ^eTecfidera®, ^fTysabri®, ^gLemtrada®, ^hGilenya e ⁱNovantrone. Le informazioni riportate sono selezionate e non sono quindi complete: consultare sempre RCP/informazioni complete prima di prescrivere il farmaco ad una paziente. Nella documentazione normativa statunitense le categorie di gravidanza (A, B, C, D e X – si veda il sito <https://chemm.nlm.nih.gov/pregnancycategories.htm> per le definizioni) sono gradualmente modificate e sono qui riportate come appaiono al momento nelle Informazioni complete per la prescrizione dei vari trattamenti.

Tabella 2. Panoramica sulle raccomandazioni prescrittive in gravidanza e in corso di allattamento al seno per le Disease Modifying Therapies (DMTs) per la sclerosi multipla.

GA, compresi più di 2.000 dati registrati prospettici, GA non è più controindicato in gravidanza e dall'RCP è stata eliminata la controindicazione in gravidanza.

Per Teriflunomide vi è invece evidenza, in studi condotti su animali, di tossicità riproduttiva e di potenziali effetti teratogeni. I dati a disposizione sull'utilizzo in donne in gravidanza sono limitati tuttavia da uno studio retrospettivo su 70 gravidanze esposte a teriflunomide in cui non sembrerebbe emergere un'associazione con un maggior rischio di aborto spontaneo comparato alla popolazione generale.

Il farmaco risulta tuttavia controindicato in gravidanza ed è quindi necessaria un'adeguata contraccezione per le donne in età fertile in terapia con teriflunomide, anche dopo la sospensione del farmaco per desiderio di maternità, finché la concentrazione plasmatica del farmaco risulta superiore a 0.02 mg/L. Pertanto, come indicato in scheda tecnica, per le donne trattate con teriflunomide che desiderino iniziare una gravidanza, l'assunzione del medicinale deve essere interrotta e si raccomanda una procedura di eliminazione rapida del farmaco con colestiramina alla dose di 8g x 3/die per 11 gg o carbone attivo 50g x 2/die per 11 gg. In questa fase si raccomanda una contraccezione alternativa alla terapia ormonale estroprogestinica, di cui può non esser garantito l'assorbimento. Dopo la procedura di eliminazione, risulta inoltre opportuno verificare la concentrazione plasmatica

del farmaco con due analisi separate eseguite a un intervallo di almeno 14 gg e aspettare un mese e mezzo tra la prima rilevazione di C < 0.02 mg/L e la fecondazione.

Per quanto riguarda il Dimetilfulmarato (DMF), dai dati su gravidanze occorse durante i *trials* clinici ($n=80$) e dalle esperienze *post-marketing* ($n=401$) sembrerebbe emergere un'incidenza di aborti spontanei sovrapponibile alla popolazione generale e un non aumentato rischio di anomalie fetali o esiti negativi della gravidanza, almeno con una esposizione limitata al primo trimestre di gravidanza. Nell'ultima scheda tecnica del maggio 2017, aggiornata a febbraio 2018, si sottolinea tuttavia che il DMF non è raccomandato durante la gravidanza e che deve essere utilizzato in gravidanza soltanto se è chiaramente necessario e se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto. È disponibile un registro globale di gravidanza (*TecGistry*) per valutare i risultati *ad interim* degli esiti di gravidanza in donne con SM esposte a DMF dal primo giorno del loro ultimo ciclo mestruale prima del concepimento o in qualsiasi momento durante la gravidanza. Introducendo il Natalizumab (NTZ) come indicato nella scheda tecnica di ottobre 2017, gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva anche se i dati provenienti dagli studi clinici, da un importante registro prospettico di gravidanza, dai casi *post-marketing* e la letteratura disponibile, non suggerisco-

no un effetto dell'esposizione a NTZ sugli esiti della gravidanza. Non vi è inoltre evidenza di un *pattern* specifico di difetti di nascita associato a NTZ. Un ulteriore elemento rassicurante, nelle pazienti esposte in gravidanza, deriva dalla considerazione che gli anticorpi attraversano la placenta solo dopo la 28a settimana di gestazione, momento in cui inizierebbe l'esposizione fetale a NTZ in caso di continuazione del farmaco. I casi pubblicati in letteratura riferiscono trombocitopenia e anemia transitorie, da lievi a moderate, osservate in bambini nati da donne esposte a NTZ nel loro terzo trimestre di gravidanza. Pertanto, in scheda tecnica si raccomanda che i neonati di donne esposte al medicinale nel corso del terzo trimestre di gravidanza siano attentamente monitorati per possibili anomalie ematologiche. I risultati di alcuni studi preliminari sembrano quindi supportare l'utilizzo di NTZ durante la gravidanza in pazienti ad alta attività di malattia senza altre alternative terapeutiche, sottoponendo i nuovi nati ad un monitoraggio ematologico. In base a tali considerazioni, qual è il migliore *time point* per sospendere NTZ durante la gravidanza in pazienti con elevata attività di malattia? I dati a disposizione dai registri attuali sembrano suggerire che la sospensione del NTZ prima della gravidanza possa esporre a incremento del rischio di ricadute durante il primo trimestre di gravidanza, la sospensione a breve dalla conferma della gravidanza possa esporre a rischio ricaduta nel 2° e 3° trimestre.

Perciò, nei casi di malattia molto attiva potrebbe risultare opportuno continuare la terapia per tutta la gravidanza, al fine di ridurre il rischio elevato di ricaduta *post-partum*. Tuttavia, come da indicazione di scheda tecnica, ogni clinico deve valutare il rapporto beneficio/rischio di tale atteggiamento, in relazione alla storia clinica della paziente. Gli studi sugli animali con Alemtuzumab hanno dimostrato una tossicità riproduttiva. Dai dati su gravidanze occorse nell'ambito dell'*Alemtuzumab Clinical Development Program*, ad oggi a disposizione, non sono emerse anomalie congenite né difetti alla nascita e il numero di aborti spontanei risulta in linea con la popolazione generale. Da scheda tecnica il farmaco non è raccomandato in gravidanza e deve essere somministrato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifichi il potenziale rischio per il feto. Le indicazioni per le donne in età fertile sono di proseguire con efficaci misure contraccettive fino a 4 mesi dall'ultima dose. Il Fingolimod attraversa la placenta e studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva, compresa la perdita del feto e difetti d'organo, in particolare tronco arterioso persistente e difetto del setto ventricolare. Inoltre è noto che il recettore su cui agisce fingolimod è coinvolto nella formazione vascolare durante l'embriogenesi. Pertanto, si invita la donna fertile, dopo la sospensione del farmaco, ad adottare misure contraccettive adeguate per almeno due mesi prima di un

concepimento. L'approccio attuale dei neurologi, sostenuti da numerosi dati *post-marketing*, è pertanto in primo luogo guidato dalle caratteristiche di malattia della nostra paziente. In particolare:

- 1) nelle pazienti con uno stato di NEDA prolungato, è indicato un periodo di *wash-out* da tutti i farmaci prima di interrompere i metodi contraccettivi;
- 2) nelle pazienti con una recente attività di malattia o con una precedente elevata attività di malattia, la terapia con GA, IFN β e natalizumab può continuare fino al concepimento;
- 3) nelle pazienti con elevata attività di malattia e dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, GA (come da nuovo RCP) e, in casi selezionati, IFN β e natalizumab possono essere continuati anche durante l'intera gravidanza.

Esiste inoltre la necessità di gestire correttamente il *wash-out* per il rischio di riattivazione di malattia alla sospensione della terapia. Esistono infatti dei farmaci che richiedono una sospensione prima di un concepimento, in particolare teriflunomide e fingolimod, con possibile rischio di riattivazione di malattia alla loro interruzione; da qui la necessità di elaborare delle strategie di *bridging therapy* tra interruzione del trattamento ed il momento del concepimento. Pertanto, come semplificazione, nelle forme di malattia *mild/*

moderate, non in fase di attività, si può applicare un atteggiamento conservativo e consigliare un periodo di *wash-out* secondo le indicazioni della scheda tecnica (GA, da nuovo RCP, proseguibile per tutta la gravidanza), o un atteggiamento semiattivo in cui GA viene proseguito per tutta la gravidanza e DMF e IFN β sospesi al momento del concepimento. In donne con recente storia di ricadute, l'atteggiamento attivo prevede di continuare GA o IFN β per tutta la gravidanza. Nel caso di precedente assunzione di DMF o Teriflunomide proporre uno *switch* a GA da continuare in gravidanza. Nelle pazienti *moderate/high* in trattamento con farmaci di II linea, programmare la gravidanza in fase di stabilità, tenendo presente che un atteggiamento attivo di donne in trattamento con Natalizumab può prevedere la prosecuzione del farmaco fino a *test* di gravidanza positivo o, in casi selezionati di elevata attività di malattia, la prosecuzione del trattamento durante tutta la gravidanza. Le evidenze scientifiche a disposizione suggeriscono quindi una serie di azioni da intraprendere prima, durante e dopo la gravidanza concentrandosi sull'importanza della pianificazione familiare, del *counselling* e delle più opportune scelte terapeutiche da avviare nella specifica situazione, partendo dalla necessità di esercitare un adeguato controllo di attività di malattia. Ogni donna va rassicurata sul fatto che la gravidanza non peggiora il corso della malattia, la SM non viene trasmessa geneticamente al fi-

glio (rischio per il figlio 2% - 0,3% rispetto alla popolazione generale), la gravidanza rappresenta un periodo di benessere e la SM non preclude la possibilità di una gravidanza normale e di una maternità pienamente vissuta. A fronte dell'indiscussa importanza e del ruolo chiave del neurologo nei confronti della scelta e del sequenziamento delle terapie, la gestione della SM durante la gravidanza richiede una collaborazione multidisciplinare per minimizzare i rischi. Il *team* costituito da neurologo, psicologo e ginecologo rappresenta la formula vincente in grado di garantire alla paziente un approccio condiviso e competente e la più corretta personalizzazione del percorso

terapeutico prima, durante e dopo la gravidanza. Durante la gravidanza non ci sono controindicazioni alla terapia *short-term* con corticosteroidi della ricaduta. È controverso se l'uso di steroidi nel primo trimestre sia associato con labioschisi e malformazioni del palato, ma per i ginecologi la terapia con steroidi può essere usata con sicurezza in tutti i trimestri. Il desametasone dovrebbe essere evitato, a favore di metilprednisolone o prednisone. In conclusione possiamo dire che sin dalle prime fasi di pianificazione della gravidanza, le decisioni terapeutiche nella SM dovrebbero prevedere:

- una condivisione del processo decisionale con la paziente e il *part-*

ner, con particolare riferimento al rapporto beneficio/rischio delle terapie relativo a ciascuna fase;

- una valutazione dell'andamento di malattia nella fase pre-gravidica;
- una considerazione delle possibilità di mantenere la terapia durante la gravidanza nelle forme ad elevata attività di malattia;
- la discussione preventiva delle possibili decisioni terapeutiche nel *post-partum*.

Poiché in letteratura emerge che fino al 50% delle gravidanze potrebbero essere non ricercate, a tutte le donne con SM in età fertile dovrebbe essere consigliata un'adeguata pianificazione familiare sin dalle prime fasi di malattia.

Lecture consigliate

- Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*. 2018;90(10):e840-e846.
- Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1849-1858.
- Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*. 2015;29(3):207-20.
- Bove R, Alwan SM, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1157-68.
- Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al; MS-Base study group. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(6):739-46.
- Miller DH, Fazekas F, Montalban X, et al. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(5):527-536.
- Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology*. 2018;90(10):e823-e831.
- Portaccio E, Muiola L, Martinelli V, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology*. 2018;90(10):e832-e839.
- Pozzilli C, Pugliatti M; ParadigMS Group. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22 Suppl 2:34-9.
- Saraste M, Väisänen S, Alanen A, Airas L; Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Clinical and immunologic evaluation of women with multiple sclerosis during and after pregnancy. *Gend Med*. 2007;4(1):45-55.
- Thöne J, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy - safety considerations. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(5):523-534.
- Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):974-984.
- Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMS. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(3):266-70.

Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl
Via G. Antonelli, 47
00197 Roma
e-mail: info@medimay.it

Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 - 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

