

Sclerosi multipla: malattia o spettro di malattie? Fenotipizzazione del paziente, marcatori prognostici e potenzialità delle nuove terapie in SM

Francesca Vitetta

U.O. Neurologia, Dipartimento neuroscienze, Ospedale civile Sant'Agostino estense, Modena

Introduzione

Nelle ultime decadi la storia naturale della Sclerosi Multipla (SM) è stata modificata dall'avvento delle *Disease-Modifying Therapies* (DMT).

Secondo gli studi sulla storia naturale, la maggior parte dei pazienti non trattati sviluppa disabilità⁽¹⁾. *Biomarkers* precoci clinici (ricadute) e paraclinici (risonanza magnetica, RMN) correlano con il rischio di sviluppare in futuro attività di malattia e disabilità a lungo termine⁽²⁻⁴⁾. Il trattamento precoce è pertanto estremamente importante per prevenire l'attività futura di malattia, come dimostrato negli studi sulle sindromi clinicamente isolate (CIS), dal momento che il danno assonale irreversibile si verifica già nelle prime fasi di malattia con impatto sullo sviluppo di disabilità a lungo termine⁽⁵⁾.

Nel 2017 sono state pubblicate le revisioni dei criteri diagnostici di McDonald⁽⁶⁾. La ridefinizione dei criteri di disseminazione spaziale (DIS) e temporale (DIT) consente oggi una diagnosi di SM remittente-recidivante (RR) più precoce rispetto ai criteri precedenti e quindi un più rapido accesso alle terapie.

La scelta del trattamento da iniziare o della terapia da ottimizzare è oggi resa più complessa dalle diverse nuove terapie già disponibili o in studio in diversi *trials* clinici.

Malattia o spettro di malattie? Fenotipizzazione del paziente

Uno dei numerosi misteri che circondano la SM è la varietà dei decorsi clinici. Alcune persone hanno forme piuttosto gravi, che portano a disabilità e disfunzioni importanti, mentre per altre la malattia non è diagnosticabile o addirittura non è evidente, se non come riscontro occasionale durante una RMN o un'autopsia effettuate per altri motivi. È per via di questa variabilità che alcuni ritengono che la SM potrebbe essere una sindrome o una gamma di diverse malattie piuttosto che una sola.

La definizione accurata dei decorsi clinici della SM (fenotipi) è importante per la comunicazione, prognosi, reclutamento e disegno di *trials* clinici e per le decisioni terapeutiche. La suddivisione in sottotipi pubblicata nel 1990 suddivide la SM in forma remittente-recidivante

(RR), secondaria progressiva (SP) e primaria progressiva (PP).

I fenotipi della SM sono stati riesaminati dall'*International Advisory Committee on Clinical Trials of MS*, alla luce delle nuove conoscenze in campo di neuroimaging, laboratoristico e neurofisiologico⁽⁷⁾ (Fig.1).

La revisione della definizione dei fenotipi prende in considerazione il grado di attività di malattia (intesa come presenza di ricadute e/o nuove lesioni in T2 o captanti gadolinio - Gd - alla RMN) e la progressione di malattia (per cui al momento mancano criteri standardizzati di definizione, ma che deve essere valutata clinicamente con cadenza almeno annuale).

- La CIS è ora riconosciuta come la prima presentazione clinica di una malattia infiammatoria demielinizzante. L'uso dei criteri diagnostici di McDonald del 2017 permette ad alcuni pazienti una diagnosi di SM-RR già al primo episodio clinico, in base ai nuovi criteri di disseminazione nel tempo e nello spazio (dimostrando la presenza di bande oligoclonali - BO - oppure lesioni captanti anche

sintomatiche), riducendo il numero di pazienti classificati come CIS.

- La SM-RR è considerata “attiva” in presenza di ricadute e/o segni di attività alla RMN oppure “non attiva” in assenza di ricadute, lesioni captanti Gd, nuove o aumentate alla RMN.
- Alcune evidenze suggeriscono che la SM-PP rappresenta una forma patologica non infiammatoria (o almeno meno infiammatoria) distinta di SM. I dati clinici, l’*imaging* e i dati genetici suggeriscono che invece che la SM-PP fa parte dello spettro dei fenotipi di SM progressiva.
- Le SM-PP hanno un decorso clinico separato per l’assenza di riaccutizzazioni prima della progressione clinica, ma è probabile che non abbiano caratteristiche fisiopatologiche distinte dalla SM-SP. La SM-SP è riconosciuta retrospettivamente da una storia di progressivo peggioramento dopo un decorso SM-RR.
- Non viene, invece, più considerata la forma progressiva con sovrapposte ricadute (PR), oggi definita come primariamente o secondariamente progressiva con “attività”, caratterizzata da progressione, dall’esordio o dopo l’esordio, con vere e proprie ricadute e recupero totale o parziale.

Secondo la fenotipizzazione proposta da Lublin, la SM è concepita come una malattia a “due fasi”, con una prima fase *relapsing*, infiammatoria, seguita da progressione, caratteriz-

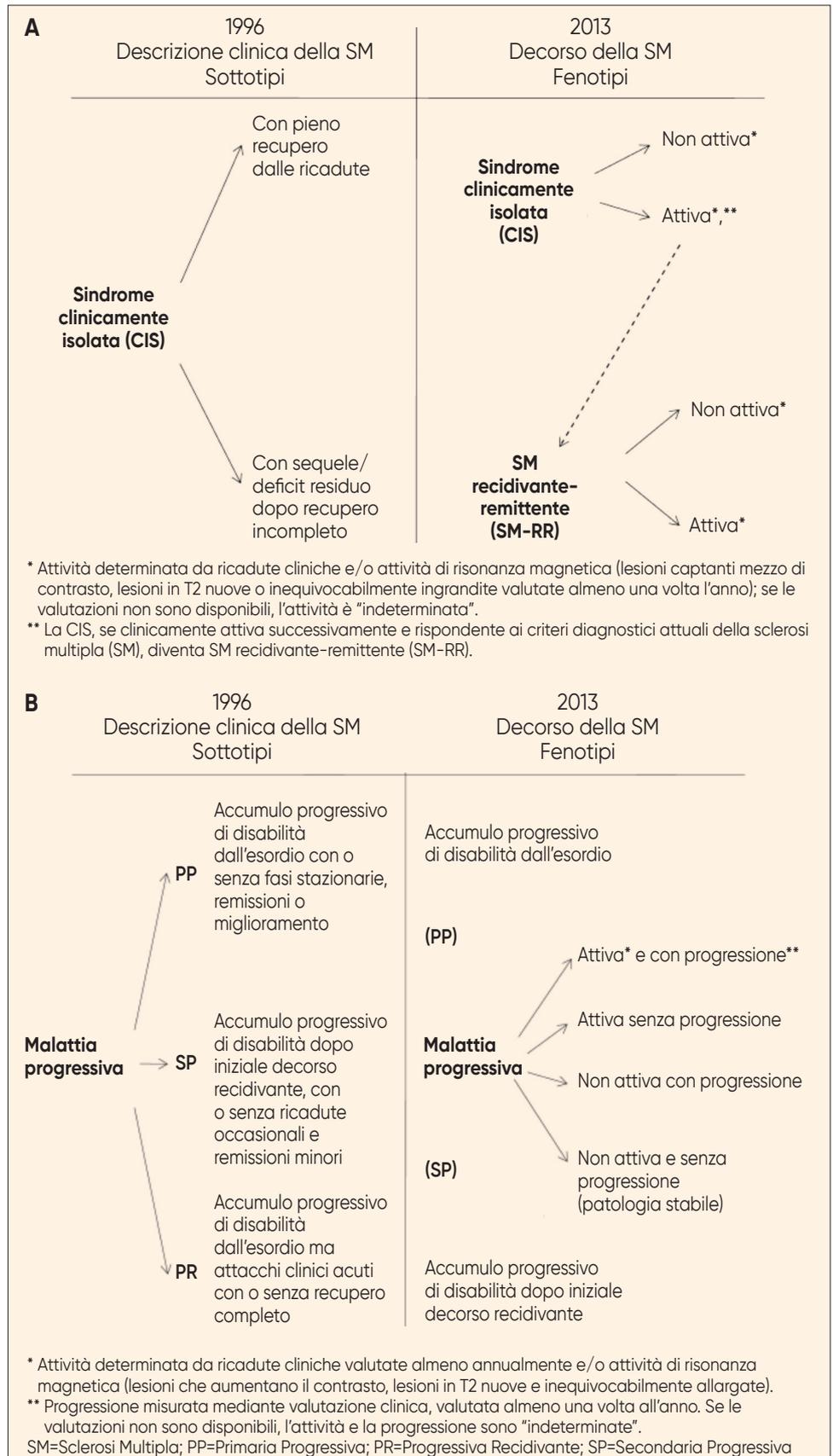


Figura 1. Descrizioni del fenotipo della SM del 1996 vs 2013: (A) per malattia recidivante; (B) per malattia progressiva.

zata da neurodegenerazione. Il fenotipo clinico, valutato quindi sulla base dello “stato attuale” e dei “dati storici”, è però un processo dinamico, poiché il sottotipo, rispetto alla valutazione iniziale, può cambiare nel tempo.

Nella pratica clinica, la linea di demarcazione tra SM-RR e progressiva non è infatti sempre chiara. Forse, la SM-RR potrebbe essere “progressiva” dall’inizio; infatti è noto che l’atrofia è presente già nelle fasi precoci di malattia. Forse, la SM progressiva è “infiammatoria” per tutto il decorso, in quanto vi sono prove di infiammazione anche nelle fasi tardive di malattia ⁽⁸⁾.

Tale discrepanza è riducibile introducendo il concetto di riserva funzionale del modello topografico di SM, costruito sulle categorie descritte da Lublin, che propone una rappresentazione unificata del decorso clinico della SM attraverso un modello di fenotipizzazione topografico: piuttosto che suddividere la SM in sottotipi, che non sempre corrispondono alla pratica clinica, questo modello, dinamico, propone che i decorsi clinici della SM siano raffigurati in un *continuum* di attività e progressione di malattia, attraverso l’interazione di 5 fattori di rilevanza prognostica:

- la localizzazione delle lesioni (ad esempio, midollo spinale e tronco);
- la distribuzione topografica delle lesioni e delle ricadute da esse causate;
- la frequenza, severità (ad esempio, T1 *black holes*);

- la capacità di recupero delle ricadute;
- il volume cerebrale e il tasso di progressione.

La SM diventa pertanto non una malattia, ma uno spettro di malattie. Il modello descrive la malattia lungo un *continuum* di fasi recidivanti e progressive: il decorso può essere caratterizzato prevalentemente dalle ricadute, o prevalentemente dalla progressione, oppure da nessuna delle due fasi, come nelle forme molto lievi e stabili.

In questo modello risulta immediatamente evidente il fenomeno del “paradosso clinico-radiologico” della SM, in quanto le ricadute sintomatiche si verificano meno frequentemente rispetto allo sviluppo di nuove lesioni; la maggior parte delle lesioni infatti è inizialmente al di sotto della soglia clinica e il quadro clinico del paziente non rispecchia l’entità del carico di malattia rivelato alla RMN, che sembra essere spesso più consistente rispetto all’entità dei sintomi clinici ⁽⁹⁾ (Fig.2).

Ne deriva che le nuove lesioni alla RMN sono un *marker* surrogato eccellente di ricadute ed entrambi sono manifestazione di attività infiammatoria di malattia ⁽¹⁰⁾. Un’osservazione centrale di questo modello è che la progressione può “riassumere” i sintomi di una precedente recidiva e smascherare lesioni precedentemente clinicamente silenti, manifestandosi in modo incrementale al di sopra della soglia clinica “topografica della malattia” ⁽⁹⁾.

Fattori prognostici e trattamento precoce e personalizzato

L’età avanzata è un noto fattore prognostico negativo ⁽¹¹⁾. La probabilità di sviluppare una progressione di malattia aumenta con l’età, con oltre la metà della popolazione con SM oltre i 65 anni con un decorso progressivo. Secondo alcuni Autori, l’ipotesi principale è una malattia misconosciuta e non trattata oppure perdita dei meccanismi di compenso ⁽¹²⁾. Una rapida progressione dopo l’esordio potrebbe essere correlata ad una atrofia cerebrale, che procede a una velocità di molte volte superiore rispetto alla popolazione generale. Si ipotizza che la perdita accelerata di volume cerebrale sia accompagnata da una perdita di meccanismi compensatori che costituiscono la riserva neurologica. La riduzione della riserva funzionale determina un insidioso accumulo di disabilità fisica e cognitiva, che caratterizza la fase progressiva di malattia. L’accettazione crescente della potenziale “finestra di opportunità” (Fig.3) ⁽¹³⁾ rende imperativo identificare precocemente una SM aggressiva per iniziare il trattamento ottimale il prima possibile, allo scopo di proteggere i pazienti da danni irreversibili, ritardare o prevenire la disabilità a lungo termine e lo sviluppo di un decorso progressivo secondario ⁽¹⁴⁾. Attualmente non ci sono linee guida o criteri di consenso per definire la SM altamente attiva/aggressiva, all’esordio o in qualsiasi momento durante il decorso della malattia ⁽¹⁶⁾.

Pragmaticamente, si può definire come SM aggressiva la forma in cui si verificano frequenti e gravi ricadute cliniche con rapido accumulo di disabilità. Talvolta identificata come SM “maligna”, la forma aggressiva è stata definita come il conseguimento di un livello di disabilità pari a 6 sulla *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) entro 5 anni dall'esordio clinico⁽¹⁷⁾, limite probabilmente già troppo elevato, oltre il quale il rapporto rischio/beneficio nell'iniziare una terapia di seconda o terza linea può risultare sfavorevole. Pertanto, Rush *et al.* nel 2015⁽¹⁸⁾ suggerirono di definire come SM aggressiva le forme di malattia che comportino una o più delle seguenti caratteristiche: EDSS = 4 entro 5 anni dall'esordio clinico; due o più ricadute con recupero incompleto; più di due esami RM che mostrino nuove lesioni in T2 o lesioni Gd⁺ nonostante il trattamento con DMT; mancata risposta a una o più DMT somministrate per almeno 1 anno. I pazienti che presentano SM aggressiva tendono ad essere refrattari alle DMT convenzionali, ma beneficiano maggiormente del trattamento precoce con terapie aggressive e sembrano aver bisogno di una soppressione immunitaria più aggressiva per controllare la loro malattia, secondo una logica “*low risk, low gain, high risk, high gain*”. È cruciale poter individuare il prima possibile i malati con prognosi sfavorevole e/o con malattia aggressiva, e a tale fine alcuni criteri clinici e strumentali possono essere di aiuto. La Tabella 1 riporta i principali fatto-

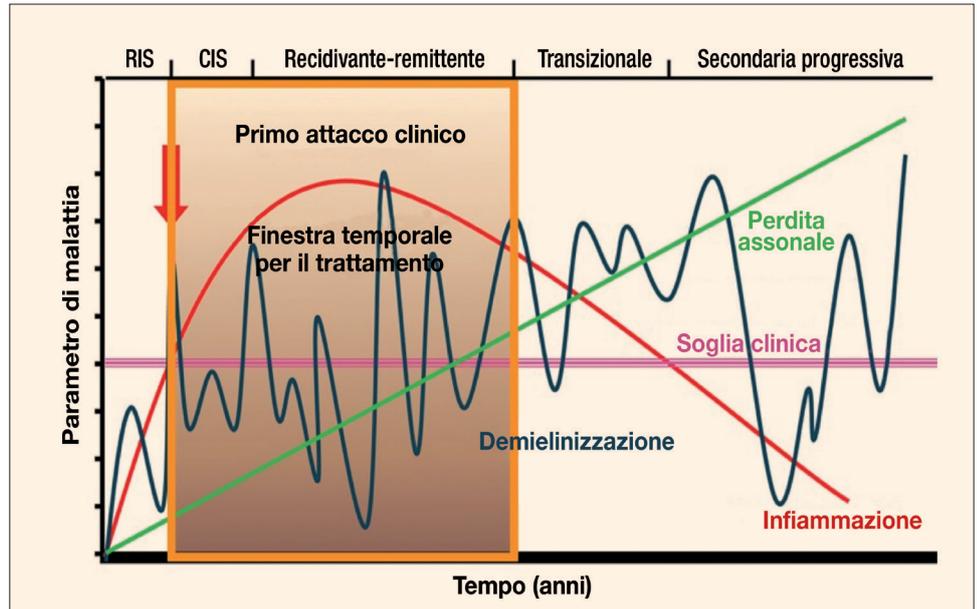


Figura 3. finestra terapeutica⁽¹⁵⁾.

INDICATORI PROGNOSTICI FAVOREVOLI

Variabili cliniche	Variabili strumentali
Genere femminile	Poche lesioni RMN
Esordio < 40 anni	Lesioni RMN solo sovratentoriali
Non fumatori	Assenza di <i>black holes</i>
Esordio monosintomatico	Assente/lieve atrofia RMN
Razza caucasica	
Esordio visivo/sensitivo	Bassi livelli neurofilamenti
Recupero completo dopo l'esordio	Assenza/< BO
Ampio intervallo I-II attacco	Normale dosaggio di vitamina D
Poche ricadute nei primi due anni	PE multimodali normali

INDICATORI PROGNOSTICI SFAVOREVOLI

Variabili cliniche	Variabili strumentali
Genere maschile	Alto carico lesionale alla RMN
Esordio > 40 anni	Lesioni RMN anche sottotentoriali/spinali
Fumatori	Assenza di <i>black holes</i>
Razza afro-americana	
Esordio multifocale	Presenza di atrofia precoce RMN
Esordio motorio/sfinterico	Alti livelli neurofilamenti
Recupero incompleto dopo l'esordio	Presenza di > BO
Breve intervallo I-II attacco	Basso dosaggio di vitamina D
Molte ricadute nei primi due anni	PE multimodali alterati
Severità ricaduta: > 1 punto EDSS; richiesta steroidi, ospedalizzazione	

Tabella 1. Fattori clinici e paraclinici associati con un fenotipo più aggressivo di SM.

ri prognostici, derivati da molteplici studi di storia naturale, che possono aiutare il clinico a identificare i pazienti ad alto rischio di progressione. È importante iniziare una DMT nei pazienti che hanno la massima possibilità di risposta ottimale, basando la decisione su molteplici fattori, che includono le evidenze di efficacia e sicurezza delle terapie ottenute nei *clinical trials* e negli studi *post-marketing*, il decorso e attività di malattia del paziente, ma anche lo stile di vita, le preferenze e l'aderenza alla terapia attesa nel singolo caso.

È possibile elaborare pertanto una carta di identità del paziente ideale: si tratta di una persona giovane, con una breve durata di malattia, un basso EDSS, non politrattato con immunosoppressori, con una RMN senza elevata atrofia, assenza di comorbidità internistiche, autoimmunitarie e oncologiche e aderente allo stretto monitoraggio. A questa, va affiancata una “carta di identità infettivologica”.

Uno studio italiano condotto in 24 Centri su oltre 3.000 pazienti con nuova diagnosi di SM ha mostrato che oltre la metà dei pazienti al loro primo trattamento effettuava uno *shift*, principalmente per inefficacia, entro 3 anni. L'identificazione dei pazienti ad alto rischio, pertanto, potrebbe essere di particolare aiuto nella scelta del primo trattamento, in modo da concentrare le risorse nel *follow-up* del paziente⁽¹⁹⁾.

Secondo uno studio di coorte di Barcellona, *The Barcelons inception cohort*, le modifiche cliniche e di

RMN durante il primo anno forniscono una stima sulla prognosi individuale. Predittori indipendenti di ulteriori attacchi sono le lesioni al basale, le nuove lesioni in T2 durante il primo anno e la DMT prima del secondo attacco. Predittori indipendenti di accumulo di disabilità sono le bande oligoclonali, le nuove lesioni in T2 e l'incompleto recupero dalle ricadute⁽²⁰⁾.

Strategie terapeutiche e scelta del trattamento

Considerazioni cruciali nella scelta del trattamento sono il grado di severità della malattia e carico lesionale alla RMN, la localizzazione delle lesioni (ad esempio, midollo spinale), la presenza di lesioni attive (captanti mdc), la severità, la frequenza e il recupero dalle ricadute, i trattamenti precedenti, lo stato anticorpale JCV, le comorbidità, i profili degli eventi avversi, le preferenze del paziente (ad esempio, agorafobia), il profilo sociodemografico del paziente (stile di vita, lavoro, famiglia), l'aderenza, l'eventuale desiderio di una gravidanza. Non meno importante, la propensione al rischio: pazienti con una malattia particolarmente attiva o che hanno presentato ricadute invalidanti, hanno una maggior propensione ad accettare il compromesso di un maggior rischio per una maggiore efficacia.

Treatment escalation

La strategia più comune è l'avvio delle DMT di prima linea con sorveglianza clinica e neuroradiologica

dell'attività di malattia, della tollerabilità, aderenza e sicurezza. L'*outcome* ideale è una remissione clinica e radiologica (non ricadute, progressione disabilità o nuove lesioni alla RMN) in assenza di significativi eventi avversi.

Motivi per considerare un cambio di terapia per fallimento terapeutico o perdita efficacia sono⁽²¹⁻²³⁾:

Fattori legati al paziente:

- Scarsa aderenza alla terapia e scarsa aderenza al monitoraggio richiesto
- Effetti collaterali
- Tollerabilità

Fattori clinici:

- Confronto tra tasso di ricadute pre-trattamento e durante il trattamento
- Tasso di ricaduta durante il trattamento, severità e grado di recupero
- *Breakthrough disease activity* (politica di tolleranza zero?)
- Ricadute
- Sospetto di progressione di disabilità
- Attività di RMN (lesioni in T2 nuove/ingrandite, lesioni Gd⁺) anche in assenza di sintomi
- Anticorpi neutralizzanti
- Sieroconversione JCV

Fattori neuroradiologici:

- Aumento del numero di lesioni cerebrali alla RMN
- Presenza di lesioni attive (captanti gadolinio) durante il trattamento
- Aumento delle lesioni nel tronco o midollo spinale
- Aumento dei *black holes* in T1 (*markers* di perdita assonale irreversibile)
- Sviluppo o peggioramento di atrofia cerebrale.

Induction Strategy

Nei casi aggressivi di malattia si sta affermando sempre più frequentemente un approccio di induzione (*induction therapy*), che utilizza farmaci più attivi (cui sono connessi maggiori potenziali rischi) fin dall'inizio del trattamento. L'*induction therapy* è la prima linea in una malattia aggressiva per ridurre il numero dei linfociti autoimmuni T e B e indurre una «riorganizzazione» del sistema immunitario. La soppressione della risposta autoimmunitaria che sottende l'infiammazione cerebrale è l'obiettivo primario della terapia della SM.

Evoluzione delle opzioni di trattamento: potenzialità delle nuove terapie in SM

La crescente disponibilità di nuove terapie ha cambiato le aspettative dei neurologi e dei pazienti: con l'espansione dell'arsenale di trattamento nella SM, gli obiettivi della terapia sono diventati più precisi. Nell'era moderna del trattamento della SM, l'obiettivo della terapia è il raggiungimento del NEDA 4 (*No Evidence of Disease Activity*): assenza di atrofia, progressione di disabilità, ricadute, attività di RMN: l'alta efficacia dei farmaci usati deve portare, infatti, ad uno spegnimento totale dell'attività di malattia ⁽²⁴⁾.

L'avvento di anticorpi monoclonali ad azione citolitica, in grado di indurre la deplezione o la soppressione funzionale di una o più sottopopolazioni linfocitarie, costituisce un rilevante passo in avanti nella te-

rapia immunosoppressiva della SM. Un'immunosoppressione parziale può essere ottenuta agendo su diversi *target* molecolari espressi sui linfociti e sulle cellule presentanti l'antigene, nonché sulle citochine e sui loro recettori. Tra i diversi meccanismi azione possiamo riconoscere i seguenti:

- 1) **Deplezione dei linfociti B:** può essere ottenuta con anticorpi monoclonali diretti contro il CD20, quali rituximab, ocrelizumab e ofatumumab ⁽²⁵⁾. Ocrelizumab è uno dei più recenti trattamenti approvati per la SM-RR e il primo approvato per la SM-PP. Nelle forme RR in OPERA I e II, ocrelizumab si è dimostrato superiore all'IFN β -1a ad alte dosi in tutti i parametri clinici e di RMN. Nel *trial* clinico su SM progressiva ORATORIO, ocrelizumab ha dimostrato un significativo impatto della diminuzione della progressione della disabilità sia a 12 settimane che a 24 settimane (24-25%), rispetto al placebo ⁽²⁶⁾.
- 2) **Deplezione completa e immediata dei linfociti T e B:** può essere ottenuta con alemtuzumab, un anticorpo monoclonale umanizzato che riconosce il *cluster* di differenziazione CD52, *marker* di superficie presente su monociti e linfociti. In *trials* di fase III, alemtuzumab si è dimostrato in grado di ridurre la frequenza di ricadute e la progressione della disabilità sia in pazienti *naïve* al trattamento, sia in pazienti con forma attiva non responsiva alle terapie di

prima linea, confrontato con l'IFN β -1a ad alte dosi ^(27,28). L'azione immunosoppressoria svolta da alemtuzumab avviene mediante l'avvio di meccanismi citotossici, quali la citotossicità anticorpo-dipendente mediata da linfociti T CD8 citotossici e cellule NK e la citotossicità mediata dall'attivazione del sistema complementare, che determinano una marcata deplezione dei linfociti T e B circolanti. Durante la lenta e progressiva fase di ricostituzione immunitaria che segue la deplezione indotta da alemtuzumab, il numero dei linfociti B ritorna nel *range* basale entro 3 mesi, mentre i linfociti T CD8 rientrano nel *range* normale verso i 6 e i 12 mesi, rispettivamente.

- 3) **Sequestro:** può essere ottenuto con due farmaci ampiamente conosciuti: il fingolimod, superagonista recettoriale della sfingosina-1-fosfato, è in grado di sequestrare i linfociti negli organi linfatici, mentre il natalizumab, anticorpo diretto contro la subunità alfa dell'integrina VLA-4, molecola di adesione cruciale nel passaggio dei linfociti attraverso la BEE, sequestra i linfociti nel sangue, evitando la loro migrazione nel tessuto cerebrale.
- 4) **Antimetaboliti:** la cladribina, appartenente alla categoria degli antimetaboliti e nello specifico analoghi della purina, uno dei componenti del DNA, è una piccola molecola di sintesi che agisce in modo selettivo sui linfociti,

sostituisce la purina e interferisce con la normale produzione del nuovo DNA all'interno di queste cellule, impedendone la moltiplicazione e causandone la morte. Ne deriva pertanto una riduzione di una sottopopolazione di linfociti circolanti. Un'analisi *post hoc* condotta in sottogruppi con elevata attività di malattia dello studio CLARITY 2 ha confermato che, rispetto al placebo, cladribina si associa ad una riduzione relativa dell'86% del numero medio di lesioni Gd⁺ in T1 e ad una riduzione relativa del 73% del numero medio di lesioni attive in T2. I pazienti trattati con cladribina hanno presentato un tasso annualizzato di recidive compreso tra 0,16 e 0,18, rispetto allo 0,47 e 0,50 del gruppo placebo. Inoltre, cladribina ha ridotto il tasso annualizzato di perdita di volume cerebrale (atrofia cerebrale) rispetto al placebo e ha aumentato in modo significativo (43,7% vs 9%) la percentuale di pazienti con nessuna evidenza di attività di malattia (NEDA). Questa analisi

si è coerente con i risultati riscontrati nella più ampia popolazione dello studio CLARITY e supporta ulteriormente l'efficacia di cladribina nel trattamento della SM recidivante ⁽²⁹⁾.

Conclusioni

Negli ultimi anni sta aumentando sempre più l'offerta farmacologica per il trattamento della SM-RR.

Il mondo delle terapie disponibili nel campo della SM sta evolvendo e diventando sempre più complesso: più efficace a costo di un maggiore rischio ⁽³⁰⁾. Questo scenario rappresenta non solo un ventaglio di nuove opportunità e opzioni, ma anche una vera e propria sfida per il trattamento.

L'estrema variabilità clinica della SM impone di prestare attenzione alla scelta del farmaco secondo una logica di trattamento personalizzato. Il decorso della malattia varia infatti da individuo a individuo: alcuni pazienti accumulano disabilità minima durante la loro vita, mentre altri sperimentano un decorso invalidante della malattia.

La linea di demarcazione tra una forma e l'altra, infatti, non è spesso così chiara, tanto che la SM può essere interpretata non come un'unica malattia ma come uno spettro di malattie.

Non esiste un paziente uguale all'altro, ciascuno ha la propria "carta d'identità" e pertanto il trattamento dovrebbe consistere nel "farmaco giusto, al momento giusto, per il paziente giusto".

La scelta della giusta terapia consiste infatti nella capacità di individuare precocemente le caratteristiche del paziente e della "sua" SM.

In conclusione, prima di iniziare un trattamento, bisogna porsi alcune domande:

- Che tipo di malattia ha "il mio" paziente? Iniziale/lieve, oppure avanzata/aggressiva?
- Quali sono i fattori predittivi di una progressione?
- Qual è l'anamnesi farmacologica del paziente (*naïve*, intollerante, *non responder*, etc.)?
- Qual è l'obiettivo del trattamento?
- Qual è il farmaco "giusto" per "questo" paziente?

Bibliografia

1. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112(Pt 1):133-46.
2. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, et al. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009; 16(11):1202-9.
3. Bermel RA, You X, Foulds P, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon B. *Ann Neurol*. 2013;73(1):95-103.
4. Zecca C, Disanto G, Sormani MP, et al. Relevance of asymptomatic spinal MRI lesions in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(6):782-91.
5. Tintoré M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol*. 2008;255 Suppl 1:37-43.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83(3):278-86.
8. Katz Sand I, Krieger SC, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(12):1654-7.
9. Krieger SC, Sumowski J. New Insights into Multiple Sclerosis Clinical Course from the Topographical Model and Functional Reserve. *Neurol Clin*. 2018;36(1):13-25.
10. Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77(18):1684-90.
11. Sanai SA, Saini V, Benedict RH, et al. Aging and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016; 22(6):717-25.
12. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77(13):1246-52.
13. Coles AJ, Cox A, Le Page E, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol*. 2006;253(1):98-108.
14. Freedman MS, Rush CA. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Jun;22(3):761-84.
15. Freedman MS. Multiple sclerosis therapeutic strategies. Use second-line agents as first-line agents when time is of the essence. *Neurol Clin Pract*. 2011;1(1):66-68.
16. Kaunzner UW, Al-Kawaz M, Gauthier SA. Defining Disease Activity and Response to Therapy in MS. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(5):20.
17. Gholipour T, Healy B, Baruch NF, et al. Demographic and clinical characteristics of malignant multi-ple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(23):1996-2001.
18. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol*. 2015 Jul;11(7):379-89.
19. Saccà F, Lanzillo R, Signori A, et al; on behalf of the iMUST Group. Determinants of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naïve patients: A real-life study. *Mult Scler*. 2018;1352458518790390.
20. Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. 1000 clinically isolated syndromes (CIS): the "Barcelona CIS inception cohort". *ECTRIMS 2013, October 03; oral presentation*.
21. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, et al. Switching to second-line therapies in interferon-beta-treated relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Eur Neurol*. 2009;61(3):177-82.
22. Healy BC, Glanz BI, Stankiewicz J, et al. A method for evaluating treatment switching criteria in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(12):1483-9.
23. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN-beta in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(9):504-12.
24. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerschuk DM. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci*. 2017;383:31-34.
25. Barun B, Bar-Or A. Treatment of MS with anti-CD20 antibodies. *Clin Immunol*. 2012; 142(1):31-7.
26. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 9(1):44-52.
27. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with re-lapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856):1829-39.
28. Hartung HP, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with relapsing-remitting ms who relapsed on prior therapy: four-year follow-up of the CARE-MS II Study. *Poster P043 at the joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting; 2014 Sep 10-13; Boston, USA*.
29. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018; 1352458518771875.
30. Newsome Scott. The expanding armamentarium of multiple sclerosis disease modifying therapies: multiple sclerosis overview II: clinical advances. © 2017 The American Academy of Neurology Institute (AAN).

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

