

Il *post-partum* nella donna con sclerosi multipla: allattamento e valutazioni terapeutiche

Damiano Baroncini

Centro Sclerosi Multipla - Neurologia 2, P.O. di Gallarate (VA), ASST della Valle Olona

Decorso della sclerosi multipla nel periodo *post-partum*

Nei moduli precedenti è stato illustrato come la gravidanza, in particolare il III trimestre, sia un periodo di maggior benessere e protezione dall'attività infiammatoria per le donne affette da sclerosi multipla (SM). Il periodo *post-partum*, invece, rappresenta un momento molto delicato, in quanto a rischio di un incremento dell'attività infiammatoria, soprattutto nei primi tre mesi.

Il più importante studio che ha osservato questo fenomeno risale a più di venti anni fa, in un periodo in cui non erano ancora disponibili le terapie modificanti il decorso di malattia (*Disease-Modifying Therapies* o DMTs) ⁽¹⁾. In questo studio condotto su 227 donne affette da SM alla prima gravidanza venne osservato un incremento del 70% del tasso annualizzato di ricadute (*Annualized Relapse Rate*, ARR) nei primi tre mesi *post-partum* (ARR=1,2 rispetto a un ARR=0,7 nell'anno pre-gravidanza) ⁽¹⁾. È da notare comunque che solo 1 donna su 3 andava incontro a ricadute nel periodo *post-par-*

tum, mentre nell'anno precedente la gravidanza circa 1 donna su 2 aveva avuto ricadute ⁽²⁾. Nel 2014 un altro lavoro su un numero più ampio di pazienti (674 donne, 893 gravidanze in totale) ha osservato un incremento dell'ARR del 50% circa nei tre mesi successivi al parto rispetto ai due anni pre-gravidanza (ARR da 0,32 a 0,61) ⁽³⁾. Anche in questo caso, nonostante l'incremento del numero di ricadute, la riattivazione interessava solamente 1 donna su 6 nel primo trimestre *post-partum*, salendo a 1 donna su 3 se si consideravano i dodici mesi *post-partum* ⁽³⁾. Nello stesso anno, un gruppo di ricercatori italiani ha osservato che su 345 donne affette da SM, circa il 40% andava incontro almeno a 1 ricaduta nei dodici mesi *post-partum* ⁽⁴⁾. In questo studio era riportata anche una progressione della disabilità nel 12,6% delle pazienti nell'anno successivo al parto (incremento di almeno 1 punto alla scala EDSS). È interessante notare che negli studi più recenti l'ARR è globalmente inferiore rispetto ai primi studi, probabilmente per un maggiore utilizzo di DMTs. Altri lavori su gruppi più contenuti di pazienti han-

no osservato sostanzialmente lo stesso andamento di malattia nel periodo *post-partum* ⁽⁵⁾. Negli studi sopra citati sono emersi alcuni fattori di rischio per la riattivazione di malattia nel periodo *post-partum*: occorrenza di ricadute nell'anno precedente la gravidanza, ricadute durante la gravidanza e un punteggio EDSS ≥ 2 al concepimento ⁽²⁻⁴⁾. Fattori di rischio per l'accumulo di disabilità nell'anno successivo alla gravidanza sono l'occorrenza di ricadute nell'anno pre-gravidanza e nell'anno successivo al parto ⁽⁴⁾. L'utilizzo di DMTs nei due anni pre-gravidanza e una loro reintroduzione precoce (entro 3 mesi dopo il parto) sono invece associati a un minor rischio di riattivazione di malattia *post-partum* ⁽⁴⁾. Invece, l'utilizzo di DMTs con meccanismo di azione "sequestrante" (fingolimod e natalizumab) nell'anno precedente la gravidanza è correlato a un maggiore rischio di ricaduta, sia in gravidanza che nel *post-partum* ^(6,7). Questo effetto è probabilmente secondario al noto fenomeno di *rebound* che può verificarsi nei mesi successivi alla sospensione sia di natalizumab ^(8,9) che di fingolimod ⁽¹⁰⁾.

Fisiopatologia della riattivazione di sclerosi multipla nel *post-partum*

Durante la gravidanza si sviluppa una progressiva protezione dall'attività infiammatoria SM-correlata, con un picco massimo di copertura nel terzo trimestre. Questo fenomeno è stato principalmente attribuito al passaggio da un profilo linfocitario Th1 (favorente un'immunità cellulo-mediata) ad uno Th2 (favorente un'immunità di tipo umorale ed allergica), verosimilmente secondario ad un progressivo incremento dei livelli di concentrazione di progesterone ed estrogeni⁽¹¹⁾ e all'incremento di produzione di interleuchina (IL)-10 da parte dell'unità feto-placentare⁽¹²⁾. Il profilo linfocitario Th2 risulta protettivo nei confronti della SM⁽¹³⁾, come del resto verso altre malattie autoimmuni con un meccanismo di attacco "cellulo-mediato" come, ad esempio, artrite reumatoide e psoriasi⁽¹⁴⁾. Nell'encefalite sperimentale autoimmune gli estrogeni hanno inoltre dimostrato di avere potenti effetti anti-infiammatori, riducendo citochine pro-infiammatorie prodotte da linfociti T e macrofagi, limitando il reclutamento di cellule infiammatorie nel SNC⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

Gli estrogeni potrebbero avere anche un ruolo neuroprotettivo diretto su oligodendrociti e neuroni^(18,19). Immediatamente dopo il parto si assiste ad una brusca caduta dei livelli di estrogeni e progesterone, cosa che porterebbe a un rapido ritorno verso un profilo linfocitario Th1, "risvegliando" la patologia e provocando

nuove ricadute e, talvolta, accumulo di disabilità⁽⁴⁾.

È probabile, comunque, che altri meccanismi immunologici intervengano nella riattivazione di malattia nel *post-partum*. Per esempio, la perdita di una immunomodulazione specifica come l'induzione di cellule T regolatorie da parte di antigeni fetali potrebbe contribuire alla ripresa dell'attività infiammatoria⁽¹⁴⁾. A sostegno di una maggiore complessità fisiopatologica sono alcuni studi clinici in cui sono stati somministrati estrogeni e progesterone a donne con SM nel periodo *post-partum*, che non sono riusciti ad evidenziare un significativo effetto protettivo verso la riattivazione della malattia⁽²⁰⁻²⁴⁾.

Allattamento al seno: benefici sul neonato e sulla madre

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda un allattamento al seno esclusivo per almeno 6 mesi, passando quindi all'allattamento non esclusivo almeno fino ai 2 anni di età del neonato⁽²⁵⁾. Queste raccomandazioni derivano da numerose ricerche scientifiche che hanno dimostrato gli effetti benefici dell'allattamento al seno per i neonati.

Nei primi 2-3 giorni dopo il parto le ghiandole mammarie producono il colostro, una sostanza ricca di globuli bianchi, anticorpi, proteine, vitamine, minerali e fattori di crescita dell'epidermide.

Il colostro garantisce protezione immunitaria al neonato e ne prepa-

ra l'intestino a ricevere i nutrienti. Dopo circa due settimane la produzione del latte materno raggiunge la maturità: esso contiene lipidi (in particolare acidi grassi polinsaturi), carboidrati (prevalentemente lattosio e oligosaccaridi), proteine, vitamine, minerali e acqua. Il latte materno è una sostanza altamente digeribile e nutriente per il neonato; contiene inoltre leucociti, immunoglobuline (IgA) ed altri fattori bioattivi che promuovono la maturazione del sistema immunitario e favoriscono la digestione e l'assorbimento dei nutrienti⁽²⁵⁾.

Il latte artificiale è un derivato dal latte di mucca o di soia, con una modifica delle percentuali dei nutrienti per renderlo il più simile possibile al latte materno. Nonostante le modifiche apportate, rimangono delle differenze qualitative nelle proteine e nei lipidi che non possono essere alterate. Inoltre, il latte artificiale manca di fattori protettivi e bioattivi propri del latte materno⁽²⁵⁾.

Gli effetti benefici del latte materno sulla salute del neonato sono numerosi. A breve termine, l'allattamento esclusivo al seno è dimostrato essere efficace nel ridurre diarrea e polmoniti (anche in condizioni igieniche adeguate)⁽²⁶⁾, con un effetto protettivo probabilmente esteso ad altre infezioni (es. otite media, meningite da *H. influenzae*, infezioni delle vie urinarie)⁽²⁵⁾. A lungo termine l'allattamento esclusivo al seno sembra essere protettivo verso allergie e altre patologie autoimmuni quali diabete mellito di tipo 1, celiachia, malattie

infiammatorie intestinali e leucemia infantile ⁽²⁵⁾.

Un piccolo studio caso-controllo del 2017 ha dimostrato che l'allattamento esclusivo al seno potrebbe essere protettivo anche per lo sviluppo della sclerosi multipla ⁽²⁷⁾, di cui i figli delle madri affette sono maggiormente a rischio ⁽²⁸⁾. Una *review* sistematica dell'OMS del 2013 ha inoltre rilevato un modesto effetto protettivo sulla riduzione del rischio di obesità in bambini e adolescenti ⁽²⁹⁾. Le evidenze sono risultate invece inconcludenti per quanto riguarda un'eventuale protezione verso altre patologie dell'adulto quali ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2 e ipercolesterolemia ⁽²⁹⁾.

Un argomento interessante riguarda i possibili effetti dell'allattamento esclusivo al seno sulle funzioni cognitive del neonato ⁽³⁰⁾. Le evidenze scientifiche più recenti suggerirebbero un lieve incremento del quoziente intellettivo (QI) di 2-3 punti nei bambini e giovani adulti che hanno ricevuto un allattamento esclusivo al seno per almeno 4-6 mesi, con un effetto dose-dipendente ^(29,30).

La validità di questi risultati è stata però messa in dubbio da uno studio del 2014 di Colen *et al.* che, a differenza di tutti i precedenti, ha controllato i risultati confrontando neonati gemelli che ricevevano un allattamento differenziato (uno esclusivo al seno, l'altro non esclusivo o completamente artificiale). Con questo metodo non emergevano differenze a lungo termine sulle funzioni intellettive dei due gemelli, per

cui gli Autori di questo studio hanno ipotizzato che i benefici precedentemente individuati siano principalmente influenzati dall'ambiente familiare e dal QI della madre ⁽³¹⁾.

L'allattamento esclusivo al seno non è risultato essere protettivo per il disturbo da *deficit* di attenzione e iperattività, né per l'autismo ⁽³⁰⁾.

Anche le donne traggono dei benefici nel condurre un allattamento esclusivo al seno.

Oltre a ridurre transitoriamente la fertilità per via dell'amenorrea prolattina-indotta, l'allattamento esclusivo al seno riduce il rischio di emorragie *post-partum* e aiuta a ripristinare un peso corporeo simile a quello pre-gravidanza, limitando quindi i rischi associati all'obesità e alla sindrome metabolica. L'allattamento al seno sembra inoltre poter ridurre il rischio di cancro al seno e ovarico a lungo termine ⁽²⁵⁾.

Allattamento esclusivo al seno nelle donne affette da sclerosi multipla

Negli anni passati alcuni neurologi hanno ipotizzato un possibile effetto protettivo dell'allattamento esclusivo al seno sull'attività di malattia nel periodo *post-partum*. In merito sono stati condotti più studi: in alcuni l'allattamento esclusivo risultava protettivo, in altri invece risultava neutrale sulla riattivazione clinica ⁽³²⁾. Gli studi più rilevanti sono stati due: il primo, effettuato nel 2011 su una coorte di 298 donne italiane (302 gravidanze in totale), non ha rilevato un effetto protettivo dell'allatta-

mento nell'analisi multivariata (che comprendeva anche l'attività infiammatoria basale delle pazienti) ⁽³³⁾. Uno dei limiti di questo studio è stato la mancanza di una conferma dell'esclusività dell'allattamento. Il secondo studio è stato fatto nel 2015 da un altro gruppo di ricercatori su una coorte tedesca (201 gravidanze in totale), rilevando un maggior rischio di ricadute cliniche nel *post-partum* (HR 1,7) nelle donne che non effettuavano un allattamento esclusivo ⁽³⁴⁾. Il limite di questo studio è stato quello di non aver corretto le analisi multivariate per il grado di disabilità delle pazienti. Inoltre, in quest'ultimo studio le donne che allattavano esclusivamente al seno erano meno trattate con DMTs pre-gravidanza, il che indica che probabilmente avevano già una forma di SM meno attiva. In conclusione, dai dati scientifici disponibili sembra che l'allattamento al seno non abbia un'attività protettiva rilevante sulle ricadute cliniche nel *post-partum*.

Strategie di riduzione delle ricadute nel *post-partum*

La prevenzione delle ricadute è uno dei principali obiettivi nella gestione della persona affetta da SM. La ricaduta clinica rappresenta un evento infiammatorio acuto del sistema nervoso centrale che ha una localizzazione ed intensità tale da far emergere un *deficit* neurologico evidente per il paziente. Nonostante la terapia steroidea, i pazienti possono avere una disabilità residua post-ricaduta

(definita a seconda degli studi come l'accumulo di 1 o 2 punti alla scala EDSS dopo 12 mesi) dall'11% fino al 48% dei casi⁽³⁵⁻³⁹⁾. I fattori predittivi per un incompleto recupero sono correlati prevalentemente alla severità ed estensione dei sintomi neurologici della ricaduta stessa⁽³⁵⁻³⁹⁾, che riflettono l'intensità del danno tissutale. Anche un'età maggiore di 30 anni^(36,37), il coinvolgimento dei sistemi piramidale e cerebellare^(35,36) ed una disabilità pre-ricaduta elevata⁽³⁵⁾ sono fattori di rischio per un recupero incompleto. L'utilizzo di DMTs è invece correlato a un miglior recupero⁽³⁹⁾. Il trattamento delle ricadute con steroidi per via endovenosa a dose elevata (es. metilprednisolone 1.000 mg per 3-5 giorni) aiuta a velocizzare il recupero, ma sembra non aver alcun effetto sul recupero a lungo termine⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Vitamina D

Esiste un unico studio che ha dimostrato che i livelli di vitamina D ematici nelle donne affette da SM nel periodo *post-partum* sono sovrapponibili a quelli delle donne sane⁽⁴³⁾. Inoltre, in questo studio non è emersa una correlazione tra livelli di vitamina D e ricadute *post-partum* o con lo stato di benessere generale⁽⁴³⁾.

Immunoglobuline endovena

Le immunoglobuline (Ig) somministrate per via endovenosa sono state in passato utilizzate per cercare di controllare le ricadute nel *post-partum* nelle donne affette da SM⁽⁴⁴⁾. I dati di un piccolo studio non ave-

vano evidenziato eventi avversi a breve-medio termine né per la madre né per il neonato (alcune donne avevano ricevuto Ig endovena anche durante la gravidanza)⁽⁴⁵⁾.

In una recente *review* sistematica sono stati raccolti 11 studi osservazionali (380 pazienti in totale), di cui solo 6 risultavano di alta qualità (per un totale di 72 pazienti trattate vs 132 non trattate). Da questa *review* sembra che effettivamente le Ig endovena abbiano un effetto protettivo sulla riattivazione clinica *post-partum* (OR 0,4), ma gli Autori hanno infine concluso che la disomogeneità degli studi e la bassa qualità dei dati impediscono conclusioni definitive⁽⁴⁴⁾. Un recente studio ha effettivamente osservato che iniziare le Ig endovena nell'immediato *post-partum* non riesce a controllare il picco di ricadute del primo trimestre⁽⁴⁶⁾.

Estrogeni e progesterone

Come già visto nella sezione della fisiopatologia, gli studi clinici in cui sono stati somministrati estrogeni e progesterone a donne con SM nel periodo *post-partum* non hanno evidenziato un efficace controllo delle ricadute di malattia⁽²⁰⁻²⁴⁾.

Terapie immunomodulanti specifiche (DMTs)

La ripresa di DMTs di prima linea (interferoni-beta e glatiramer acetato)⁽⁴⁾ e di seconda linea (natalizumab)^(7,47) si è dimostrata efficace nel ridurre la frequenza delle ricadute nel periodo *post-partum*. In particolare, iniziare precocemente natali-

zumab (entro il primo mese) dopo il parto riduceva notevolmente l'ARR. È importante notare che in questi studi le pazienti che iniziavano natalizumab nel *post-partum* erano state già precedentemente trattate con lo stesso farmaco nel periodo pre-gravidanza, sospendendolo alcuni mesi prima del concepimento.

Recentemente è stato pubblicato un caso di severa riattivazione *post-partum* in una donna che aveva sospeso natalizumab prima della gravidanza, trattato con successo con alemtuzumab, un farmaco immunosoppressore a elevata efficacia e velocità d'azione⁽⁴⁸⁾.

DMTs e allattamento al seno

Al momento la FDA raccomanda l'astensione da tutte le DMTs durante l'allattamento, così come indicato in scheda tecnica⁽⁴⁹⁾. Per farmaci come l'IFN β -1a, però, esistono dati scientifici che dimostrano una minima escrezione nel latte materno (dose relativa infantile dello 0,006%)⁽⁵⁰⁾. L'interferone è infatti una macromolecola con alto legame a proteine plasmatiche; inoltre, la sua biodisponibilità per via orale dovrebbe essere nulla.

Esistono dati anche su natalizumab, che invece viene escreto nel latte materno, con un incremento della sua concentrazione con il procedere delle infusioni materne⁽⁵¹⁾. La dose relativa infantile rimane comunque bassa (5,6%), anche se alcuni dati suggerirebbero una possibile biodisponibilità orale dello stesso⁽⁵¹⁾.

Per tutte le altre DMTs non ci sono dati oggettivi circa la loro escrezione nel latte materno. Sulla base della composizione chimica delle varie molecole, del peso molecolare, del volume di distribuzione e del legame con proteine plasmatiche è possibile ipotizzare che farmaci quali glatiramer acetato, alemtuzumab e rituximab non dovrebbero essere escreti nel latte⁽⁴⁹⁾. Farmaci come fingolimod, dimetilfumarato e teriflunomide, invece, potrebbero invece essere escreti nel latte materno, risultando inoltre biodisponibili per via orale⁽⁴⁹⁾. Per quanto riguarda ocrelizumab, dati su animali hanno evidenziato un'escrezione nel latte materno⁽⁵²⁾. Non ci sono studi invece su cladribina, ma dati i possibili effetti avversi sul neonato l'allattamento al seno è controindicato fino a una settimana dopo l'ultima dose⁽⁵²⁾.

Gestione acuta delle ricadute nel *post-partum*

Nel caso di una ricaduta di malattia nel periodo *post-partum*, la terapia è costituita da metilprednisolone ad alto dosaggio (1.000 mg/die) per via endovenosa per un periodo di 3-5 giorni. Tale terapia può essere eseguita anche se la donna sta allattando al seno: le concentrazioni nel latte materno risultano sostanzialmente nulle dopo 4 ore dal termine della somministrazione⁽⁵³⁾. Nel caso di ricadute resistenti alla terapia cortisonica può essere sempre utilizzata la procedura di plasmaferesi⁽⁵⁴⁾. Un altro problema da porsi è il monitoraggio tramite risonanza magne-

tica (RM) con mezzo di contrasto. Anche in questo caso, la quantità di gadolinio escreta nel latte materno è meno dell'1% di quella che riceverebbe un neonato sottoposto a una RM con contrasto diagnostica⁽⁵⁵⁾. Di questa dose, inoltre, solo lo 0,0004% verrebbe assorbito dall'intestino del neonato⁽⁵⁶⁾. Teoricamente, quindi, non dovrebbero esserci problemi nel sottoporre una paziente che allatta a un esame RM con mezzo di contrasto. Se però si vuole evitare qualunque contatto del neonato con il gadolinio sarà opportuno attendere 24 ore tirando il latte materno⁽⁴⁹⁾.

Considerazioni finali

Nei dodici mesi *post-partum* abbiamo visto che il rischio di riattivazione clinica di malattia aumenta nelle donne affette da SM. In particolare, è probabile che circa il 30-40% delle pazienti andrà incontro a una o più ricadute di malattia. Le ricadute si concentreranno nel primo trimestre e probabilmente interesseranno di più le donne che nell'anno precedente la gravidanza e durante la stessa hanno avuto altre ricadute. Gli effetti della riattivazione clinica della malattia potrebbero inoltre portare ad un peggioramento stabile della disabilità. Per ridurre la probabilità di una riattivazione, l'unica strategia attualmente efficace è quella di riprendere (o iniziare) una terapia modificante il decorso della malattia (DMT). Al momento però tutte le DMTs sono controindicate da scheda tecnica durante l'allattamento, ma conside-

rando le loro proprietà molecolari e alcuni dati scientifici disponibili è verosimile che le terapie iniettive di prima linea siano sicure. Questi dati sono molto importanti in quanto l'allattamento esclusivo al seno per 6 mesi (e la sua prosecuzione non esclusiva fino ai 2 anni di età del neonato) sarebbero da incoraggiare in tutte le donne.

Nonostante i chiari benefici dell'allattamento esclusivo al seno e la presenza di dati che indichino come globalmente la gravidanza e l'allattamento non modifichino il rischio di accumulare disabilità a lungo termine⁽⁵⁷⁾, sulla singola paziente gli effetti di una ricaduta possono creare problematiche rilevanti, con un recupero incompleto fino al 40% dei soggetti a seconda delle casistiche. Negli ultimi anni sono state proposte alcune linee guida circa la gestione delle donne con SM nel periodo *post-partum*^(32,52). In generale, la decisione deve essere sempre valutata caso per caso, informando adeguatamente le pazienti e ascoltando i loro desideri. Innanzitutto è opportuno eseguire una RM dell'encefalo nell'immediato *post-partum*, così da valutare eventuali riattivazioni subcliniche (maggiore è l'attività alla RM, maggiore è il rischio di successive ricadute⁽⁵⁸⁾).

Per le pazienti senza ricadute pre e durante la gravidanza, andrebbe incoraggiato l'allattamento esclusivo al seno per almeno 6 mesi, valutando di ricominciare una DMT successivamente.

Nel caso invece la paziente abbia pre-

sentato ricadute di malattia nell'anno pre-gravidanza, o abbia avuto ricadute durante la gravidanza, sarebbe opportuno consigliare di ricominciare una DMT nell'immediato *post-partum*. In questo caso, l'allattamento esclusivo al seno andrebbe valutato in base alla terapia scelta, spiegando alla paziente che nel caso di farmaci iniettabili di prima linea i dati a disposizione indicano una sostanziale sicurezza.

Data la concentrazione maggiore di ricadute nei primi tre mesi *post-partum*, sarebbe meglio utilizzare un farmaco con rapida azione anti-infiammatoria, come per esempio IFN β -1a 3 volte la settimana nel caso di terapie di I linea^(59,60) o natalizumab nel caso di terapie di II linea^(61,62). Per le pazienti che hanno sospeso natalizumab o fingolimod pre-gravidanza, sarà importante riprendere precocemente la loro som-

ministrazione, in modo da evitare riattivazioni severe. In questo caso l'allattamento al seno dovrà essere evitato.

Per ricadute severe nell'immediato *post-partum*, potrebbe essere presa in considerazione l'inizio di una terapia ad alta efficacia come alemtuzumab. Anche in questo caso, così come per tutti gli altri farmaci disponibili (teriflunomide, dimetil fumarato, cladribina, ocrelizumab), l'allattamento al seno non potrà essere iniziato/continuato.

L'utilizzo di Ig endovena o boli steroidei periodici nel *post-partum* non è attualmente indicato.

Viste le problematiche di riattivazione nel *post-partum* e l'importanza dell'allattamento esclusivo al seno, sarà sempre più importante valutare anticipatamente questi aspetti, pensando di iniziare trattamenti d'induzione come alemtuzumab o

cladribina nelle pazienti con elevata attività di malattia prima di una gravidanza. Questa strategia potrebbe portare a un buon controllo dell'attività infiammatoria *post-partum*, lasciando libere le pazienti di allattare al seno data la non esposizione continua a questi farmaci.

A tutte le donne che decideranno di iniziare un allattamento esclusivo al seno sarà opportuno consigliare di conservare dosi di latte materno nel freezer per l'utilizzo in caso di disabilità associata a *relapse* o fatica severa, o nel caso debbano prendere terapie sintomatiche al bisogno controindicate per l'allattamento al seno. Infine, alcuni dati mostrano che nelle donne affette da SM vi è un incrementato rischio di depressione *post-partum*⁽⁶³⁾, per cui sarà importante monitorare il tono dell'umore ed eventualmente avviare una terapia psicologica di sostegno.

Bibliografia

1. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285-91.
2. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127(Pt 6):1353-60.
3. 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.
4. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):845-50.
5. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM Jr, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG*. 2011;118(7):790-7.
6. Alroughani R, Allowayesh 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.
7. Portaccio E, Moiola 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.
8. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol*. 2011; 68(2):186-91.
9. Prosperini L, Annovazzi P, Capobianco M, et al. Natalizumab discontinuation in patients with multiple sclerosis: Profiling risk and benefits at therapeutic crossroads. *Mult Scler*. 2015; 21(13):1713-22.
10. Frau J, Sormani MP, Signori A, et al; i-MuST study group. Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound? *Eur J Neurol*. 2018;25(10):1270-1275.
11. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and preg-

- nancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav.* 2012;62(3):263-71.
12. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today.* 1993;14(7):353-6.
 13. McClain MA, Gatson NN, Powell ND, et al. Pregnancy suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis through immunoregulatory cytokine production. *J Immunol.* 2007;179(12):8146-52.
 14. Patas K, Engler JB, Friese MA, Gold SM. Pregnancy and multiple sclerosis: fetomaternal immune cross talk and its implications for disease activity. *J Reprod Immunol.* 2013; 97(1):140-6.
 15. Elloso MM, Phiel K, Henderson RA, et al. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis using estrogen receptor-selective ligands. *J Endocrinol.* 2005;185(2):243-52.
 16. Garidou L, Laffont S, Douin-Echinard V, et al. Estrogen receptor alpha signaling in inflammatory leukocytes is dispensable for 17beta-estradiol-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2004;173(4):2435-42.
 17. Lélou K, Delpy L, Robert V, et al. Endogenous estrogens, through estrogen receptor alpha, constrain autoimmune inflammation in female mice by limiting CD4+ T-cell homing into the CNS. *Eur J Immunol.* 2010;40(12):3489-98.
 18. Spence RD, Voskuhl RR. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33(1):105-15.
 19. Tiwari-Woodruff S, Morales LB, Lee R, Voskuhl RR. Differential neuroprotective and anti-inflammatory effects of estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta ligand treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(37):14813-8.
 20. Gold SM and Voskuhl RR. Estrogen treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):99-103.
 21. Pozzilli C, De Giglio L, Barletta VT, et al. Oral contraceptives combined with interferon beta in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(4):e120.
 22. Sicotte NL, Liva SM, Klutch R, et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estradiol. *Ann Neurol.* 2002;52(4):421-8.
 23. Voskuhl RR, Wang H, Wu TC, et al. Estradiol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(1):35-46.
 24. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, et al; Prevention of Post-Partum Relapses with Progesterone and Estradiol in Multiple Sclerosis Study Group. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progesterone and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPARTMUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci.* 2009; 286(1-2):114-8.
 25. World Health Organization (WHO). Infant and young child feeding: Model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. Geneva: WHO Press, 2009.
 26. World Health Organization (WHO). Short-term effects of breastfeeding: A systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. Geneva: WHO Press, 2013.
 27. Brenton JN, Engel CE, Sohn MW, Goldman MD. Breastfeeding During Infancy Is Associated With a Lower Future Risk of Pediatric Multiple Sclerosis. *Pediatr Neurol.* 2017;77:67-72.
 28. Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, Baranzini SE. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunol Rev.* 2012;248(1):87-103.
 29. World Health Organization (WHO). Long-term effects of breastfeeding: A systematic review. Geneva: WHO Press, 2013.
 30. Bar S, Milanaik R, Adesman A. Long-term neurodevelopmental benefits of breastfeeding. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(4):559-66.
 31. Colen CG, Ramey DM. Is breast truly best? Estimating the effects of breastfeeding on long-term child health and wellbeing in the United States using sibling comparisons. *Soc Sci Med.* 2014;109:55-65.
 32. Portaccio E, Amato MP. Breastfeeding and post-partum relapses in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2019;1352458519830588.
 33. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011; 77(2):145-50.
 34. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol.* 2015;72(10):1132-8.
 35. Achiron A, Sarova-Pinhas I, Magalashvili D, et al. Residual disability after severe relapse in people with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapy. *Mult Scler.* 2018; 1352458518809903.
 36. Conway BL, Zeydan B, Uygunoglu U, et al. Age is a critical determinant in recovery from multiple sclerosis relapses. *Mult Scler.* 2018; 1352458518800815.
 37. Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP. Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. *Mult Scler.* 2012;18(8):1152-8.
 38. Leone MA, Bonisconi S, Collimedaglia L, et al. Factors predicting incomplete recovery from relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler.* 2008;14(4):485-93.
 39. Vercellino M, Romagnolo A, Mattioda A, et al. Multiple sclerosis relapses: a multivariable analysis of residual disability determinants. *Acta Neurol Scand.* 2009;119(2):126-30.
 40. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(9):581-8.
 41. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD001331.
 42. Milligan NM, Newcombe R and Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50(5):511-6.
 43. Runia TF, Neuteboom RF, de Groot CJ, de Rijke YB and Hintzen RQ. The influence of vitamin D on postpartum relapse and quality of life in pregnant multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2015;22(3):479-84.
 44. Rosa GR, O'Brien AT, Nogueira EAG, et al. There is no benefit in the use of postnatal intravenous immunoglobulin for the prevention of relapses of multiple sclerosis: findings from a systematic review and meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(6):361-366.
 45. Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2004;251(9):1133-7.
 46. Winkelmann A, Rommer PS, Hecker M, Zettl UK. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: A prospective, rater-blinded analysis of relapse rates during pregnancy and the postnatal period. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(1):78-85.
 47. Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A, et al. Natalizumab for the prevention of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(7):953-5.
 48. Frau J, Coghe G, Fenu G, et al. Rescue therapy with alemtuzumab in multiple sclerosis post-natalizumab puerperium reactivation. *Neurol Sci.* 2018;39(2):389-390.
 49. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics.* 2017; 14(4):974-984.
 50. Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transfer of interferon beta-1a into human breastmilk. *Breastfeed Med.* 2012;7(2):123-5.
 51. Baker TE, Cooper SD, Kessler L, Hale TW. Transfer of natalizumab into breast milk in a mother with multiple sclerosis. *J Hum Lact.* 2015;31(2):233-6.
 52. Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019;19(2):106-114.
 53. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy dur-

- ing breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018; 24(9):1205-11.
54. Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: Plasma-pheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;76(3):294-300.
55. Sundgren PC, Leander P. Is administration of gadolinium-based contrast media to pregnant women and small children justified? *J Magn Reson Imaging.* 2011;34(4):750-7.
56. Tirada N, Dreizin D, Khati NJ, et al. Imaging Pregnant and Lactating Patients. *Radio-graphics.* 2015;35(6):1751-65.
57. Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A, et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;92(13):e1507-e1516.
58. Held U, Heigenhauser L, Shang C, et al; Sylvia Lawry Centre for MS Research. Predictors of relapse rate in MS clinical trials. *Neurology.* 2005;65(11):1769-73.
59. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci.* 2012;312(1-2):97-101.
60. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2007;29(9):2031-48.
61. Kappos L, O'Connor PW, Polman CH, et al. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *J Neurol.* 2013;260(5):1388-95.
62. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al; International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2003;348(1):15-23.
63. Razaz N, Tremlett H, Marrie RA, Joseph KS. Peripartum depression in parents with multiple sclerosis and psychiatric disorders in children. *Mult Scler.* 2016;22(14):1830-40.

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

