

## Il trattamento precoce nei pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS)

Giorgia Teresa Maniscalco

Centro Sclerosi Multipla, Ospedale "A. Cardarelli", Napoli

### Introduzione

La storia naturale della Sclerosi Multipla (SM) si caratterizza per l'estrema variabilità di presentazione, decorso e risposta terapeutica, condizione che ha dato luogo alla necessità di nuove classificazioni diagnostiche e di un *management* terapeutico che negli anni è divenuto sempre più complesso. I dati clinici, di *imaging* e laboratoristici emergenti rendono necessaria una costante rivisitazione dei criteri diagnostici e un'implementazione delle strategie terapeutiche. In tale contesto si inseriscono la ridefinizione dei fenotipi clinici di malattia <sup>(1)</sup>, la recente introduzione dei nuovi criteri diagnostici di McDonald 2017 <sup>(2)</sup> e l'elaborazione delle prime linee guida di trattamento farmacologico da parte dell'*European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) e dell'*European Academy of Neurology* (EAN) <sup>(3)</sup>. A questo processo di continua trasformazione non si sottrae la sindrome clinicamente isolata (CIS). Essa è definita come un episodio clinico monofasico con sintomi riportati dal paziente e obiettivabili che riflettono un evento demielinizzante in-

fiammatorio focale o multifocale del sistema nervoso centrale (SNC), sviluppatosi in maniera acuta o subacuta, con una durata di almeno 24 ore, con o senza recupero, e in assenza di febbre o infezione. Essa è simile a una tipica recidiva di SM (detta "attacco", "esacerbazione", *relapse*), ma in un paziente senza precedente diagnosi di malattia <sup>(1,4,5)</sup>. Quindi, se il paziente riceve successivamente diagnosi di SM (realizzando la disseminazione nello spazio e tempo), la CIS rappresenta il primo attacco e secondo la nuova descrizione dei sottotipi clinici è definita "attiva" (Fig. 1). Le CIS possono essere monofocali o multifocali (vale a dire con una o più localizzazioni encefalo-midollari) e le manifestazioni specifiche dipendono dalla posizione anatomica occupata dalla lesione. Presentazioni tipiche includono: neurite ottica retrobulbare unilaterale, sindrome focale sovratentoriale, sindrome focale troncoencefalica o cerebellare, mielopatia parziale; esempi di presentazioni atipiche includono: neurite ottica bilaterale, oftalmoplegia completa, mielopatia completa, encefalopatia, cefalea, alterazione di coscienza, me-

ningismo o stanchezza isolata. In questo caso bisogna considerare diagnosi alternative <sup>(1)</sup>. Come è noto, per porre diagnosi di sclerosi multipla è necessario rispettare un duplice criterio di disseminazione nello spazio (DIS) e nel tempo (DIT). La DIS sta ad indicare lo sviluppo di lesioni in localizzazioni anatomiche distinte all'interno del SNC, espressione di un processo multifocale, la DIT invece si riferisce alla comparsa di nuove lesioni nel tempo. Attualmente, secondo la più recente classificazione del 2017, in pazienti adulti con CIS, le bande oligoclonali nel liquor, che si formano in presenza di elevate quantità di anticorpi e sono espressione dell'attività anomala del sistema immunitario, sono un predittore indipendente del rischio di un secondo attacco. Pertanto, in pazienti con diagnosi di CIS tipica, rispondente ai criteri per la DIS e nessuna spiegazione migliore per la presentazione clinica, la dimostrazione della presenza di bande oligoclonali liquorali consente una diagnosi di SM, in sostituzione dei criteri per la DIT <sup>(2)</sup>. Nella tabella 1 sono riportati i criteri di McDonald 2017 che definiscono anche la CIS <sup>(2)</sup>.

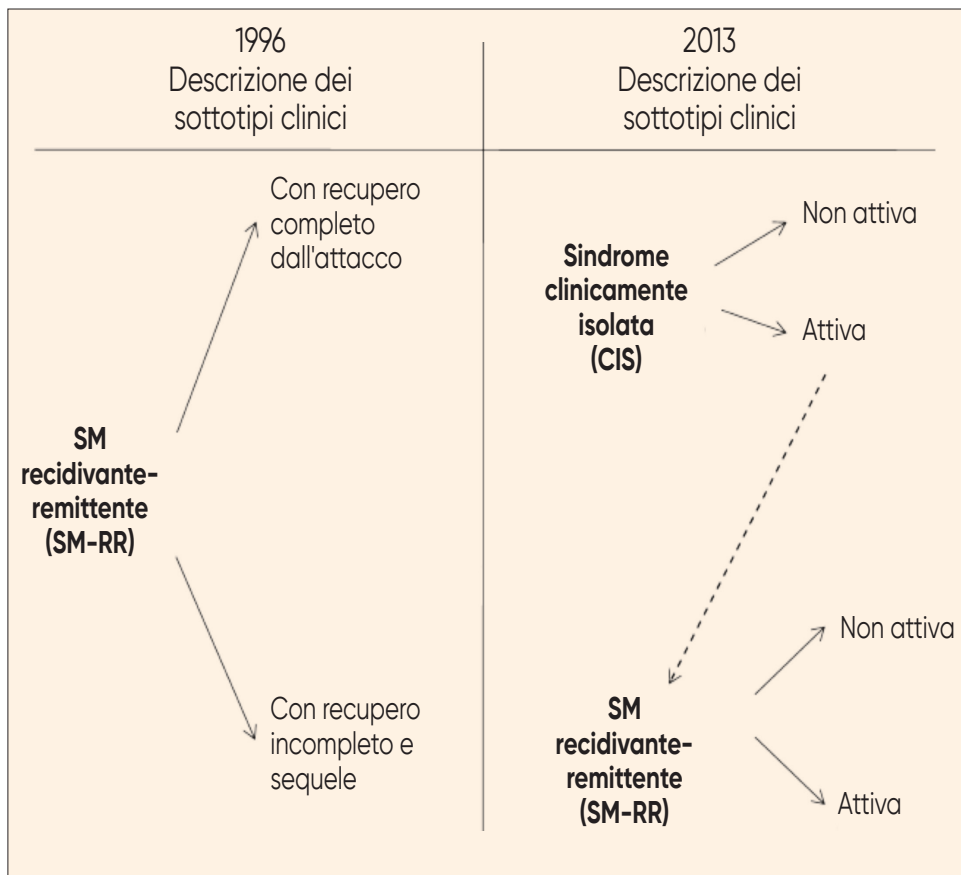


Figura 1. I fenotipi della sclerosi multipla descritti nel 1996 vs il 2013 per le forme recidivanti (modificata da ref. 1).

	NUMERO DI LESIONI CON EVIDENZA CLINICA OBIETTIVA	DATI ADDIZIONALI NECESSARI PER LA DIAGNOSI DI SCLEROSI MULTIPLA
≥ 2 attacchi	≥2	Nessuno
≥ 2 attacchi	1 (con storia clinica di un precedente attacco coinvolgente un sito anatomico distinto)	
≥ 2 attacchi	1	Disseminazione nello spazio dimostrata da un ulteriore attacco in un sito anatomico distinto o dalla risonanza
1 attacco	≥ 2	Disseminazione nel tempo dimostrata da un ulteriore attacco o dalla risonanza o dalla presenza di bande oligoclonali liquorali
1 attacco (CIS)	1	Disseminazione nello spazio e nel tempo

Tabella 1. Criteri di McDonald 2017 per la diagnosi di sclerosi multipla (modificata da ref. 2).

## Rischio di conversione a SM clinicamente definita (CDMS)

I risultati di numerosi studi che hanno valutato il rischio di conversione da CIS a SM clinicamente definita (CDMS, *Clinically Definite Multiple Sclerosis*), presi in combinazione, suggeriscono che i pazienti che presentano lesioni cerebrali asintomatiche alla risonanza magnetica (RM) al momento della presentazione della CIS, hanno una probabilità tra il 60 e l'80% di sviluppare CDMS entro 10 anni, mentre quelli senza lesioni cerebrali asintomatiche hanno un rischio del 20% di CDMS entro 10 anni. L'*imaging* convenzionale da 1,5 Tesla non dà l'idea dell'intera portata dell'attività della SM. Ad esempio, le lesioni corticali non sono identificate con scansioni a 1.5 Tesla convenzionali, ma è stato recentemente dimostrato che quasi il 40% dei pazienti con SM in fase precoce ha un coinvolgimento corticale. Le lesioni demielinizzanti corticali che non appaiono alla RM convenzionale possono essere rilevate con la sequenza *Double Inversion Recovery* (DIR) o con la RM 7 Tesla. La presenza di almeno una lesione corticale in pazienti con CIS aiuta a identificare quelli ad alto rischio di conversione in CDMS. Oltre alle caratteristiche radiografiche, alcuni dati demografici e fattori clinici sono associati a un più alto rischio di conversione. Pazienti con CIS di razza non bianca, età inferiore a 30 anni o con il coinvolgimento di un minor numero di sistemi funzionali all'esordio sono a maggior rischio di sviluppo di CDMS.

Altri con sintomi motori o multifocali e maggiore punteggio all'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) al basale possono avere un maggior rischio di conversione.

I pazienti CIS fumatori o con aumentati titoli di antigeni virali del *virus Epstein-Barr* (EBV) hanno un rischio più elevato di sviluppare ulteriore attività di malattia <sup>(6)</sup>.

Studi di RM funzionale hanno dimostrato un'alta frequenza di nuove lesioni cerebrali subcliniche, indicative che la SM è spesso attiva in assenza di manifestazioni cliniche.

Le nuove lesioni riflettono l'infiammazione tissutale che è strettamente interconnessa alla transezione assonale. Il danno assonale è abbondante nella SM in fase acuta nelle placche e ai bordi delle lesioni infiammatorie croniche attive, anche in pazienti con breve durata di malattia.

Gli assoni risultano danneggiati in modo definitivo e vanno incontro a degenerazione. Alcune lesioni saranno visibili alla RM come *black holes* (buchi neri), che rappresentano aree di densità assonale ridotta. Queste osservazioni dimostrano che l'infiammazione all'interno delle lesioni attive della SM danneggia irreversibilmente il tessuto cerebrale, suggerendo un processo patologico distruttivo in atto nel corso della fase recidivante-remittente.

Non sorprendentemente, studi di RM hanno dimostrato lo sviluppo di un'atrofia cerebrale nei pazienti con SM già nelle fasi iniziali e anche nei pazienti con CIS. Il volume cerebrale diminuisce da cinque a otto volte più

rapidamente rispetto a controlli sani e di pari età e ciò riflette la crescente perdita di mielina e di assoni nel corso della malattia.

La progressiva perdita di tessuto cerebrale può dunque essere clinicamente inapparente durante le prime fasi della malattia e nel tempo può produrre una disabilità cumulativa, alla base del passaggio alla forma progressiva, sulla quale è ancora oggi molto difficile intervenire in modo incisivo. Tale modello supporta, pertanto, la necessità di una terapia preventiva precoce <sup>(7)</sup>.

### **Trattamento acuto della CIS**

La maggior parte dei neurologi tratta un attacco di CIS con corticosteroidi ad alto dosaggio (tipicamente metilprednisolone 1 g/die) per 3-5 giorni, con o senza successivo breve trattamento steroideo per via orale.

È stato infatti dimostrato che il metilprednisolone endovena potrebbe produrre un beneficio nei punteggi di disabilità a 3 e 6 settimane, un miglioramento dell'acuità visiva nei pazienti con neurite ottica a 30 giorni e un effetto protettivo contro il peggioramento dell'attività di malattia entro le prime 5 settimane di trattamento. Gli steroidi riducono anche il numero di lesioni captanti gadolinio alla RM e dunque attive fino a 7-9 settimane.

Tuttavia, non vi sono dati a supporto di un impatto significativo del bolo steroideo sugli esiti clinici a lungo termine. A ciò si deve aggiungere che esso non è scevro da effetti colla-

terali anche importanti. Effetti indesiderati che destano preoccupazione con l'impiego di corticosteroidi ad alte dosi includono: aumento transitorio del riassorbimento osseo, livelli elevati di glucosio, dispepsia, manifestazioni psichiatriche (ansia, depressione e psicosi), insonnia, aumento di peso, necrosi avascolari della spalla o dell'anca e cataratta.

Per i pazienti con disabilità sostanziale e scarso miglioramento delle funzioni neurologiche una settimana o più dopo il trattamento con corticosteroidi, la plasmaferesi, le immunoglobuline endovena (IVIG) e la ciclofosfamida sono ulteriori opzioni di trattamento <sup>(6)</sup>.

### **Razionale per il trattamento precoce della CIS: il ruolo della terapia disease-modifying (DMT)**

Una delle principali motivazioni per l'importanza di una diagnosi precoce della SM è la possibilità di impostare quanto prima un trattamento che ritardi l'insorgenza di ulteriori recidive cliniche e riduca la disabilità a lungo termine.

Infatti, le alterazioni patologiche della SM iniziano prima che compaiano i segni clinici della malattia e le evidenze suggeriscono che le DMTs sono più efficaci durante le prime fasi infiammatorie della malattia e meno efficaci nelle fasi progressive <sup>(8)</sup>. Pertanto, trattare il più presto possibile potrebbe essere la strategia più efficace per gestire la progressione della malattia.

La prima opportunità di iniziare una DMT nei pazienti con SM si ha proprio quando essi presentano una CIS.

Come noto, le linee guida ECTRIMS/EAN<sup>(3)</sup> si articolano in 10 domande, ritenute importanti nella pratica clinica, opportunamente revisionate, per ognuna delle quali sono state formulate risposte mediante l'analisi delle evidenze derivate dagli studi presenti in letteratura.

La prima domanda si riferisce proprio al trattamento precoce della CIS: nei pazienti con CIS (rispondenti o meno ai criteri per SM definita) qual è il beneficio di iniziare una DMT rispetto al non iniziarla? Alcuni *trials* (9-14) e le loro estensioni (15-20) hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità per la domanda numero 1. Sono tutti studi randomizzati controllati con placebo che hanno testato interferone, glatiramer acetato e teriflunomide. Le dimensioni del campione variavano da 383 a 618 partecipanti (media: 493), con un *follow-up* che variava da 104 a 156 settimane (media: 125 settimane). Tutti includevano partecipanti che non avevano ricevuto alcuna precedente DMT prima dell'ingresso nello studio e i punteggi basali di disabilità alla scala EDSS variavano da 1 a 1,67 (media: 1,42).

Tre studi (9,12,13) ( $n = 1368$ ), confrontando l'interferone con il placebo, hanno dimostrato un più lungo tempo di conversione a CDMS a 2 anni e un ridotto numero di partecipanti che convertivano a CDMS al *follow-up* da 2 a 3 anni.

Il trattamento con interferone ha mostrato un vantaggio anche nella riduzione del numero di partecipanti esenti da lesioni in T2 nuove o recentemente aumentate di volume e captanti gadolinio.

Negli studi di estensione, i pazienti assegnati al placebo hanno ricevuto l'interferone. Il gruppo che era stato sottoposto a un intervento precoce ha mostrato un tempo maggiore per la conversione a CDMS rispetto al gruppo che aveva ricevuto il trattamento più tardi, a 3 anni di *follow-up*<sup>(18)</sup> e questa differenza è stata mantenuta a 5<sup>(17,20)</sup>, 8<sup>(18)</sup> e 11 anni di *follow-up*<sup>(16)</sup>.

Un solo studio ha analizzato il glatiramer acetato rispetto al placebo ( $n = 481$ ) nei pazienti con CIS, mostrando un ritardo nel tempo di conversione in CDMS a 3 anni<sup>(11)</sup>.

Secondo un unico studio di estensione, vi sarebbe un effetto benefico del trattamento precoce con glatiramer acetato sul tempo di conversione a CDMS, sul numero di lesioni in T2 nuove o di nuova espansione, sul numero di lesioni captanti gadolinio e sul cambiamento di volume cerebrale, senza significative differenze negli eventi avversi al *follow-up* a 5 anni<sup>(15)</sup>. Secondo un singolo studio controllato con placebo ( $n = 413$ ), il trattamento dei pazienti con CIS con teriflunomide ha comportato un ritardo nella conversione in CDMS e un numero ridotto di partecipanti che convertivano a CDMS a 2 anni di *follow-up*. I risultati di *neuroimaging* hanno mostrato un valore inferiore del numero di lesioni captanti

e un effetto benefico sulla modifica del volume delle lesioni in T2, senza differenze tra i gruppi per quanto attiene l'atrofia cerebrale. Lo studio però era di bassa qualità e gravato da un numero più elevato di discontinuazioni nel gruppo placebo per qualsiasi motivo e a causa di effetti collaterali<sup>(14)</sup>.

Sulla base dei risultati di questi studi clinici e delle rispettive estensioni, è raccomandato avviare una DMT in caso di CIS. Ciò è particolarmente rilevante per i pazienti che presentano i marcatori prognostici precedentemente citati sfavorevoli. Per quelli con fattori prognostici più favorevoli o non disponibili a praticare un trattamento iniettivo, è anche accettabile, inizialmente, eseguire un *follow-up* clinico e radiologico.

Nella pratica clinica, i neurologi già utilizzano frequentemente interferone o glatiramer acetato per trattare i pazienti con CIS. In casi particolarmente gravi *ab initio*, con forme iperacute di malattia, vi sarebbe un razionale per l'impiego di farmaci di seconda linea come natalizumab o fingolimod<sup>(6)</sup>.

Le sperimentazioni cliniche che hanno dimostrato il beneficio delle DMTs nel ritardare o impedire la conversione da CIS a CDMS sono descritte in dettaglio nelle tabelle 2-3 e nella figura 2.

In conclusione, in base alle evidenze su esposte, due sono le raccomandazioni principali delle linee guida ECTRIMS/EAN sul trattamento precoce della CIS, espresse nei punti 2 e 3 dello studio di Montalban *et al.*<sup>(3)</sup>.

### Raccomandazione 2

Somministrare l'interferone o il glatiramer acetato a pazienti con CIS e con, alla RM, lesioni suggestive di SM anche non soddisfacenti i criteri diagnostici per la stessa.

### Raccomandazione 3

Iniziare un trattamento precoce con DMT in pazienti con SM-RR attiva come definito da recidive cliniche e/o attività di risonanza magnetica (lesioni attive, lesioni che assumono

il mezzo di contrasto, lesioni in T2 nuove o che sono aumentate di volume valutate almeno annualmente). Ciò include anche le CIS "attive" che soddisfano i criteri diagnostici per la SM.

STUDIO	GRUPPO DI RANDOMIZZAZIONE	REQUISITI PER L'ARRUOLAMENTO				TEMPO DALLA PRIMA ANALISI	ENDPOINT PRIMARIO	DEFINIZIONE DI CDMS
		Tempo dal primo evento	Presentazione	MRI	Età			
<b>CHAMPS</b> <sup>(9)</sup>	IFN8-1a 30mg i.m. q.w. (n=193) Placebo (n=190)	≤ 27 giorni	Monofocale <sup>a</sup>	≥ 2 lesioni in T2 clinicamente silenti ≥ 3 mm di diametro; ≥ 1 periventricolare od ovoido	18-50	Interruzione dopo 18 mesi dall'analisi ad interim	Probabilità cumulativa di CDMS	Secondo evento neurologico clinico (durata > 48 ore che potrebbe essere attribuito a una parte del SNC diversa rispetto all'evento iniziale); o un aumento del punteggio EDSS ≥ 1,5 dal Mese 1
<b>ETOMS</b> <sup>(10)</sup>	IFN8-1a 22mg s.c. q.w. (n=154) Placebo (n=155)	≤ 3 mesi	Monosintomatica/polisintomatica	≥ 4 lesioni in T2 della sostanza bianca; ≥ 3 lesioni della sostanza bianca, se ≥1 infratentoriali o Gd+	18-40	2 anni	Proporzione di pazienti che hanno convertito a CDMS	Seconda esacerbazione (comparsa di un nuovo sintomo o peggioramento di un sintomo presente dimostrato dalla variazione del punteggio EDSS, durata ≥ 24 ore, preceduta da ≥ 30 giorni di stabilità clinica)
<b>BENEFIT</b> <sup>(11)</sup>	IFN8-1b 250mg s.c. e.o.d. (n=292) Placebo (n=176)	≤ 60 giorni	Monofocale/ Multifocale	2 lesioni in T2 clinicamente 'silenti' ≥3 mm di diametro; ≥1 periventricolare, ovoido o infratentoriale	18-45	2 anni	Proporzione di pazienti che hanno convertito a CDMS/Sm secondo McDonald (criteri del 2001)	Seconda esacerbazione (comparsa di un nuovo sintomo o peggioramento di un sintomo presente di durata ≥ 24 ore, preceduta da ≥ 30 giorni di stabilità clinica)
<b>PreCISe</b> <sup>(12)</sup>	GA, 20mg s.c./die (n=243) Placebo (n=238)	≤ 90 giorni	Monofocale/ Multifocale	≥2 lesioni in T2; ≥ 6 mm di diametro	18-45	3 anni	Tempo per la conversione a CDMS	Seconda esacerbazione (comparsa di un nuovo sintomo o peggioramento di un sintomo presente con aumento del punteggio EDSS o della scala funzionale, di durata ≥ 48 ore, preceduta da ≥ 30 giorni di stabilità clinica)
<b>REFLEX</b> <sup>(12)</sup>	IFN8-1a 44mg s.c. t.i.w. (n=171) IFN8-1a 44mg s.c. q.w. (n=175) Placebo (n=171)	≤ 60 giorni	Monofocale/ Multifocale	≥2 lesioni in T2 clinicamente 'silenti' ≥3 mm di diametro; ≥1 periventricolare, ovoido o infratentoriale	18-50	2 anni	Tempo per la conversione a Sm secondo McDonald	Il secondo evento riguarda il sistema funzionale diverso dal primo evento con durata ≥ 24 ore, preceduto da una stabilità clinica di ≥ 30 giorni o un aumento prolungato di ≥ 1,5 punti nel punteggio EDSS

CDMS: (Clinically Definite Multiple Sclerosis): sclerosi multipla clinicamente definita; e.o.d.: (every other day), a giorni alterni; GA: glatiramer acetato; IFN8: interferone 8; i.m.: intramuscolare; q.w.: (once a week) una volta alla settimana; s.c.: sottocutanea; t.i.w.: (three times in a week), tre volte alla settimana.

<sup>a</sup> In alcuni pazienti l'analisi post-hoc ha mostrato una presentazione multifocale.

Tabella 2. Sintesi del disegno degli studi (modificata da ref. 8).



STUDIO	TERAPIA	PAZIENTI CON CDMS		P-VALUE
		TRATTAMENTO ATTIVO	A 2 ANNI (%)	
CHAMPS <sup>(9)</sup>	IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g i.m. q.w.	20	38	< 0.001
ETOMS <sup>(10)</sup>	IFN $\beta$ -1a 22 $\mu$ g s.c. q.w.	34	45	0.047
BENEFIT <sup>(13)</sup>	IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g s.c. e.o.d.	28	45	< 0.001
PreCISe <sup>(11)</sup>	GA 20 mg s.c. q.d.	25	43	< 0.001
REFLEX <sup>(12)</sup>	IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g s.c. t.i.w.	2	38	< 0.001
	IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g s.c. q.w.	22	43	0.002

CDMS: (Clinically Definite Multiple Sclerosis): sclerosi multipla clinicamente definita; GA: glatiramer acetato; IFN: interferone; i.m.: intramuscolare; q.d.: (once a day), una volta/die; e.o.d.: (every other day), a giorni alterni; q.w., (once a week) una volta alla settimana; s.c.: sottocutanea; t.i.w.: (three times in a week), tre volte alla settimana.

Tabella 3. Pazienti con CDMS a 2 anni negli studi di "trattamento precoce" (modificata da ref. 8).

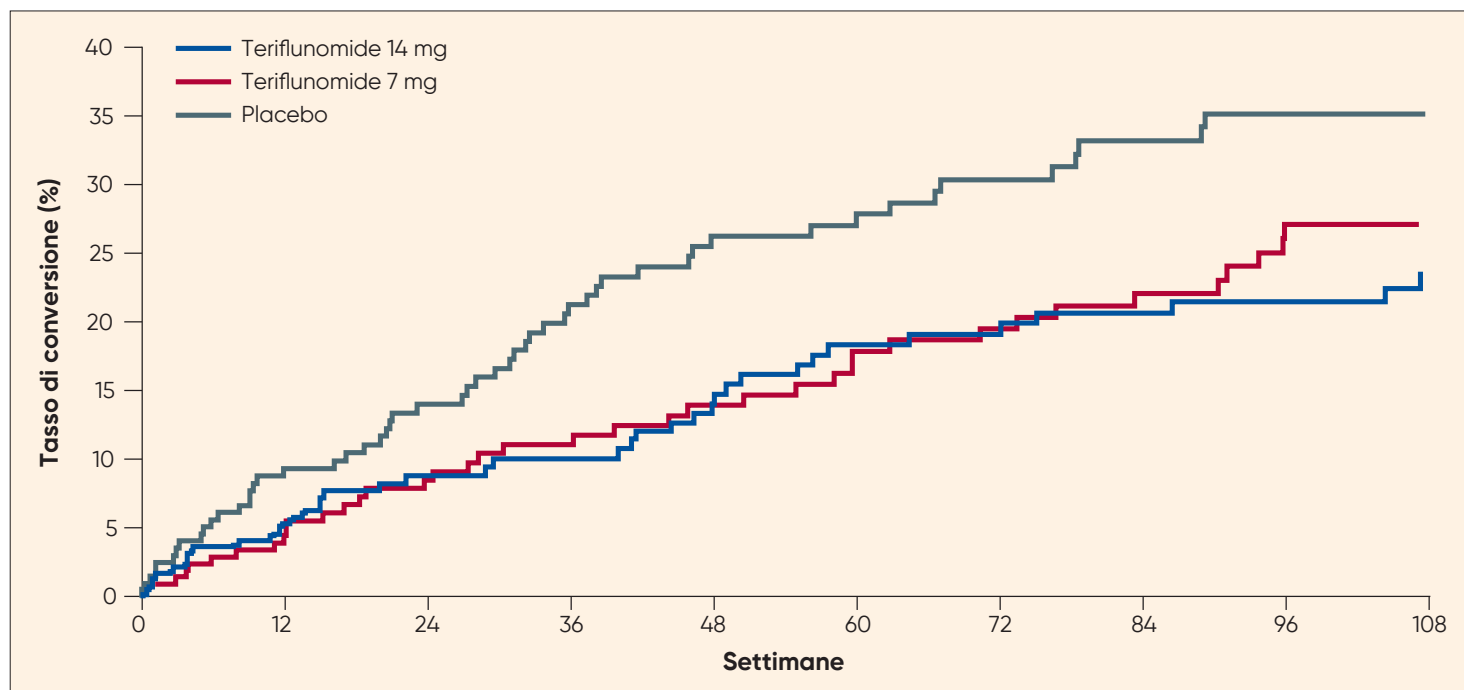


Figura 2. Tasso di conversione a CDMS, come mostrato dal tempo alla relapse (modificata da ref. 14).

## Bibliografia

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
2. 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.
3. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
4. Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005; 4(5):281-8.
5. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008; 14(9):1157-74.
6. Marcus JF, Waubant EL. Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurohospitalist*. 2013;3(2):65-80.
7. Herndon RM. Controversy: To Treat or Not to Treat in Clinically Isolated Syndrome. *International Journal of MS Care: Summer 2009, Vol. 11, No. 2*, pp. 99-106.
8. Freedman MS, Comi G, De Stefano N, et al. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: Findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(2):147-55.
9. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(13):898-904.
10. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001;357(9268):1576-82.
11. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al; PreCISe Study Group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9007):1503-11.
12. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):33-41.
13. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006;67(7):1242-9.
14. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(10):977-86.
15. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2013;19(8):1074-83.
16. Kappos L, Edan G, Freedman MS, et al; BENEFIT Study Group. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology*. 2016;87(10):978-87.
17. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al; CHAMPIONS Study Group. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*. 2006;66(5):678-84.
18. Edan G, Kappos L, Montalban X, et al; BENEFIT Study Group. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(11):1183-9.
19. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007;370(9585):389-97.
20. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al; BENEFIT Study Group. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):987-97.

### 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

