

**Diagnosi e terapia della sclerosi  
multipla nell'adulto**



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 18 luglio 2022**

## **Presentazione**

La Società Italiana di Neurologia (SIN) è molto lieta di presentare le Linee Guida sulla Sclerosi Multipla (SM) elaborate in questi ultimi due anni da un gruppo di lavoro multidisciplinare composto dai rappresentanti di 10 Società Scientifiche e da un rappresentante della Associazione Italiana Sclerosi Multipla, con il coordinamento metodologico della Fondazione GIMBE. La prima versione delle linee guida è stata poi revisionata da numerosi revisori esterni, medici e rappresentanti delle professioni sanitarie e della Associazione, per potere ottenere una versione finale completamente condivisa dal mondo che si occupa in Italia della malattia. Si tratta della prima versione Italiana di linee guida sulla SM e della prima in generale, nell'area della neurologia, elaborata seguendo le recenti indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità. Sono la traduzione delle linee guida elaborate dal *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) e, per quanto riguarda la terapia, delle linee guida dell'*European Committee for treatment and Research in Multiple Sclerosis / European Academy of Neurology* (Ectrim/EAN), adattate alla realtà italiana e aggiornate valutando le più recenti pubblicazioni sull'argomento. Si rivolgono ad una platea molto ampia di persone, certamente a coloro che sono affette dalla malattia ed anche a tutte le figure professionali di medici specialisti che ruotano intorno alle persone con SM e a tutti gli operatori sanitari e familiari che affrontano giornalmente i numerosi e complessi problemi che la malattia pone. Le linee guida affrontano non solo la terapia medica, ma anche la diagnostica, le informazioni, il supporto, il coordinamento della assistenza, la terapia sintomatica e riabilitativa. Sono quindi stati presi in considerazione i numerosi profili della malattia, la persona con SM nella sua complessità e con i diversi problemi che deve affrontare, dando indicazioni precise e comprensibili sulle modalità di comportamento da seguire. L'obiettivo finale è quello di uniformare sul territorio nazionale i comportamenti di coloro che si occupano di SM fornendo indicazioni precise sulle azioni che devono essere intraprese. Le linee guida sulla SM verranno periodicamente aggiornate, ogni due anni, o anche prima se emergeranno evidenze rilevanti in maniera tale che vengano sempre e rapidamente valutati e discussi i miglioramenti nella gestione delle persone con SM. La SIN ringrazia il gruppo di lavoro, la Fondazione GIMBE, i revisori esterni e tutti coloro che lavorano nel campo della SM, certa che queste linee guida contribuiranno a migliorare ulteriormente la assistenza alle persone che soffrono per tale malattia.

Prof. Gianluigi Mancardi, Past-President SIN

**Indice**

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 1.     | OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE .....                                      | 5   |
| 1.1.   | Obiettivi sanitari .....  | 5   |
| 1.2.   | Target della linea guida.....   | 5   |
| 1.3.   | Benefici attesi .....   | 6   |
| 1.4.   | Popolazione .....   | 6   |
| 2.     | METODI.....   | 7   |
| 2.1.   | Gruppo che ha elaborato la linea guida .....                                  | 7   |
| 2.2.   | Punti di vista e preferenze della popolazione target .....                    | 9   |
| 2.3.   | Metodologia di elaborazione della linea guida.....                            | 10  |
| 2.3.1. | Identificazione delle linee guida di riferimento.....                         | 10  |
| 2.3.2. | Quesiti PICO delle LG originali.....  | 12  |
| 2.3.3. | Adattamento delle raccomandazioni.....  | 14  |
| 2.3.4. | Aggiornamento delle raccomandazioni .....                                     | 15  |
| 2.3.5. | Revisione esterna delle linee guida .....                                     | 18  |
| 2.4.   | Metodologie di aggiornamento della linea guida .....                          | 20  |
| 2.5.   | Fonti di finanziamento.....   | 20  |
| 2.6.   | Disclosure dei conflitti di interesse .....                                   | 20  |
| 2.7.   | Aderenza alla normativa vigente .....   | 24  |
| 3.     | EVIDENZE A SUPPORTO DELLE RACCOMANDAZIONI CLINICHE .....                      | 25  |
| 3.1.   | Diagnosi.....   | 25  |
| 3.2.   | Informazioni e supporto.....  | 33  |
| 3.3.   | Coordinamento dell'assistenza .....   | 45  |
| 3.4.   | Recidive e riesacerbazioni .....  | 50  |
| 3.5.   | Fattori modificabili del rischio di recidiva o di progressione della SM ..... | 57  |
| 3.6.   | Farmaci modificanti la malattia.....  | 63  |
| 3.7.   | Terapia sintomatica e riabilitazione .....                                    | 112 |
| 3.8.   | Altre terapie .....   | 141 |
| 3.9.   | Rivalutazione generale .....  | 147 |
| 4.     | RACCOMANDAZIONI CLINICHE.....   | 153 |
| 1.     | Diagnosi.....   | 153 |
| 2.     | Informazioni e supporto .....   | 156 |
| 3.     | Coordinamento dell'assistenza .....   | 158 |
| 4.     | Recidive e riesacerbazioni .....  | 159 |
| 5.     | Fattori modificabili del rischio di recidiva o di progressione della SM ..... | 162 |

|   |     |
|---|-----|
| 6. Farmaci modificanti la malattia .....      | 164 |
| 7. Terapia sintomatica e riabilitazione ..... | 170 |
| 8. Altre terapie .....                        | 177 |
| 9. Rivalutazione generale .....               | 178 |

## **1. OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE**

### **1.1. Obiettivi sanitari**

La linea guida (LG) mira ad uniformare su tutto il territorio nazionale i criteri diagnostici definiti dalla letteratura più recente, permettendo quindi una diagnosi precoce di malattia, differenziando le diverse forme di sclerosi multipla (SM a ricadute e remissione, forma secondariamente progressiva e primariamente progressiva), distinguendo la SM da altre malattie demielinizzanti (es. neuromielite ottica), evitando diagnosi errate o tardive. La diagnosi precoce e corretta è un primo indispensabile passo verso una terapia personalizzata sui singoli casi clinici. Un altro aspetto molto rilevante è l'informazione ai pazienti sulla malattia, inclusa la specifica forma, il decorso, le opzioni terapeutiche, le problematiche connesse al concepimento e alla gravidanza, le organizzazioni di pazienti che possono sostenerne gli interessi e battersi per i loro bisogni. La LG affronta gli aspetti terapeutici, spaziando dai rimedi sintomatici, che migliorano la qualità di vita ma non incidono sul decorso, alle terapie che modificano l'evoluzione della malattia, partendo dalle terapie di prima linea, di minore efficacia ma con un buon profilo di sicurezza, fino alle terapie di seconda linea con maggiore efficacia ma associate al rischio di effetti collaterali anche rilevanti. La LG affronta anche gli aspetti di coordinamento dell'assistenza e degli specialisti che devono essere coinvolti nel trattamento di questa patologia.

### **1.2. Target della linea guida**

Il target delle linee guida sulla SM è molto esteso. In Italia sono circa 120.000 le persone affette da questa patologia, che ha un esordio giovanile ed un'evoluzione cronica che dura tutta la vita. Le LG quindi si rivolgono ai pazienti, ma anche ai loro familiari e caregiver e a tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza. Di primaria importanza sono naturalmente i neurologi, ma anche altri medici come il medico di medicina generale, che rimane un punto di riferimento, e altri specialisti (neuroradiologi, urologi, fisiatristi, oculisti, ginecologi) ed altre figure professionali di grande rilevanza come infermieri, fisioterapisti, logopedisti, terapisti occupazionali. Il target include anche i pazienti, fondamentali alleati per scelte condivise, sia sul piano assistenziale in particolare riabilitativo, sia nel sostenere i diritti e i bisogni delle persone con SM.

### **1.3. Benefici attesi**

I benefici sono molto rilevanti, in quanto attualmente non esistono LG sulla SM in Italia. Il beneficio sarà che vi saranno da parte dei medici, degli operatori sanitari, ma anche delle varie componenti che ruotano intorno al paziente con SM, dei comportamenti adeguati ed uniformi nelle varie realtà nazionali.

### **1.4. Popolazione**

Le LG si applicano a tutti i pazienti adulti con SM, nelle sue varie espressioni cliniche: dalla sindrome demielinizzante clinicamente isolata (CIS) alla SM con ricadute e remissione, alla forma secondariamente progressiva e primariamente progressiva. Le LG non includono raccomandazioni per i pazienti con sclerosi multipla di età pediatrica.

## **2. METODI**

In conformità a quanto previsto dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), considerata la disponibilità di numerose LG internazionali sul tema della sclerosi multipla (SM), la Società Italiana di Neurologia ha scelto di adattare al contesto italiano una LG di buona qualità metodologica, piuttosto che di elaborarne una ex-novo.

### **2.1. Gruppo che ha elaborato la linea guida**

Il gruppo di lavoro multidisciplinare (GLM) è stato costituito secondo principi di rappresentatività professionale e specialistica, oltre che societaria. Il coordinamento metodologico è stato effettuato dalla Fondazione GIMBE e la rappresentanza dei pazienti nel GLM è stata garantita da un delegato dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Riguardo al ruolo svolto dagli esperti nel GLM, fatta eccezione per il metodologo coordinatore della Fondazione GIMBE, tutti i componenti hanno avuto un ruolo paritetico nel GLM, che è stato suddiviso in tre sotto-gruppi con relativi coordinatori.

Il GLM è così composto:

- Amato Maria Pia, Medico specialista in Neurologia. Dipartimento NEUROFARBA, Università degli Studi di Firenze; SOD Riabilitazione Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Firenze.
- Amoruso Maria Teresa, Medico specialista in Medicina fisica e riabilitativa. U.O.C. Medicina Fisica e riabilitativa, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Consorziabile di Bari.
- Cappiello Stefania, Infermiere. Centro Sclerosi Multipla, Neurologia 2, Presidio Ospedaliero Gallarate (VA), ASST Valle Olona.
- Cartabellotta Antonino, Medico, Metodologo, Presidente Fondazione GIMBE, Bologna.
- Caulo Massimo. Neuroradiologo. Azienda Sanitaria Locale di Chieti.
- Chiarini Emanuela, Infermiere. Centro Sclerosi Multipla, Presidio Ospedaliero Montichiari, ASST Spedali Civili Brescia.
- D'Alessandro Roberto. Medico specialista in Neurologia. IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna.
- Falini Andrea. Neuroradiologo. U.O. Neuroradiologia, IRCCS San Raffaele, Milano; Università Vita Salute San Raffaele, Milano.



- Gasperini Claudio. Medico specialista in Neurologia. Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma.
- Grasso Maria Grazia. Medico specialista in Neurologia e Fisiatria. Fondazione Santa Lucia, Roma.
- Leone Maurizio. Medico specialista in Neurologia. U.O. Neurologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG).
- Mancardi Gianluigi, Medico specialista in Neurologia. Dipartimento Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili, Università degli Studi di Genova e Policlinico San Martino, Genova
- Mezzarobba Susanna, Fisioterapista. Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina; Corso di Laurea in Fisioterapia, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste; Dipartimento Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili, Università degli Studi di Genova.
- Patti Francesco, Medico specialista in Neurologia. Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; Università degli Studi di Catania.
- Perfetti Alessandro, Docente universitario di Diritto dell'Unione Europea e Diritto internazionale, Università degli Studi di Teramo; Consorzio Punto Europa, Teramo. Delegato dell'Associazione Italiana per la Sclerosi Multipla (AISM).
- Pugliatti Maura, Medico specialista in Neurologia. Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Università degli Studi di Ferrara; Azienda Ospedaliero-Universitaria Arcispedale Sant'Anna, Ferrara
- Rodolico Francesco, Medico specialista in Neurologia. Ambulatorio di Neurologia EEG /EMG, PTA Giarre (CT), Azienda Sanitaria Provinciale Catania.
- Taddeo Daiana, Medico di Medicina Generale. ATS Milano.
- Tortorella Carla, Medico specialista in Neurologia. Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma.

Complessivamente il GLM è rappresentativo di:

- 10 società scientifiche e 1 federazione nazionale di ordini professionali:
  - Associazione Italiana di Neuroradiologia (AINR)
  - Associazione Italiana Fisioterapia (AIFI)

- Associazione Italiana Infermieri in Neuroscienze (ANIN)
- Associazione Italiana Neurologi Ambulatoriali Territoriali (AINAT)
- Federazione Nazionale degli Ordini delle Professioni Infermieristiche (FNOPI)
- Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri (SNO)
- Società Infermieri Sclerosi Multipla (SISM)
- Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER)
- Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)
- Società Italiana di Neurologia (SIN)
- Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (SIRN)
- 1 associazione di pazienti:
  - Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM)
- 3 professioni:
  - Medico chirurgo
  - Infermiere
  - Fisioterapista
- 4 specialità:
  - Medicina fisica e riabilitativa
  - Medicina generale
  - Neurologia
  - Neuroradiologia

Il GLM ha lavorato sia tramite riunioni plenarie, sia tramite meeting di sottogruppi che hanno seguito in parallelo i vari step di avanzamento del processo di elaborazione della LG. Eventuali disaccordi sono stati risolti con metodi di consenso in occasione delle riunioni plenarie.

## **2.2. Punti di vista e preferenze della popolazione target**

Oltre alla partecipazione al GLM di un delegato dell'AISM, punti di vista e preferenze della popolazione target sono stati acquisiti tramite valutazione della letteratura sul tema.

## 2.3. Metodologia di elaborazione della linea guida

### 2.3.1. Identificazione delle linee guida di riferimento

Il processo di ricerca e selezione delle LG di riferimento per l'adattamento nazionale ha previsto:

- Ricerca sistematica nelle principali banche dati di LG, oltre che su PubMed ed EMBASE
- Valutazione delle LG identificate tramite lo strumento AGREE II
- Selezione della LG con lo score AGREE II più elevato

A seguito di tale processo è stata selezionata la LG del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)<sup>1</sup> che, tuttavia, non fornisce raccomandazioni sui farmaci modificanti il decorso della malattia – *disease modifying drugs* (DMDs). Il GLM, dopo aver ritenuto non idonei per la formulazione delle raccomandazioni i *technology appraisal* del NICE sui DMDs, ha stabilito di integrare la LG NICE con quella dell'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology* (ECTRIMS/EAN)<sup>2</sup>, previa valutazione della sua qualità tramite lo strumento AGREE II.

Per tutti i dettagli sugli aspetti metodologici delle LG NICE e ECTRIMS/EAN si rimanda alla versione originale, secondo i riferimenti riportati in tabella 1.

---

<sup>1</sup>National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline [CG186] Published date: 08 October 2014 Last updated: 11 November 2019. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/cg186](http://www.nice.org.uk/guidance/cg186). Ultimo accesso: 14 giugno 2022

<sup>2</sup>Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:96-120. Disponibile a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13536>

| Item AGREE II  | NICE  | ECTRIMS/EAN  |
|--|---|--|
| 7. Metodi di ricerca bibliografica   | Full guideline: pag. 19-20<br>Appendix F <sup>3</sup>   | Full guideline: pag 98-99<br>Appendix S2 <sup>4</sup> .                      |
| 8. Criteri di selezione delle evidenze   | Full guideline: pag. 21<br>Appendix C <sup>5</sup>  | Full guideline: pag 99   |
| 9. Punti di forza e limiti delle evidenze  | Full guideline: pag. 48-579 nella Sezione " <i>Recommendations and link to evidence</i> " in relazione a ciascuna raccomandazione | Full guideline: pag 99-112<br>Appendix S5 <sup>6</sup>                       |
| 10. Metodi per la formulazione delle raccomandazioni                             | Full guideline: pag. 22-31  | Full guideline: pag 99   |
| 11. Considerazione di benefici e rischi nella formulazione delle raccomandazioni | Full guideline: pag. 48-579 nella Sezione " <i>Recommendations and link to evidence</i> " in relazione a ciascuna raccomandazione | Full guideline: pag 99-112<br>Appendix S5, S6 <sup>7</sup> , S7 <sup>8</sup> |
| 12. Descrizione del legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni |   | Full guideline: pag 99-112   |
| 20. Implicazioni sulle risorse   |   | -  |

**Tabella 1. Dettagli sulle metodologie di produzione delle LG NICE e ECTRIMS/EAN**

<sup>3</sup>NICE, Appendix G. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/appendix-g-pdf-193254304](http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/appendix-g-pdf-193254304)

<sup>4</sup>ECTRIMS/EAN, Appendix S2. Disponibile a: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fene.13536&file=ene13536-sup-0002-AppendixS2.docx>

<sup>5</sup>NICE, Appendix A-F. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/appendices-af-pdf-193254302](http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/appendices-af-pdf-193254302)

<sup>6</sup>ECTRIMS/EAN, Appendix S5. Disponibile a: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fene.13536&file=ene13536-sup-0005-AppendixS5.docx>

<sup>7</sup>ECTRIMS/EAN, Appendix S6. Disponibile a: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fene.13536&file=ene13536-sup-0006-AppendixS6.docx>

<sup>8</sup>ECTRIMS/EAN. <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fene.13536&file=ene13536-sup-0007-AppendixS7.docx>

### 2.3.2. Quesiti PICO delle LG originali

Si riportano nelle tabelle 2 e 3 i quesiti PICO mutuati dalle LG originali. Non è stato escluso nessun quesito PICO in quanto il GLM, come descritto nella sezione 2.3.3, ha effettuato l'adattamento locale delle LG selezionate analizzando le singole raccomandazioni cliniche, non i quesiti PICO. Sono state eliminate un numero esiguo di raccomandazioni, non applicabili in Italia, riportate in tabella 4.

**Tabella 2. Quesiti clinici LG NICE**

|  |
|--|
| <p>Quali sono i principali criteri diagnostici per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sclerosi multipla (SM)</li> <li>• Sclerosi multipla possibile</li> <li>• Neuromielite ottica</li> <li>• Sindrome demielinizzante clinicamente isolata (<i>clinically isolated syndrome</i> - CIS).</li> </ul>   |
| <p>Quali informazioni, interventi educazionali e di supporto potrebbero essere utili per gli adulti con SM e i loro caregiver?</p>   |
| <p>I fattori di rischio modificabili (es. esercizio fisico, vaccinazioni, stress, gravidanza, fumo) possono influenzare la progressione della SM?</p>  |
| <p>Una valutazione strutturata, rispetto ad una valutazione non strutturata, migliora gli esiti dei giovani e degli adulti con SM e dei loro caregiver? Quale è la tempistica ottimale per una valutazione strutturata? Quale dovrebbe essere la frequenza di una valutazione strutturata?</p>   |
| <p>Negli adulti con SM e i loro caregiver quale processo assistenziale è stato proposto al fine di migliorare il coordinamento dell'assistenza e altri esiti di salute?</p>  |
| <p>a) Negli adulti con SM quale è l'efficacia della terapia con steroidi, rispetto al placebo per trattare una ricaduta?<br/> b) Se gli steroidi sono più efficaci del placebo, c'è differenza tra la somministrazione endovenosa e quella orale?<br/> c) Esiste una differenza di efficacia e costi di una terapia con steroidi somministrata in pazienti ospedalizzati rispetto a quelli ambulatoriali (o in Day Hospital) o di cure primarie o a domicilio?</p> |
| <p>Negli adulti con SM qual è l'efficacia e la costo-efficacia della terapia farmacologica per la spasticità?</p>  |
| <p>Negli adulti con SM qual è l'efficacia e la costo-efficacia della terapia farmacologica per la motilità con fampridina?</p>   |
| <p>Negli adulti con SM qual è l'efficacia e la costo-efficacia della terapia farmacologica per l'oscillopsia?</p>  |
| <p>Negli adulti con SM quale è l'efficacia e la costo-efficacia della terapia farmacologica per i disturbi emotivi?</p>  |
| <p>Negli adulti con SM qual è l'efficacia e la costo-efficacia della terapia farmacologica per l'atassia e per il tremore?</p>   |
| <p>Negli adulti con SM qual è l'efficacia e la costo-efficacia della terapia farmacologica per l'astenia?</p>  |
| <p>Negli adulti con SM qual è l'efficacia e la costo-efficacia della gestione dei problemi cognitivi e della memoria con un trattamento di riabilitazione neuropsicologica?</p>  |

**Tabella 2. Quesiti clinici LG NICE**

Negli adulti con SM qual è l'efficacia e la costo-efficacia della terapia non farmacologica (compresi programmi di self management) per il trattamento di:

- Astenia
- Spasticità
- Motilità
- Dolore
- Atassia
- Tremore

Negli adulti con SM qual è l'efficacia e la costo-efficacia della riabilitazione erogata in differenti setting?

Negli adulti con SM qual è l'efficacia e la costo-efficacia della vitamina D?

Negli adulti con SM qual è l'efficacia e la costo-efficacia delle terapie complementari e alternative (es. acidi grassi omega-3, acidi grassi omega-6, agopuntura)?

**Tabella 3. Quesiti clinici LGECTRIMS-EAN**

1. Nei pazienti con CIS (a prescindere se soddisfino appieno i criteri per una diagnosi di SM definita)<sup>1</sup> qual è l'efficacia di iniziare la terapia con DMD rispetto a non effettuare alcuna terapia?

2. Nei pazienti con SM a ricadute e remissioni (RRSM) e con SM secondariamente progressive, qual è l'efficacia di trattare il paziente con una terapia con un DMD rispetto a non effettuare alcuna terapia o utilizzare un'altra terapia con un DMD?

3. Nei pazienti con SM primariamente progressiva, qual è l'efficacia di trattare i pazienti con un DMD rispetto a non effettuare alcuna terapia?

4. Nei pazienti con SM a ricadute in terapia con DMD la presenza di attività di malattia precoce (ricadute e/o progressione della disabilità e/o attività alla RMN 6/12 mesi dopo l'inizio della terapia) è predittiva di un aumentato rischio di futura disabilità?

5. Nei pazienti con SM in terapia con DMD, una RMN di follow-up deve essere eseguita in un arco temporale prestabilito, al fine di monitorare la risposta al trattamento e la sicurezza della terapia?

6. Nei pazienti con SM a ricadute in terapia con interferoni o glatiramer acetato e con evidenza di attività di malattia precoce (ricadute e/o progressione della disabilità e/o attività alla RMN 6/12 mesi dopo l'inizio della terapia) qual è il vantaggio di cambiare terapia con farmaci a maggiore efficacia?

7. Nei pazienti con SM a ricadute che sospendono una terapia ad elevata efficacia, c'è un rischio di un ritorno e/o di un rimbalzo della loro attività di malattia (aumentato rischio di ricadute, progressione della disabilità e/o attività alla RMN)?

8. Nei pazienti con SM a ricadute che sospendono una terapia ad elevata efficacia, qual è il vantaggio di effettuare un'ulteriore terapia?

9. Nei pazienti con SM a ricadute in terapia con DMD e che rimangono stabili per un lungo periodo di tempo, qual è il vantaggio di continuare la terapia rispetto a sospendere il trattamento?

10. Nelle donne con SM in terapia DMD e che desiderano una gravidanza o che si trovano in una gravidanza non pianificata, quale deve essere la strategia terapeutica?

| Raccomandazioni eliminate   | LG              |
|---|-----------------|
| 1.5.7 Do not use vitamin B <sub>12</sub> injections to treat fatigue in people with MS.   | NICE            |
| 1.5.10 Do not use fampridine to treat lack of mobility in people with MS because it is not a cost effective treatment.  | NICE            |
| 1.5.27 Refer the person with MS for specialist advice if there is no improvement of oscillopsia after treatment with gabapentin and memantine or side effects prevent continued use.- | NICE            |
| 1.7.15 Identify whether the person having a relapse of MS or their family members or carers have social care needs and if so refer them to social services for assessment.            | NICE            |
| R2. Offer interferon or glatiramer acetate to patients with CIS and an abnormal MRI with lesions suggestive of MS who do not fulfil criteria for MS.                                  | ECTRIMS<br>-EAN |

**Tabella 4. Raccomandazioni eliminate**

### 2.3.3. Adattamento delle raccomandazioni

Il GLM ha utilizzato la metodologia per l'adattamento delle raccomandazioni di LG internazionali sviluppata dalla Fondazione GIMBE:

#### A. *Scope matching*

- A.1. Eliminare le raccomandazioni che esulano dallo *scope* definito per la LG SIN riportando le motivazioni
- A.2. Identificare nuovi quesiti rilevanti per lo *scope* della LG nazionale, per i quali non esistono raccomandazioni nella LG originale ed elaborarli secondo la struttura P.I.C.O.

#### B. Valutazione applicabilità raccomandazioni

B.1. Analizzare le singole raccomandazioni per valutarne l'applicabilità nazionale in relazione a:

- Ostacoli
  - Criteri STOP
    - Strutturali
    - Tecnologici
    - Organizzativi
    - Professionali
  - Normativi
  - Orografici e di viabilità

- Socio-culturali
- Altro
- Pratiche condivise, intese come pratiche condivise a livello della comunità scientifica e sanitaria nazionale e ritenute accettabili solo se evidenze assenti o conflittuali e/o di bassa qualità (aree grigie). Escludono le innumerevoli variabilità di pratiche regionali, locali e professionali.

B.2. Riportare per ciascuna raccomandazione gli ostacoli all'applicazione

B.3. Modificare le raccomandazioni originali non applicabili in Italia, riportandone le motivazioni

Tutti gli step sopra riportati sono stati effettuati dai sottogruppi di lavoro e poi discussi in plenaria per raggiungere il consenso su tutte le modifiche da apportare alle raccomandazioni originali.

#### **2.3.4. Aggiornamento delle raccomandazioni**

Tenendo conto della data di pubblicazione delle LG identificate per l'adattamento nazionale, 2014 per quella del NICE e 2018 quella dell'ECTRIMS/EAN, il GLM ha aggiornato le raccomandazioni cliniche in due step:

- Analisi, interpretazione e integrazione delle revisioni già effettuate a ottobre 2018 dal NICE, ai fini dell'aggiornamento della LG<sup>9,10</sup>
- Analisi, interpretazione e integrazione di revisioni sistematiche e trial clinici pubblicati sino al 30 novembre 2020, utilizzando il metodo GRADE-ADOLPMENT<sup>11</sup>. La ricerca bibliografica finalizzata all'aggiornamento non è stata effettuata per singolo quesito. È stata elaborata una strategia di ricerca a massima sensibilità<sup>12</sup> per identificare revisioni sistematiche relative alla sclerosi multipla. Le citazioni sono state poi esaminate indipendentemente da due componenti del GLM per escludere quelle irrilevanti e identificare quelle che determinavano un aggiornamento delle raccomandazioni cliniche o richiedevano

---

<sup>9</sup>National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2018 surveillance of multiple sclerosis in adults: management (NICE guideline CG186). Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/2018-surveillance-of-multiple-sclerosis-in-adults-management-nice-guideline-cg186-6594461389](http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/2018-surveillance-of-multiple-sclerosis-in-adults-management-nice-guideline-cg186-6594461389) Ultimo accesso: 14 giugno 2022

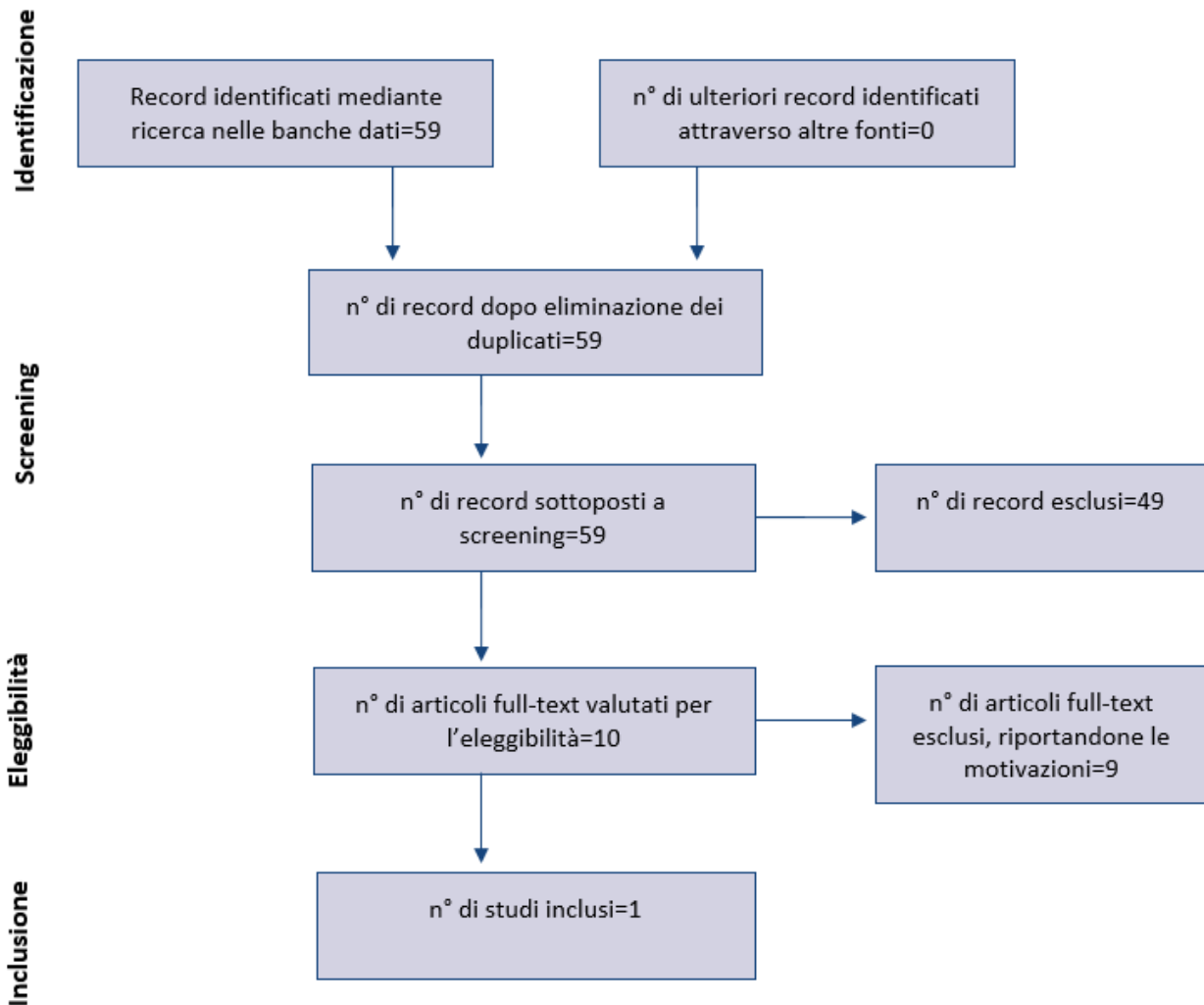
<sup>10</sup>Appendix A. Summary of evidence from surveillance. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/appendix-a-summary-of-evidence-from-surveillance-pdf-6594461390](http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/appendix-a-summary-of-evidence-from-surveillance-pdf-6594461390)

<sup>11</sup>Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017;81:101-110.

<sup>12</sup>(Multiple sclerosis [mh] OR "multiple sclerosis" [ti]) AND (systematic [sb] OR systematic review [pt]) AND 2018:2020 [pdat] AND english [la]



nuove raccomandazioni (tabella 5). Il processo di ricerca e selezione degli studi utilizzati per l'aggiornamento è documentato dal diagramma di flusso PRISMA (figura 1).



**Figura 1. Diagramma di flusso PRISMA**

| Citazione   | Inclusa/esclusa | Motivazione                     |
|---|-----------------|---------------------------------|
| Sellner J, Rommer PS. Immunological consequences of "immune reconstitution therapy" in multiple sclerosis: A systematic review. <i>Autoimmun Rev.</i> 2020 Apr;19:102492.                                       | Esclusa         | Non modifica le raccomandazioni |
| Frahm N, Hecker M, Zettl UK. Polypharmacy among patients with multiple sclerosis: a qualitative systematic review. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2020 Feb;19(2):139-145.   | Esclusa         | Non modifica le raccomandazioni |
| Hayes S, Galvin R, Kennedy C, Finlayson M, McGuigan C, Walsh CD, Coote S. Interventions for preventing falls in people with multiple sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2019 Nov 28;11(11):CD012475. | Esclusa         | Non modifica le raccomandazioni |

|   |         |                                 |
|---|---------|---------------------------------|
| Azimi A, Hanaei S, Sahraian MA, Mohammadifar M, Ramagopalan SV, Ghajarzadeh M. Age at menarche and risk of multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Neurol.</i> 2019 Nov 14;19(1):286.  | Esclusa | Non modifica le raccomandazioni |
| Torres-Pareja M, Sánchez-Lastra MA, Iglesias L, Suárez-Iglesias D, Mendoza N, Ayán C. Exercise Interventions for Improving Flexibility in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Medicina (Kaunas).</i> 2019 Nov 2;55(11):726.   | Esclusa | Non modifica le raccomandazioni |
| Zhang Y, Zhang J, Liu H, He F, Chen A, Yang H, Pi B. Meta-analysis of FOXP3 gene rs3761548 and rs2232365 polymorphism and multiple sclerosis susceptibility. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2019 Sep;98(38):e17224.   | Esclusa | Non modifica le raccomandazioni |
| Shi J, Wu X, Chen Y. Study on Dalfampridine in the treatment of Multiple Sclerosis Mobility Disability: A meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2019 Sep 12;14(9):e0222288.   | Esclusa | Non modifica le raccomandazioni |
| Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, Holler-Managan Y, Kachuck NJ, Jeffery D, Beilman M, Gronseth G, Michelson D, Lee E, Cox J, Getchius T, Sejvar J, Narayanaswami P. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology.</i> 2019 Sep 24;93(13):584-594. | Inclusa | Modifica le raccomandazioni     |
| Ismailova K, Poudel P, Parlesak A, Frederiksen P, Heitmann BL. Vitamin D in early life and later risk of multiple sclerosis-A systematic review, meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2019 Aug 27;14(8):e0221645.  | Esclusa | Non modifica le raccomandazioni |
| Song Y, Lao Y, Liang F, Li J, Jia B, Wang Z, Hui X, Lu Z, Zhou B, Luo W, Song B. Efficacy and safety of siponimod for multiple sclerosis: Protocol for a systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2019 Aug;98(34):e15415.  | Esclusa | Non modifica le raccomandazioni |

**Tabella 5. Motivazioni per l'esclusione/inclusione delle 10 revisioni sistematiche analizzate**

### **2.3.5. Revisione esterna delle linee guida**

La LG è stata sottoposta ad una revisione esterna realizzata con l'obiettivo di raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, oltre che di valutarne applicabilità e fattibilità. Tale revisione è stata effettuata tramite una piattaforma online contenente tutte le raccomandazioni cliniche suddivise nei rispettivi capitoli. La Società Italiana di Neurologia ha invitato 69 revisori esterni: 58 medici (neurologi, neuroradiologi, fisiatri) e 11 rappresentanti di altre professioni sanitarie (infermieri, fisioterapisti).

Alla revisione esterna hanno partecipato: 28 medici (neurologi, neuroradiologi, fisiatri) e 7 rappresentanti di altre professioni sanitarie (infermieri, fisioterapisti) e rappresentanti dei pazienti di seguito elencati:

- Bertoni Rita. Fisioterapista. IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi.
- Boccignone Alessandro. Medico, Specialista in Medicina fisica e della riabilitazione. ULSS 3 Serenissima.
- Bricchetto Giampaolo. Medico, Specialista in Medicina fisica e della riabilitazione. AISM - Associazione Italiana Sclerosi Multipla.
- Capobianco Marco Alfonso. Medico, Specialista in Neurologia. AOU San Luigi Orbassano.
- Cocco Eleonora. Medico, Specialista in Neurologia. Università degli Studi di Cagliari.
- Comi Giancarlo. Medico, Specialista in Neurologia. IRCCS Ospedale San Raffaele.
- Confalonieri Paolo Agostino. Medico, Specialista in Neurologia. Fondazione Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano.
- Cordani Claudio. Fisioterapista. IRCCS Ospedale San Raffaele.
- Cordioli Cinzia. Medico, Specialista in Neurologia. ASST Spedali Civili, Brescia.
- Cortese Antonio. Medico, Specialista in Neurologia. ASL Roma 1.
- D'Amico Emanuele. Medico, Specialista in Neurologia. Università degli Studi di Catania.
- Gajofatto Alberto. Medico, Specialista in Neurologia. Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona.
- Gerevini Simonetta. Medico, Specialista in Radiodiagnostica. ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo.

- Gervasoni Elisa. Fisioterapista. IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi.
- Laroni Alice. Medico, Specialista in Neurologia. Università degli Studi di Genova.
- Leocani Letizia. Medico, Specialista in Neurologia. IRCCS Ospedale San Raffaele.
- Motta Roberta. Infermiere. AISM - Associazione Italiana Sclerosi Multipla.
- Napoletano Vito. Medico, Specialista in Neurologia. ASL Bari.
- Nociti Viviana. Medico, Specialista in Neurologia. Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma.
- Panizzolo Stefania. Infermiere. Azienda ospedaliero universitaria San Giovanni Battista, Torino.
- Paolicelli Damiano. Medico, Specialista in Neurologia. Policlinico di Bari.
- Prosperini Luca. Medico, Specialista in Neurologia. Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma.
- Pucci Eugenio. Medico, Specialista in Neurologia. ASUR Marche.
- Pucciarelli Gianluca. Infermiere. Università degli Studi di Roma Tor Vergata.
- Ragonese Paolo. Medico, Specialista in Neurologia. Università degli Studi di Palermo.
- Razzini Cristina. Infermiere. ASST Spedali Civili, Brescia.
- Robecchi Majnardi Antonio. Medico, Specialista in Medicina fisica e della riabilitazione. Istituto Auxologico Italiano IRCCS Ospedale San Luca.
- Roccatagliata Luca. Medico, Specialista in Neurologia. Università degli Studi di Genova.
- Rovaris Marco. Medico, Specialista in Neurologia. IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi.
- Salvetti Marco. Medico, Specialista in Neurologia. Università degli Studi di Roma La Sapienza.
- Solaro Claudio. Medico, Specialista in Neurologia. Centro di Recupero e Rieducazione Funzionale "Mons. Luigi Novarese", Moncrivello (VC).
- Tripodi Fortunata. Medico, Specialista in Neurologia. ASP Reggio Calabria.

- Ulivelli Monica. Medico, Specialista in Neurologia. Università degli Studi di Siena.
- Vignatelli Luca. Medico, Specialista in Neurologia. IRCCS Istituto Scienze Neurologiche di Bologna.
- Zaffaroni Mauro. Medico, Specialista in Neurologia. ASST Valle Olona.

A ciascun partecipante, che ha fornito dati anagrafici, professionali e di contatto, è stato richiesto di:

- identificare i capitoli della LG su cui fornire il proprio feedback;
- suggerire eventuali modifiche alle raccomandazioni cliniche in campo aperto, indicando le relative motivazioni, inclusi gli ostacoli all'applicazione, e l'eventuale bibliografia di riferimento.

Il GLM ha analizzato le proposte di modifica ed ha integrato nelle raccomandazioni finali tutte quelle ritenute, a proprio giudizio, appropriate e opportune.

## **2.4. Metodologie di aggiornamento della linea guida**

La LG sarà aggiornata tramite due modalità integrate:

- a seguito dell'aggiornamento delle due linee guida originali (NICE eECTRIMS/EAN);
- a cadenza biennale, tramite ricerca e valutazione critica e integrazione di nuove evidenze scientifiche (revisioni sistematiche, trial clinici, studi osservazionali) che modificano raccomandazioni esistenti o richiedono nuove raccomandazioni; se dovessero emergere rilevanti evidenze scientifiche le linee guida saranno aggiornate anche più precocemente.

## **2.5. Fonti di finanziamento**

La LG è stata finanziata dalla Società Italiana di Neurologia. Il contenuto della LG non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione.

## **2.6. Disclosure dei conflitti di interesse**

Tutti i membri del GLM hanno compilato in occasione della prima riunione del GLM il Modulo per la

dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS (Appendice 5 del Manuale Metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica del CNEC, v. 1.3.2 aprile 2019). Durante il processo di elaborazione della LG non è stata utilizzata alcuna modalità per gestire i conflitti di interesse dei membri del GLM.

- Maria Pia Amato ha dichiarato di avere ricevuto i seguenti onorari per consulenze dalle seguenti organizzazioni: Sanofi-Genzyme € 1.400,00/die (dicembre 2019); € 1.400,00/die (febbraio 2020); Biogen € 1.125,00/die (maggio 2020); Merck Serono € 1.400,00/die (giugno 2020); Merck Serono € 1.050,00/die (giugno 2020); Roche SpA € 750,00/die (luglio 2020); Sanofi-Genzyme € 2.602,00/die (ottobre 2020); Merck Serono € 1.000,00/die (ottobre 2020). Ha altresì dichiarato che la propria Unità di Ricerca ha ricevuto le seguenti sovvenzioni annuali dalle seguenti organizzazioni: Biogen € 25.000,00 (2019); Roche SpA € 24.000,00 (2020); Novartis € 22.800,00 (2020); Merck Serono € 30.000,00 (2020).
- Stefania Cappiello ha dichiarato che la Società Infermieri Sclerosi Multipla ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la partecipazione ai meeting del GLM e di avere ricevuto pagamenti o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG in eventi ECM.
- Emanuela Chiarini ha dichiarato che la Federazione Nazionale Collegi Ostetriche ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la partecipazione ai meeting del GLM e di avere ricevuto pagamenti o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG dalle seguenti organizzazioni: Associazione Italiana Sclerosi Multipla, AIM Education srl, Vyvamed srl (corsi ECM, anno 2018); Thenewway srl (corso ECM, 2019).
- Roberto D'Alessandro ha dichiarato di avere fornito un parere/testimonianza in qualità di esperto relativo alla tematica della presente LG per conto di dell'European Medicines Agency - Scientific Advisory Groups (SAG) (anno 2017) e per conto dell'Agenzia Italiana del Farmaco (anno 2018).
- Claudio Gasperini ha dichiarato di avere ricevuto nell'ultimo anno onorari come relatore o membro di advisory board sul tema della presente LG dalle seguenti organizzazioni: Merck, Roche SpA, Sanofi, Novartis, Biogen.
- Maria Grazia Grasso ha dichiarato che la Società Italiana di Riabilitazione Neurologica ha sostenuto le spese di viaggio per la partecipazione ai meeting del GLM.

- Maurizio Angelo Leone ha dichiarato che la propria Unità di Ricerca ha ricevuto nel 2019 una sovvenzione annuale di € 15.000,00 da parte di Roche SpA; ha dichiarato altresì che la Società Italiana di Neurologia ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la partecipazione ai meeting del GLM.
- Gianluigi Mancardi ha dichiarato che la Società Italiana di Neurologia ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la partecipazione ai meeting del GLM.
- Susanna Mezzarobba ha dichiarato che l'Associazione Italiana Fisioterapia ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la partecipazione ai meeting del GLM.
- Francesco Patti ha dichiarato di avere ricevuto in qualità di dirigente medico dell'AOU Policlinico Vittorio Emanuele i seguenti onorari per impieghi dalle seguenti organizzazioni (anno 2018): € 1.000,00 da Almirall; € 2.000,00 da Bayer; € 2.400,00 da Biogen; € 2.000,00 da Celgene; € 1.000,00 da Merck. Ha altresì dichiarato di avere ricevuto i seguenti onorari per consulenze dalle seguenti organizzazioni (anno 2018): € 2.000,00 da Roche; € 2.000,00 da Sanofi; € 3.200,00 da Teva. Ha inoltre dichiarato che negli anni 2018-2019 ha ricevuto i seguenti finanziamenti di ricerca da parte di organizzazioni con interessi relativi alla presente LG: € 40.000,00 da Biogen; € 20.000,00 da Reload Onlus. Ha infine dichiarato che la Società Italiana di Neurologia ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la partecipazione ai meeting del GLM.
- Alessandro Perfetti, in qualità di Presidente della sezione provinciale di Teramo dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla, ha dichiarato di essere da maggio 2018 referente territoriale delle attività di advocacy e rappresentanza dei diritti delle persone con SM. Ha inoltre dichiarato che l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la partecipazione ai meeting del GLM.
- Maura Pugliatti ha dichiarato di avere ricevuto un incarico di consulenza da PREX srl per un onorario di € 1.065,00 (non ancora incassato) finalizzata ad una relazione dal titolo "Epidemiologia della sclerosi multipla" all'evento "CrossRoads – percorsi integrati nelle terapie neurologiche" (anno 2018). Ha altresì dichiarato che la Società Italiana di Neurologia ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la partecipazione ai meeting del GLM.
- Carla Tortorella ha dichiarato di avere ricevuto i seguenti onorari per partecipazione ad Advisory Board dalle seguenti organizzazioni (anno 2019): € 600,00/die per un totale di 12 ore da Roche SpA; € 900,00/die

per un totale di 12 ore da Merck Serono; € 500,00/die per un totale di 12 ore da Roche SpA. Ha altresì dichiarato che La Società Italiana di Neurologia ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la partecipazione ai meeting del GLM.

- Maria Teresa Amoruso, Massimo Caulo, Andrea Falini, Francesco Rodolico, Daiana Taddeo non hanno dichiarato alcun conflitto di interesse.

Il Chair (Prof. Gianluigi Mancardi) e il metodologo (Dott. Antonino Cartabellotta) hanno valutato le disclosure di tutti i componenti del GLM, classificando come potenzialmente rilevanti solo quelli del Prof. Francesco Patti e della prof. Maria Pia Amato. Tuttavia:

- il prof. Francesco Patti era all'epoca coordinatore del Gruppo di Studio sulla SM della Società Italiana di Neurologia, carica elettiva e di rilevanza nella neurologia nazionale che gestisce, con la collaborazione dei colleghi del Gruppo di Studio e della Società Italiana di Neurologia, le diverse problematiche cliniche e assistenziali della malattia che si presentano nel territorio nazionale. Il coordinamento del Gruppo di Studio è espressione della fiducia riposta nelle sue competenze professionali e nella sua serietà accordatagli da tutta la comunità scientifica nazionale che si occupa della patologia oggetto della LG. In base quindi alle sue qualità professionali e scientifiche, riconosciute a livello nazionale, si è ritenuto che i COI esistenti non avrebbero in alcun modo influenzato il suo contributo alla stesura della LG;
- la prof. Maria Pia Amato è Presidente dell'ECTRIMS (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*), l'organizzazione scientifica più rilevante a livello europeo sulla SM, carica estremamente prestigiosa che ricopre tutt'ora e che dimostra la considerazione di cui la professoressa gode a livello europeo. Inoltre la prof. Amato ha fatto parte del Gruppo di lavoro che ha stilato le Linee Guida Europee ECTRIMS/EAN per il trattamento farmacologico della SM<sup>13</sup>, che sono state tradotte ed adattate dal GLM nella presente LG. In considerazione delle qualità scientifiche e professionali della prof. Amato, riconosciute da tutta la comunità scientifica europea che si occupa di SM e che l'ha portata ai massimi livelli dell'ECTRIMS, si è ritenuto che i COI esistenti non potessero influenzare in alcun modo i pareri tecnici che la professoressa poteva offrire per la stesura della LG.

---

<sup>13</sup> Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp FECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25(2):215-237.



Pertanto il Chair e il metodologo, dopo averne discusso con i diretti interessati, hanno ritenuto che i COI del prof. Francesco Patti e della Prof. Maria Pia Amato, non fossero rilevanti nel processo di elaborazione delle LG, in quanto professionisti di riconosciuta affidabilità e autorevolezza nel settore della neurologia nazionale e internazionale.

## **2.7. Aderenza alla normativa vigente**

Tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida, ad eccezione della 6.21, sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza. Per la raccomandazione 6.21 si veda dichiarazione allegata sul “trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche”.

### **3. EVIDENZE A SUPPORTO DELLE RACCOMANDAZIONI CLINICHE**

Vengono di seguito riportate per tutte le raccomandazioni cliniche (box grigi) le evidenze a supporto, il profilo benefici e rischi, il valore ai differenti esiti.

Per le raccomandazioni mutuuate dalla LG NICE (§ 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.7, 3.8, 3.9) viene ripreso lo schema originale che riporta separatamente: valori relativi dei differenti esiti; profilo rischi-benefici; qualità delle evidenze; altre considerazioni.

Per le raccomandazioni mutuuate dalla LG ECRIN-EAN (§ 3.6) gli stessi contenuti sono riportati in formato discorsivo.

#### **3.1. Diagnosi**

1.1. Essere consapevoli che la presentazione clinica della sclerosi multipla (SM) spesso comprende:

- perdita o riduzione monolaterale della vista, con dolore che compare durante i movimenti oculari
- visione doppia
- disturbi sensitivi
- perdita di forza ad uno o più arti,
- problemi di equilibrio, instabilità o disturbi della coordinazione
- sensazione di scarica elettrica lungo la schiena e talvolta agli arti quando si piega il collo in avanti (segno di Lhermitte)
- turbe progressive della deambulazione

*Raccomandazione debole*

1.2. Essere consapevoli che di solito le persone con SM si presentano con i sintomi o segni neurologici descritti nella raccomandazione 1.1 e:

- hanno spesso meno di 50 anni
- possono avere una storia di sintomi neurologici
- presentano sintomi da oltre 24 ore

- presentano sintomi che possono persistere per diversi giorni o settimane e poi migliorare.

*Raccomandazione debole*

1.3. Non sospettare di routine la SM in persone i cui sintomi principali sono fatica, depressione o vertigini a meno che non abbiano una storia o un'evidenza di sintomi o segni neurologici focali.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Una diagnosi accurata di SM aiuterà a gestire appropriatamente il caso e ad impostare una corretta terapia

**Profilo rischi-benefici.** Problematiche cliniche includono un ritardo nella diagnosi e una diagnosi errata. Se i medici non specialisti avessero idee più chiare sulla presentazione clinica della SM potrebbero indirizzare correttamente il paziente allo specialista in una fase precoce di evoluzione della malattia. Fornire informazioni su pazienti che è poco probabile che abbiano una SM è anche di utilità sia per i medici non specialisti sia per le persone con sintomi.

**Qualità delle evidenze.** Le raccomandazioni per la diagnosi sono basate su criteri internazionali ampiamente riconosciuti per la diagnosi di SM. Il gruppo di lavoro multidisciplinare (GLM) è arrivato ad un consenso informale sulle parole da usare nelle raccomandazioni, semplificando i termini usati nei criteri di McDonald<sup>14</sup> al fine di una migliore utilizzazione anche da parte di medici non specialisti in SM.

**Altre considerazioni.** Il GLM ritiene che sebbene il percorso diagnostico di SM sia complesso, i criteri diagnostici adottati rappresentino una corretta guida per la identificazione delle persone che dovrebbero essere inviate ad uno specialista di SM. La SM interessa primariamente le persone fra i 20 e i 50 anni di età. La patologia della SM è caratterizzata da un processo di tipo infiammatorio e degenerativo e il decorso clinico temporale può essere utile per differenziare i sintomi da quelli, ad esempio, che si presentano in un TIA o un ictus, dove i sintomi appaiono improvvisamente in un tempo di minuti od ore. Il GLM considera utile identificare modalità comuni di presentazione clinica della malattia ma l'elenco fornito non è completo. La

---

<sup>14</sup>Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173.

fatica, la depressione, le vertigini sono sintomi aspecifici e non dovrebbero in genere indirizzare verso una diagnosi di SM, se la persona non presenta sintomi o segni neurologici associati.

1.4. Prima di richiedere un consulto neurologico per una persona con sospetta SM, eseguire un esame obiettivo generale e prescrivere i seguenti esami ematochimici:

- emocromo completo
- marker dell'inflammazzone (es. VES, proteina C-reattiva)
- test di funzionalità epatica
- test di funzionalità renale
- calcio
- glucosio
- test di funzionalità tiroidea
- vitamina B12
- sierologia per HIV

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** È importante escludere malattie che possono manifestarsi con sintomi simili a quelli che si osservano nella SM, per essere certi che venga effettuata una diagnosi corretta.

**Profilo rischi-benefici.** Gli accertamenti suggeriti dal GLM possono essere eseguiti con un semplice esame del sangue. Il GLM ritiene che i benefici di una diagnosi corretta e il conseguente inizio di una terapia appropriata siano più importanti del rischio e del danno che tali accertamenti possono arrecare.

**Qualità delle evidenze.** I criteri per la diagnosi di SM prevedono l'esclusione di altre possibili cause dei sintomi. Il GLM è arrivato ad un consenso informale su di un elenco di accertamenti che considera importanti per escludere una diagnosi di SM

**Altre considerazioni.** Il GLM ritiene che alcuni accertamenti ematici routinari debbano essere eseguiti prima di inviare il paziente ad un neurologo. Tuttavia l'esecuzione di tali accertamenti non deve ritardare l'invio

urgente del paziente, se questo è richiesto dalla presenza di importanti sintomi clinici. Gli accertamenti elencati non sono completi, ma sono quelli che sono stati considerati più appropriati per indirizzare il paziente ad uno specialista. A seconda della presenza di sintomi clinici altri approfondimenti potrebbero essere indicati. IL GLM ritiene che un emocromo completo sia necessario, in quanto potrebbe rilevare una importante anemia o segnalare al medico la presenza di carenze vitaminiche, inclusa la Vitamina B12. L'aumento della PCR e/o della VES potrebbero suggerire un alternativo processo infettivo o infiammatorio. responsabile dei sintomi lamentati dal paziente. Il glucosio, il calcio, i test di funzionalità tiroidea possono aiutare ad escludere una neuropatia periferica diabetica, una ipocalcemia, un ipotiroidismo, tutte patologie che possono manifestarsi con disturbi sensitivi simili a quelli che si osservano nella SM. Alternativamente il calcio può essere aumentato in malattie che possono simulare la SM, come la sarcoidosi. Una persona con sintomi che suggeriscono una SM dovrebbe eseguire una RMN con contrasto - l'uso del mezzo di contrasto richiede una valutazione della funzionalità renale e l'aver a disposizione test della funzione renale è utile nel pianificare tale esame. La carenza di vitamina B12 può determinare disturbi neurologici attribuibili ad altre cause fino a quando il dosaggio della stessa non sia stato definito.

Alcune forme di mielite trasversa simili a quelle osservate nella SM possono essere secondarie ad infezioni da HIV; necessario includere sierologia HIV nella lista di esami ematici da eseguirsi.

Accertamenti sierologici per malattie autoimmuni sono stati presi in considerazione ma il GLM non ritiene che debbano essere effettuati in tutti i casi. Sebbene sia ritenuto possibile che condizioni patologiche come una vasculite cerebrale o un lupus eritematoso sistemico possano imitare la SM, si ritiene che tali accertamenti possano esser prescritti dal neurologo specialista in grado di interpretare correttamente il loro risultato, a meno che il medico non specialista non valuti la sintomatologia presente come sospetto fondato di altre malattie come ad esempio le malattie del tessuto connettivo.

1.5. Non porre diagnosi di SM esclusivamente sulla base dei risultati della RM.

*Raccomandazione forte*

1.6. Richiedere un consulto specialistico neurologico per le persone con sospetto di SM.

*Raccomandazione forte*

1.7. Solo lo specialista neurologo dovrebbe porre diagnosi di SM sulla base di criteri aggiornati stabiliti, come i criteri rivisti di McDonald del 2017, dopo avere:

- valutato che gli episodi siano coerenti con un processo infiammatorio
- escluso diagnosi alternative
- stabilito che le lesioni si sono sviluppate in tempi diversi (disseminazione temporale) e si trovano in localizzazioni anatomiche diverse (disseminazione spaziale) per una diagnosi di SM a ricadute e remissione
- riscontrato un deterioramento neurologico progressivo di almeno 6 mesi che segue un periodo di ricadute, con o senza remissione, per una diagnosi di SM secondariamente progressiva
- riscontrato un deterioramento neurologico progressivo in un arco di tempo  $\geq 1$  anno per una diagnosi di SM primariamente progressiva

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Una diagnosi di SM ha importanti conseguenze per i pazienti. Idealmente criteri diagnostici dotati di elevata sensibilità o un test dotato di un'alta sensibilità garantirebbero ai pazienti una precoce e adeguata terapia, che potrebbe ridurre la frequenza delle ricadute e ritardare la progressione della malattia. Criteri diagnostici con elevata specificità potrebbero ridurre il carico emozionale della comunicazione di una diagnosi errata di SM e il rischio di eventuali danni causati da esami, indagini e terapie non adeguate. Una valutazione sulle evidenze relative ai criteri diagnostici nella SM è al di fuori degli scopi di queste Linee Guida. Attualmente non esistono esami e test specifici per la SM, che siano riconosciuti internazionalmente e rivalutati periodicamente ogni 5 anni.

**Profilo rischi-benefici.** Il GLM è del parere che non vi sia alcun rischio nel raccomandare che la diagnosi di SM sia effettuata da uno specialista con adeguata esperienza, e che tale diagnosi si basi su criteri aggiornati.

**Qualità delle evidenze.** Le raccomandazioni sono basate su criteri riconosciuti internazionalmente e sul consenso espresso nel GLM

**Altre considerazioni.** Il GLM è del parere che una rivalutazione completa dei criteri diagnostici è al di là degli scopi di queste Linee Guida. I criteri attuali per la diagnosi di SM sono rivalutati periodicamente ed è

importante che i neurologi usino i criteri più aggiornati. Questi sono i criteri utilizzati nei “Clinical trial” ed è importante che i criteri per la diagnosi siano in linea con i criteri per il trattamento della malattia. L’esperienza del GLM è che un ritardo nella diagnosi può accadere e che talvolta viene fatta una diagnosi di SM sulla base dei reperti evidenziati alla RMN senza che vi sia stata una appropriata valutazione clinica da parte del neurologo. Il GLM è del parere che una diagnosi di SM debba essere effettuata da un neurologo e che pertanto le persone con una sospetta SM debbano essere inviate al neurologo. Il GLM ha discusso se fosse possibile raccomandare in quanto tempo dall’esordio dei sintomi una persona con SM dovrebbe essere visitata da un consulente neurologo ma ha poi espresso il parere che non era possibile produrre una raccomandazione su questo punto considerata la varietà di presentazioni cliniche della malattia. Il GLM ha aggiunto come raccomandazione che il medico non specialista di SM che ha in carico il paziente e che non abbia la possibilità di ottenere una visita specialistica neurologica urgente debba attivarsi per avere consigli adeguati per la gestione clinica del paziente. La diagnosi ha importanti conseguenze sulla occupazione, sui rapporti sociali e in generale su molti altri aspetti della vita di una persona, L’utilizzo dei criteri diagnostici più recenti, i reperti degli esami di laboratorio, i sintomi ed i segni clinici presentati dal paziente richiedono una interpretazione adeguata. I criteri includono la esclusione di diagnosi alternative, un processo che richiede esperienza e competenza. Di rilevanza è anche il possibile uso delle attuali terapie per la SM, ad esempio le terapie immunosoppressive, che possono anche avere importanti effetti collaterali. Il GLM ritiene che è rilevante sottolineare che la diagnosi di SM non si può basare solamente sui reperti RMN ed ha elaborato una raccomandazione specifica per sottolineare questo punto. Il GLM ha rivalutato i criteri di Mc Donalds aggiornati ed ha utilizzato tali criteri per formulare le raccomandazioni. Il GLM non vuole riaffermare e ripetere tali criteri ma vuole sottolineare ed evidenziare quegli aspetti delle raccomandazioni che sono particolarmente utili per i non specialisti e per i pazienti che leggono tali Linee Guida. Il GLM sottolinea ancora l’importanza di utilizzare criteri riconosciuti ed aggiornati per la diagnosi, ed è probabile che gli attuali criteri siano rivisti periodicamente. Sebbene i criteri diagnostici di McDonald permettano una diagnosi senza l’esecuzione di una RMN, il GLM raccomanda che la esecuzione di una RMN sia necessaria al fine di migliorare l’accuratezza diagnostica e ridurre il rischio di errore diagnostico.

La forma primariamente progressiva di SM è una forma più rara di malattia e il GLM ha espresso il timore che potesse non essere riconosciuta. Per tale motivo i criteri che permettono la diagnosi di SM primariamente

progressiva sono stati inclusi nelle raccomandazioni. È di particolare importanza che venga programmato di rivedere nel tempo questi pazienti, in quanto la diagnosi richiede la presenza di una progressione clinica di almeno 1 anno.

1.8. Se si sospetta una SM, ma non sono soddisfatti i criteri diagnostici, programmare una rivalutazione. Discutere i tempi della rivalutazione con la persona e assicurarsi che sappia chi contattare per consigli, in caso di ulteriori sintomi neurologici o di peggioramento della sintomatologia attuale.

*Raccomandazione forte*

1.9. Offrire alle persone con sospetta SM informazioni su gruppi di supporto e associazioni di pazienti.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Una diagnosi accurata è il risultato più importante. Tuttavia in alcuni casi, all'esordio della malattia, una diagnosi precisa può non essere possibile e quindi in questi casi sostenere il paziente riprogrammando una rivalutazione a distanza può essere molto rilevante.

**Profilo rischi-benefici.** IL GLM ritiene che non vi siano particolari problemi od eventuali danni per il paziente a programmare un adeguato follow-up.

**Qualità delle evidenze.** IL GLM ha utilizzato un consenso informale per esprimere queste raccomandazioni.

**Altre considerazioni.** Il GLM è consapevole che diversi pazienti potrebbero non soddisfare appieno i criteri per una diagnosi di SM. Le persone in tale situazione sono talvolta lasciate senza una diagnosi precisa e vengono perse al follow-up. Il GLM riconosce che in alcuni casi non è possibile effettuare una diagnosi ma che in tali situazioni è necessario programmare un follow up e che i tempi delle rivalutazioni vanno concordati con il paziente. I pazienti inoltre devono essere informati su chi contattare nel caso che compaiano ulteriori sintomi o che i sintomi si modifichino. Il medico da contattare potrebbe essere il medico di base o il servizio di neurologia a cui il paziente si era rivolto, a seconda della situazione locale e delle scelte del paziente. Il GLM ritiene anche che le persone con una SM sospetta possano beneficiare da contatti con Associazioni Nazionali che rappresentano gli interessi dei pazienti, da cui possono ottenere ulteriori informazioni.



1.10. Se una persona ha un episodio isolato di neurite ottica confermato da un oculista, richiedere un consulto neurologico per un'ulteriore valutazione.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** La diagnosi di SM ha importanti ricadute per il paziente e quindi è rilevante che la diagnosi sia accurata e aggiornata ai criteri più recenti.

**Profilo rischi-benefici.** Il GLM ritiene che non vi siano problemi o possibili danni per il paziente nella raccomandazione che la diagnosi di SM sia effettuata da specialisti con una adeguata esperienza nel settore.

**Qualità delle evidenze.** Il GLM ha utilizzato un consenso informale per esprimere questa raccomandazione

**Altre considerazioni.** Questa raccomandazione è stata sviluppata dal GLM sulla base della esperienza e della opinione dei suoi componenti e sulla importanza di una diagnosi specialistica di SM. Per la neurite ottica, l'oculista è nella posizione migliore per effettuare una diagnosi ed escludere patologie oculari alternative. Il GLM è consapevole che le persone che eseguono una RMN nell'ambito degli accertamenti che seguono una neurite ottica saranno informati di avere una SM solo sulla base dei dati rilevati alla RMN. Il GLM ritiene che la neurite ottica sia l'esordio più comune di una SM e che debba essere valutata con un altro specialista, organizzando un percorso diagnostico appropriato, includendo una visita neurologica per considerare eventuali ulteriori indagini, analizzare il rischio di conversione ad una SM e programmare un adeguato follow-up.

1.11. La diagnosi di neuromielite ottica/disturbi dello spettro della neuromielite ottica deve essere posta dallo specialista neurologo sulla base di criteri riconosciuti ed aggiornati.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Una diagnosi accurata di SM aiuterà ad una appropriata gestione e terapia del caso.

**Profilo rischi-benefici.** Il GLM ritiene che non vi siano problemi o possibili danni per il paziente nel raccomandare che la diagnosi di SM sia fatta da specialisti con adeguata esperienza.

**Qualità delle evidenze.** Il GLM ha utilizzato un consenso informale per esprimere queste raccomandazioni

**Altre considerazioni.** La Neuromielite ottica è una rara malattia spesso erroneamente diagnosticata come SM. È una malattia mediata da anticorpi che risponde a terapie immunosoppressive. Ha un'alta incidenza di mortalità se non diagnosticata e trattata correttamente. I criteri diagnostici<sup>15</sup> in accordo a Wingerchuk et al (2015) sono differenti a seconda se gli anticorpi anti-acquaporina sono positivi o meno. Le caratteristiche cliniche e para-cliniche principali sono rappresentate da neurite ottica; mielite acuta, con una lesione del midollo spinale alla RMN che interessa più di 3 segmenti vertebrali; sindrome dell'area postrema, con nausea, singhiozzo e vomito incoercibile; sindromi acute del tronco encefalico; sindrome diencefalica; sindrome cerebrale acuta. Sono possibili altri reperti strumentali, di laboratorio<sup>16, 17, 18, 19, 20</sup>e RMN, sia nei casi anti-acquaporina positivi sia nei casi negativi. In caso di negatività agli anticorpi anti-acquaporina, considerare una diagnosi di malattia demielinizzante anti-MOG mediata<sup>21</sup>.

### 3.2. Informazioni e supporto

2.1. Nella comunicazione alla persona con SM tenere sempre conto delle sue preferenze, aspettative e valori, al fine di pervenire ad un processo decisionale condiviso in tutte le scelte diagnostico-terapeutico-assistenziali.

*Raccomandazione debole*

<sup>15</sup> Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.

<sup>16</sup> Ruiz-Gaviria R, Baracaldo I, Castañeda C, Ruiz-Patiño A, Acosta-Hernandez A, Rosselli D. Specificity and sensitivity of aquaporin 4 antibody detection tests in patients with neuromyelitis optica: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(4):345-9.

<sup>17</sup> Lochner P, Leone MA, Coppo L, Nardone R, Zedde ML, Cantello R, Brigo F. B-mode transorbital ultrasonography for the diagnosis of acute optic neuritis. A systematic review. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(1):803-809.

<sup>18</sup> Britze J, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(9):1837-1853.

<sup>19</sup> Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, Martinez-Lapiscina EH, Green AJ, Kardon R, Outteryck O, Paul F, Schippling S, Vermersch P, Villoslada P, Balk LJ; ERN-EYE IMSVISUAL. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16(10):797-812.

<sup>20</sup> Peng A, Qiu X, Zhang L, Zhu X, He S, Lai W, Chen L. Evaluation of the retinal nerve fiber layer in neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017;383:108-113.

<sup>21</sup> Marignier R, Hacoen Y, Cobo-Calvo A, Pröbstel AK, Aktas O, Alexopoulos H, Amato MP, Asgari N, Banwell B, Bennett J, Brilot F, Capobianco M, Chitnis T, Ciccarelli O, Deiva K, De Seze J, Fujihara K, Jacob A, Kim HJ, Kleiter I, Lassmann H, Leite MI, Lington C, Meinl E, Palace J, Paul F, Petzold A, Pittock S, Reindl M, Sato DK, Selmaj K, Siva A, Stankoff B, Tintore M, Traboulsee A, Waters P, Waubant E, Weinshenker B, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol*. 2021;20(9):762-772. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):e6. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022 Jan;21(1):e1.

**Valori relativi dei differenti esiti.** Le persone con SM hanno il diritto di essere informati sulle loro condizioni di salute e sulla loro possibile assistenza

**Profilo rischi-benefici.** Il paziente può trarre solo benefici dal ricevere le informazioni relative ai suoi problemi di salute, in particolare nel condividere con il medico le diverse scelte che si devono affrontare nel corso della malattia. Non esistono possibilità di danno nel coinvolgimento del paziente, e il clinico deve tenere in considerazione le caratteristiche della personalità del paziente

**Qualità delle evidenze.** È stata utilizzata una recente revisione Cochrane<sup>22</sup>.

**Altre considerazioni.** Il GLM ritiene che sia rilevante il coinvolgimento del paziente nelle diverse decisioni. A tal fine il medico deve fornire tutte le informazioni utili al paziente per esprimere le sue preferenze e per arrivare ad una decisione condivisa.

2.2. Lo specialista neurologo dovrebbe assicurarsi che le persone con SM e, con il loro consenso, i loro familiari o caregiver, ricevano informazioni orali e/o scritte al momento della diagnosi. Questo dovrebbe includere (in via non esaustiva) informazioni su:

- che cos'è la SM
- il decorso clinico della malattia (a ricadute/remissioni o progressiva, attiva o non attiva)
- le terapie che modificano il decorso della malattia
- la gestione farmacologica e non farmacologica dei sintomi
- la certificazione di esenzione ticket

Successivamente alla persona dovrebbero essere fornite informazioni su:

- come sono organizzati i gruppi di supporto, servizi locali, servizi sociali e associazioni di pazienti nazionali e come mettersi in contatto con loro;
- aspetti legali, quali la notifica della patologia per il rinnovo della patente e i diritti legali, compresi l'assistenza sociale, i diritti e le agevolazioni sul lavoro.

*Raccomandazione forte*

<sup>22</sup> Köpke S, Solari A, Rahn A, Khan F, Heesen C, Giordano A. Information provision for people with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 14;10(10):CD008757.

2.3. Discutere con la persona con SM e i suoi familiari o caregiver eventuali bisogni di assistenza sociale e, nel caso, richiedere la valutazione dei servizi sociali.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Le persone con SM hanno il diritto di essere informati sulle loro condizioni di salute e sulla loro possibile assistenza<sup>23, 24, 25, 26, 27, 28, 29</sup>.

**Profilo rischi-benefici.** Alcune persone con SM possono non desiderare di essere informate, almeno in alcune circostanze<sup>30,31</sup> ma considerato che comunque il clinico tiene conto delle preferenze del paziente e del contesto clinico, è improbabile che la comunicazione di informazioni relative alla malattia e alle potenziali offerte di sostegno possano arrecare danni al paziente. I benefici clinici che ne possono derivare includono un aumentato senso di controllo sulla propria vita, una maggiore capacità di assumere decisioni adeguate sulla gestione di sé stesso, e una riduzione dell'ansia.

**Qualità delle evidenze.** Tredici studi qualitativi sono stati utilizzati per arrivare ad ottenere delle evidenze<sup>32</sup>,

<sup>23</sup> Miller CM. The lived experience of relapsing multiple sclerosis: a phenomenological study. J Neurosci Nurs. 1997;29(5):294-304.

<sup>24</sup> Courts NF, Newton AN, McNeal LJ. Husbands and wives living with multiple sclerosis. J Neurosci Nurs. 2005;37(1):20-7.

<sup>25</sup> Johnson J. On receiving the diagnosis of multiple sclerosis: managing the transition. Mult Scler. 2003;9(1):82-8.

<sup>26</sup> Malcomson KS, Lowe-Strong AS, Dunwoody L. What can we learn from the personal insights of individuals living and coping with multiple sclerosis? Disabil Rehabil. 2008;30(9):662-74.

<sup>27</sup> Miller CM. The lived experience of relapsing multiple sclerosis: a phenomenological study. J Neurosci Nurs. 1997;29(5):294-304.

<sup>28</sup> Solari A, Acquarone N, Pucci E, Martinelli V, Marrosu MG, Trojano M, Borreani C, Messmer Uccelli M. Communicating the diagnosis of multiple sclerosis - a qualitative study. Mult Scler. 2007;13(6):763-9.

<sup>29</sup> Thorne S, Con A, McGuinness L, McPherson G, Harris SR. Health care communication issues in multiple sclerosis: an interpretive description. Qual Health Res. 2004;14(1):5-22.

<sup>30</sup> Baker LM. Sense making in multiple sclerosis: the information needs of people during an acute exacerbation. Qual Health Res. 1998;8(1):106-20.

<sup>31</sup> Matuska KM, Erickson B. Lifestyle balance: How it is described and experienced by women with multiple sclerosis. Journal of Occupational Science. 2008; 15(1):20-26.

<sup>32</sup> Andreassen S, Wyller TB. Patients' experiences with self-referral to in-patient rehabilitation: A qualitative interview study. Disability and Rehabilitation. 2005; 27(21):1307-1313

33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44. La qualità degli studi è stata valutata indipendentemente da 2 ricercatori, che erano d'accordo che tutti gli studi si sono dimostrati di qualità accettabile e tali da potere essere inclusi nelle presenti Linee Guida. Tutti gli studi presentavano limitazioni minori, come ad esempio l'utilizzo di una sola metodica nella raccolta dati o una descrizione non chiara delle strategie di analisi, ma tutti avevano adeguate evidenze in termini di popolazione esaminata e di esiti.

**Altre considerazioni.** Le evidenze esaminate in queste Linee Guida suggeriscono che le informazioni devono essere fornite con le seguenti modalità:

a) devono essere date da una persona che possieda adeguate conoscenze per potere fornire informazioni corrette e rispondere in maniera soddisfacente alle domande poste<sup>45, 46, 47, 48</sup>;

---

<sup>33</sup> Baker LM. Sense making in multiple sclerosis: The information needs of people during an acute exacerbation. *Qualitative Health Research*. 1998; 8(1):106-120

<sup>34</sup> Bowen C, MacLehose A, Beaumont J. Advanced multiple sclerosis and the psychosocial impact on families. *Psychology & Health*. 2011; 26(1):113-127

<sup>35</sup> Courts NF, Newton AN, McNeal LJ. Husbands and wives living with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2005; 37(1):20-27.

<sup>36</sup> Johnson J. On receiving the diagnosis of multiple sclerosis: managing the transition. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(1):82-8.

<sup>37</sup> Koopman W. Needs assessment of persons with multiple sclerosis and significant others: using the literature review and focus groups for preliminary survey questionnaire development. *Axon*. 2003; 24(4):10-15.

<sup>38</sup> Malcomson KS, Lowe-Strong AS, Dunwoody L. What can we learn from the personal insights of individuals living and coping with Multiple Sclerosis? *Disability and Rehabilitation*. 2008; 30(9):662-674.

<sup>39</sup> Matuska KM, Erickson B. Lifestyle balance: How it is described and experienced by women with multiple sclerosis. *Journal of Occupational Science*. 2008; 15(1):20-26.

<sup>40</sup> McKeown LP, Porter-Armstrong AP, Baxter GD. Caregivers of people with multiple sclerosis: experiences of support. *Multiple Sclerosis*. 2004; 10(2):219-230.

<sup>41</sup> Miller CM. The lived experience of relapsing multiple sclerosis: a phenomenological study. *Journal of Neuroscience Nursing*. 1997; 29(5):294-30.

<sup>42</sup> Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(2):CD001330.

<sup>43</sup> Thorne S, Con A, McGuinness L, McPherson G, Harris SR. Health care communication issues in multiple sclerosis: an interpretive description. *Qualitative Health Research*. 2004; 14(1):5-22.

<sup>44</sup> Wollin JA, Yates PM, Kristjanson LJ. Supportive and palliative care needs identified by multiple sclerosis patients and their families. *International Journal of Palliative Nursing*. 2006; 12(1):20-26.

<sup>45</sup> Johnson J. On receiving the diagnosis of multiple sclerosis: managing the transition. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(1):82-88

<sup>46</sup> Miller CM. The lived experience of relapsing multiple sclerosis: a phenomenological study. *Journal of Neuroscience Nursing*. 1997; 29(5):294-304.

<sup>47</sup> Thorne S, Con A, McGuinness L, McPherson G, Harris SR. Health care communication issues in multiple sclerosis: an interpretive description. *Qualitative Health Research*. 2004; 14(1):5-22.

<sup>48</sup> Solani A, Aquarone N, Pucci E, Martinelli V, Marrosu MG, Trojano M et al. Communicating the diagnosis of a multiple sclerosis - A qualitative study. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(6):763-769.

b) devono essere adattate alle caratteristiche personali di chi riceve le informazioni<sup>49, 50, 51, 52, 53</sup>;

c) comunicate con un linguaggio semplice, onesto e diretto<sup>54, 55, 56, 57, 58, 59</sup> adeguato alle capacità di comprensione del paziente. IL GLM ha ritenuto che vi siano un numero di informazioni che probabilmente sono richieste dal paziente al momento della diagnosi. Queste includono informazioni sulla malattia<sup>60, 61, 62, 63</sup> e sulla sua terapia<sup>64, 65, 66</sup>. Vi possono essere anche domande che interessano aspetti legali come la possibilità di guidare un'autovettura e i rapporti con le assicurazioni di autoveicoli. Le persone possono giovare anche di ricevere informazioni sulle Associazioni di pazienti o su Associazioni benefiche<sup>67</sup>. Può essere utile in alcune circostanze fare riferimento a bisogni di assistenza sociale e indirizzare il paziente ai servizi sociali, se

---

<sup>49</sup> Andreassen S, Wyller TB. Patients' experiences with self-referral to in-patient rehabilitation: A qualitative interview study. *Disability and Rehabilitation*. 2005; 27(21):1307-1313.

<sup>50</sup> Baker LM. Sense making in multiple sclerosis: The information needs of people during an acute exacerbation. *Qualitative Health Research*. 1998; 8(1):106-120.

<sup>51</sup> Malcomson KS, Lowe-Strong AS, Dunwoody L. What can we learn from the personal insights of individuals living and coping with Multiple Sclerosis? *Disability and Rehabilitation*. 2008; 30(9):662-674.

<sup>52</sup> Solani A, Aquarone N, Pucci E, Martinelli V, Marrosu MG, Trojano M et al. Communicating the diagnosis of a multiple sclerosis - A qualitative study. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(6):763-769.

<sup>53</sup> Thorne S, Con A, McGuinness L, McPherson G, Harris SR. Health care communication issues in multiple sclerosis: an interpretive description. *Qualitative Health Research*. 2004; 14(1):5-22.

<sup>54</sup> Solani A, Aquarone N, Pucci E, Martinelli V, Marrosu MG, Trojano M et al. Communicating the diagnosis of a multiple sclerosis - A qualitative study. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(6):763-769.

<sup>55</sup> Bowen C, MacLehose A, Beaumont J. Advanced multiple sclerosis and the psychosocial impact on families. *Psychology & Health*. 2011; 26(1):113-127.

<sup>56</sup> Malcomson KS, Lowe-Strong AS, Dunwoody L. What can we learn from the personal insights of individuals living and coping with Multiple Sclerosis? *Disability and Rehabilitation*. 2008; 30(9):662-674.

<sup>57</sup> Miller CM. The lived experience of relapsing multiple sclerosis: a phenomenological study. *Journal of Neuroscience Nursing*. 1997; 29(5):294-304.

<sup>58</sup> Solani A, Aquarone N, Pucci E, Martinelli V, Marrosu MG, Trojano M et al. Communicating the diagnosis of a multiple sclerosis - A qualitative study. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(6):763-769.

<sup>59</sup> Thorne S, Con A, McGuinness L, McPherson G, Harris SR. Health care communication issues in multiple sclerosis: an interpretive description. *Qualitative Health Research*. 2004; 14(1):5-22.

<sup>60</sup> Andreassen S, Wyller TB. Patients' experiences with self-referral to in-patient rehabilitation: A qualitative interview study. *Disability and Rehabilitation*. 2005; 27(21):1307-1313.

<sup>61</sup> Courts NF, Newton AN, McNeal LJ. Husbands and wives living with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2005; 37(1):20-27.

<sup>62</sup> Johnson J. On receiving the diagnosis of multiple sclerosis: managing the transition. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(1):82-88.

<sup>63</sup> Malcomson KS, Lowe-Strong AS, Dunwoody L. What can we learn from the personal insights of individuals living and coping with Multiple Sclerosis? *Disability and Rehabilitation*. 2008; 30(9):662-674.

<sup>64</sup> Baker LM. Sense making in multiple sclerosis: The information needs of people during an acute exacerbation. *Qualitative Health Research*. 1998; 8(1):106-120.

<sup>65</sup> Malcomson KS, Lowe-Strong AS, Dunwoody L. What can we learn from the personal insights of individuals living and coping with Multiple Sclerosis? *Disability and Rehabilitation*. 2008; 30(9):662-674.

<sup>66</sup> Courts NF, Newton AN, McNeal LJ. Husbands and wives living with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2005; 37(1):20-27.

<sup>67</sup> Bowen C, MacLehose A, Beaumont J. Advanced multiple sclerosis and the psychosocial impact on families. *Psychology & Health*. 2011; 26(1):113-127.

necessario.

2.4. Richiedere un consulto per la persona con SM presso un centro SM o uno specialista neurologo esperto in SM entro 6 settimane dalla diagnosi.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Un adeguato follow-up dopo la diagnosi è importante

**Profilo rischi-benefici.** Il GLM ha ritenuto che non vi sia nessuna possibilità di danno nell'offrire un adeguato follow-up.

**Qualità delle evidenze.** Tredici studi qualitativi sono stati utilizzati per arrivare ad ottenere delle evidenze<sup>68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80</sup>. La qualità degli studi è stata valutata indipendentemente da 2 ricercatori, che erano d'accordo che tutti gli studi erano di qualità accettabile per essere inclusi nelle presenti Linee Guida. Tutti avevano limitazioni minori, come ad esempio l'utilizzo di una sola metodica nella raccolta dati o una descrizione non chiara delle strategie di analisi, ma tutti avevano adeguate evidenze in termini di popolazione

<sup>68</sup> Andreassen S, Wyller TB. Patients' experiences with self-referral to in-patient rehabilitation: A qualitative interview study. *Disability and Rehabilitation*. 2005; 27(21):1307-1313.

<sup>69</sup> Baker LM. Sense making in multiple sclerosis: The information needs of people during an acute exacerbation. *Qualitative Health Research*. 1998; 8(1):106-120.

<sup>70</sup> Bowen C, MacLehose A, Beaumont J. Advanced multiple sclerosis and the psychosocial impact on families. *Psychology & Health*. 2011; 26(1):113-127.

<sup>71</sup> Courts NF, Newton AN, McNeal LJ. Husbands and wives living with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2005; 37(1):20-27.

<sup>72</sup> Johnson J. On receiving the diagnosis of multiple sclerosis: managing the transition. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(1):82-8.

<sup>73</sup> Koopman W. Needs assessment of persons with multiple sclerosis and significant others: using the literature review and focus groups for preliminary survey questionnaire development. *Axon*. 2003; 24(4):10-15.

<sup>74</sup> Malcomson KS, Lowe-Strong AS, Dunwoody L. What can we learn from the personal insights of individuals living and coping with Multiple Sclerosis? *Disability and Rehabilitation*. 2008; 30(9):662-674.

<sup>75</sup> Matuska KM, Erickson B. Lifestyle balance: How it is described and experienced by women with multiple sclerosis. *Journal of Occupational Science*. 2008; 15(1):20-26.

<sup>76</sup> McKeown LP, Porter-Armstrong AP, Baxter GD. Caregivers of people with multiple sclerosis: experiences of support. *Multiple Sclerosis*. 2004; 10(2):219-230.

<sup>77</sup> Miller CM. The lived experience of relapsing multiple sclerosis: a phenomenological study. *Journal of Neuroscience Nursing*. 1997; 29(5):294-30.

<sup>78</sup> Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(2):CD001330.

<sup>79</sup> Thorne S, Con A, McGuinness L, McPherson G, Harris SR. Health care communication issues in multiple sclerosis: an interpretive description. *Qualitative Health Research*. 2004; 14(1):5-22.

<sup>80</sup> Wollin JA, Yates PM, Kristjanson LJ. Supportive and palliative care needs identified by multiple sclerosis patients and their families. *International Journal of Palliative Nursing*. 2006; 12(1):20-26.

esaminata e di descrizione dei risultati.

**Altre considerazioni.** IL GLM ritiene che le persone neo-diagnosticate con una SM necessitino di un appuntamento clinico di follow-up. L'intervallo di tempo può variare in relazione alle esigenze - le persone possono avere necessità di un appuntamento clinico di follow-up per una successiva valutazione clinica, o perché hanno in programma di iniziare una terapia modificante il decorso della malattia, o perché devono iniziare una fisioterapia o altri tipi di trattamento. IL GLM ha ritenuto che il neurologo responsabile della diagnosi del paziente debba assicurare, dopo la fase diagnostica, una formale visita di follow-up ed ha valutato, sulla base della opinione degli esperti e dell'esperienza, che 6 settimane siano un ragionevole periodo. Alcuni pazienti possono avere la necessità di essere visitati più precocemente ma l'esperienza del GLM è che i pazienti in genere abbiano bisogno di tempo per arrivare ad accettare la diagnosi. IL GLM ritiene che la visita di follow-up può essere con un neurologo o un altro professionista della salute come una infermiera dedicata alla SM, a seconda della organizzazione locale dell'attività assistenziale.

2.5. Rivedere periodicamente la necessità di informazioni, supporto e assistenza sociale. Continuare ad offrire informazioni e supporto alle persone con SM e ai loro familiari o caregiver, anche in caso di precedenti rifiuti in tal senso.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** L'obiettivo considerato in questa raccomandazione riguarda le informazioni richieste dalle persone con SM e da coloro che sono a loro vicino. È considerato un punto di grande importanza.

**Profilo rischi-benefici.** Alcune persone con SM possono, in certi periodi, non desiderare di ricevere informazioni<sup>81, 82</sup> ma, considerato che il clinico tiene in considerazione le volontà del paziente e le circostanze, è improbabile che vi siano reali pericoli di danno nell'offrire al paziente informazioni e sostegno. I benefici che si ottengono possono includere un maggior controllo della situazione, una maggiore capacità di prendere

<sup>81</sup> Baker LM. Sense making in multiple sclerosis: The information needs of people during an acute exacerbation. Qualitative Health Research. 1998; 8(1):106-120.

<sup>82</sup> Matuska KM, Erickson B. Lifestyle balance: How it is described and experienced by women with multiple sclerosis. Journal of Occupational Science. 2008; 15(1):20-26.



decisioni appropriate e una riduzione dell'ansia.

**Qualità delle evidenze.** Tredici studi qualitativi sono stati utilizzati per arrivare ad ottenere delle evidenze<sup>83</sup>,

84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95. La qualità degli studi è stata valutata indipendentemente da 2 ricercatori, che erano d'accordo che tutti gli studi erano di qualità accettabile per essere inclusi nelle presenti Linee Guida. Tutti avevano limitazioni minori, come ad esempio l'utilizzo di una sola metodica nella raccolta dati o una descrizione non chiara delle strategie di analisi, ma tutti avevano adeguate evidenze in termini di popolazione esaminata e di descrizione dei risultati

**Altre considerazioni.** Il GLM ha utilizzato la revisione delle evidenze che risultavano dagli articoli selezionati e la sua esperienza per fare questa raccomandazione. La revisione ha evidenziato che le persone con SM e chi si occupa di loro possano inizialmente rifiutare di ricevere informazioni e sostegno. Le persone modificano nel tempo il loro bisogno di informazioni e il loro desiderio di conoscenza. Quindi il GLM ha ritenuto che sia importante che i professionisti sanitari che si occupano del paziente controllino regolarmente i bisogni di informazione e di sostegno dei pazienti stessi e dei loro cari. È probabile che tali bisogni cambino nel tempo<sup>96</sup>.

---

<sup>83</sup> Andreassen S, Wyller TB. Patients' experiences with self-referral to in-patient rehabilitation: A qualitative interview study. *Disability and Rehabilitation*. 2005; 27(21):1307-1313.

<sup>84</sup> Baker LM. Sense making in multiple sclerosis: The information needs of people during an acute exacerbation. *Qualitative Health Research*. 1998; 8(1):106-120.

<sup>85</sup> Bowen C, MacLehose A, Beaumont J. Advanced multiple sclerosis and the psychosocial impact on families. *Psychology & Health*. 2011; 26(1):113-127.

<sup>86</sup> Courts NF, Newton AN, McNeal LJ. Husbands and wives living with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2005; 37(1):20-27.

<sup>87</sup> Johnson J. On receiving the diagnosis of multiple sclerosis: managing the transition. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(1):82-8.

<sup>88</sup> Koopman W. Needs assessment of persons with multiple sclerosis and significant others: using the literature review and focus groups for preliminary survey questionnaire development. *Axon*. 2003; 24(4):10-15.

<sup>89</sup> Malcomson KS, Lowe-Strong AS, Dunwoody L. What can we learn from the personal insights of individuals living and coping with Multiple Sclerosis? *Disability and Rehabilitation*. 2008; 30(9):662-674.

<sup>90</sup> Matuska KM, Erickson B. Lifestyle balance: How it is described and experienced by women with multiple sclerosis. *Journal of Occupational Science*. 2008; 15(1):20-26.

<sup>91</sup> McKeown LP, Porter-Armstrong AP, Baxter GD. Caregivers of people with multiple sclerosis: experiences of support. *Multiple Sclerosis*. 2004; 10(2):219-230.

<sup>92</sup> Miller CM. The lived experience of relapsing multiple sclerosis: a phenomenological study. *Journal of Neuroscience Nursing*. 1997; 29(5):294-30.

<sup>93</sup> Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(2):CD001330.

<sup>94</sup> Thorne S, Con A, McGuinness L, McPherson G, Harris SR. Health care communication issues in multiple sclerosis: an interpretive description. *Qualitative Health Research*. 2004; 14(1):5-22.

<sup>95</sup> Wollin JA, Yates PM, Kristjanson LJ. Supportive and palliative care needs identified by multiple sclerosis patients and their families. *International Journal of Palliative Nursing*. 2006; 12(1):20-26.

<sup>96</sup> Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.

Le necessità di sostegno possono includere un supporto professionale per continuare i propri progetti di istruzione o di lavoro, un accesso all'utilizzo di strumentazioni o modifiche per la gestione del proprio patrimonio e sostegno per continuare ad avere un ruolo e degli obiettivi anche se dipendenti dai famigliari.

2.6. Assicurarsi che le persone con SM e i loro familiari o caregiver ricevano adeguate informazioni su come contattare un centro SM o specialista neurologo esperto in SM in caso di rilevanti cambiamenti della sintomatologia.

*Raccomandazione forte*

2.7. Spiegare alle persone con SM che le possibili cause di cambiamento dei sintomi comprendono:

- una comorbidità (es. infezione)
- una ulteriore ricaduta
- un cambiamento di stato della malattia (es. progressione)
- possibili effetti avversi del trattamento

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** L'obiettivo considerato in questa raccomandazione riguarda le informazioni richiesta dalle persone con SM e da coloro che sono a loro vicino<sup>97, 98</sup>. È considerato un punto di grande importanza.

**Profilo rischi-benefici.** Informazioni riguardo a come interpretare i propri sintomi è considerato un vantaggio privo di possibili danni.

<sup>97</sup> Courts NF, Newton AN, McNeal LJ. Husbands and wives living with multiple sclerosis. Journal of Neuroscience Nursing. 2005; 37(1):20-27.

<sup>98</sup> Wollin JA, Yates PM, Kristjanson LJ. Supportive and palliative care needs identified by multiple sclerosis patients and their families. International Journal of Palliative Nursing. 2006; 12(1):20-26.

**Qualità delle evidenze.** Tredici studi qualitativi m<sup>99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111</sup> sono stati utilizzati per arrivare ad ottenere delle evidenze. La qualità degli studi è stata valutata indipendentemente da 2 ricercatori, che erano d'accordo che tutti gli studi erano di qualità accettabile per essere inclusi nelle presenti Linee Guida. Tutti avevano limitazioni minori, come ad esempio l'utilizzo di una sola metodica nella raccolta dati o una descrizione non chiara delle strategie di analisi, ma tutti avevano adeguate evidenze in termini di popolazione esaminata e di descrizione dei risultati.

**Altre considerazioni.** GLM ha utilizzato le evidenze che risultavano dagli articoli selezionati e la sua esperienza per fare questa raccomandazione. La sua esperienza è che le persone possono presentare delle fluttuazioni relativamente alle loro condizioni cliniche come ad esempio in concomitanza con infezioni, ed in particolare infezioni urinarie. Tali informazioni aiutano le persone con SM a interpretare i propri sintomi ed a gestirli al meglio. Le persone devono essere consapevoli di quando devono richiedere aiuto al medico. Talvolta i sintomi lamentati sono in relazione ai farmaci assunti e in particolare ai loro effetti collaterali e in tale situazione è necessario confrontarsi con il proprio medico curante, con il neurologo di riferimento o con l'infermiera dedicata alla SM del Centro di riferimento.

---

<sup>99</sup> Andreassen S, Wyller TB. Patients' experiences with self-referral to in-patient rehabilitation: A qualitative interview study. *Disability and Rehabilitation*. 2005; 27(21):1307-1313.

<sup>100</sup> Baker LM. Sense making in multiple sclerosis: The information needs of people during an acute exacerbation. *Qualitative Health Research*. 1998; 8(1):106-120.

<sup>101</sup> Bowen C, MacLehose A, Beaumont J. Advanced multiple sclerosis and the psychosocial impact on families. *Psychology & Health*. 2011; 26(1):113-127.

<sup>102</sup> Courts NF, Newton AN, McNeal LJ. Husbands and wives living with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2005; 37(1):20-27.

<sup>103</sup> Johnson J. On receiving the diagnosis of multiple sclerosis: managing the transition. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(1):82-8.

<sup>104</sup> Koopman W. Needs assessment of persons with multiple sclerosis and significant others: using the literature review and focus groups for preliminary survey questionnaire development. *Axon*. 2003; 24(4):10-15.

<sup>105</sup> Malcomson KS, Lowe-Strong AS, Dunwoody L. What can we learn from the personal insights of individuals living and coping with Multiple Sclerosis? *Disability and Rehabilitation*. 2008; 30(9):662-674.

<sup>106</sup> Matuska KM, Erickson B. Lifestyle balance: How it is described and experienced by women with multiple sclerosis. *Journal of Occupational Science*. 2008; 15(1):20-26.

<sup>107</sup> McKeown LP, Porter-Armstrong AP, Baxter GD. Caregivers of people with multiple sclerosis: experiences of support. *Multiple Sclerosis*. 2004; 10(2):219-230.

<sup>108</sup> Miller CM. The lived experience of relapsing multiple sclerosis: a phenomenological study. *Journal of Neuroscience Nursing*. 1997; 29(5):294-30.

<sup>109</sup> Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(2):CD001330.

<sup>110</sup> Thorne S, Con A, McGuinness L, McPherson G, Harris SR. Health care communication issues in multiple sclerosis: an interpretive description. *Qualitative Health Research*. 2004; 14(1):5-22.

<sup>111</sup> Wollin JA, Yates PM, Kristjanson LJ. Supportive and palliative care needs identified by multiple sclerosis patients and their families. *International Journal of Palliative Nursing*. 2006; 12(1):20-26.

2.8. Considerare di comunicare alle persone con SM e ai loro familiari o caregiver l'eventualità che la malattia determini problemi di tipo cognitivo.

*Raccomandazione debole*

2.9. Quando appropriato, spiegare alle persone con SM (e ai loro familiari o caregiver, se richiesto) la possibilità di esprimere le disposizioni anticipate di trattamento e, soprattutto, una pianificazione condivisa delle cure, inclusa la nomina di un fiduciario e la designazione di un eventuale amministratore di sostegno.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Le persone con SM hanno il diritto di avere informazioni relative alle proprie condizioni di salute e all'impatto di queste sulla loro vita.

**Profilo rischi-benefici.** Alcune persone con SM possono, in certi periodi, non desiderare di ricevere informazioni<sup>112,113</sup>, ma, considerato che il clinico tiene in considerazione le volontà del paziente e le circostanze, è improbabile che vi siano reali pericoli di danno nell'offrire al paziente informazioni e sostegno. Sebbene non vi sia alcuna evidenza relativa alla pianificazione della terapia nelle fasi avanzate della malattia/ o della assistenza nelle fasi finali della malattia il GLM ha ritenuto che fosse un'area importante dove fare una raccomandazione. I benefici attesi possono includere un maggior controllo della situazione, una maggiore capacità di prendere decisioni appropriate e una riduzione dell'ansia.

**Qualità delle evidenze.** Quattordici studi di qualità sono stati utilizzati per arrivare ad ottenere delle

<sup>112</sup> Baker LM. Sense making in multiple sclerosis: The information needs of people during an acute exacerbation. Qualitative Health Research. 1998; 8(1):106-120.

<sup>113</sup> Matuska KM, Erickson B. Lifestyle balance: How it is described and experienced by women with multiple sclerosis. Journal of Occupational Science. 2008; 15(1):20-26.

evidenze<sup>114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127</sup>. La qualità degli studi è stata valutata indipendentemente da 2 ricercatori, che erano d'accordo che tutti gli studi erano di qualità accettabile per essere inclusi nelle presenti Linee Guida. Tutti avevano limitazioni minori, come ad esempio l'utilizzo di una sola metodica nella raccolta dati o una descrizione non chiara delle strategie di analisi, ma tutti avevano adeguate evidenze in termini di popolazione esaminata e di descrizione dei risultati

**Altre considerazioni.** Questa raccomandazione deriva dall'esperienza del GLM. Il GLM ha considerato che le persone con SM possono sviluppare problemi cognitivi e questo problema raramente è discusso. È più probabile che possano comparire problematiche cognitive<sup>128</sup> importanti tardivamente nel decorso della malattia ed è necessario avere sensibilità nel discutere questo aspetto con le persone con SM e con chi sta loro vicino. Il GLM non ritiene che questo punto vada discusso al momento della diagnosi ma considera che tale problema potrebbe essere rilevante e pertanto i pazienti devono esserne consapevoli. Avere queste informazioni in anticipo può permettere alle persone con SM di prendere iniziative relative alla assistenza nelle fasi avanzate

---

<sup>114</sup> Andreassen S, Wyller TB. Patients' experiences with self-referral to in-patient rehabilitation: A qualitative interview study. *Disability and Rehabilitation*. 2005; 27(21):1307-1313.

<sup>115</sup> Baker LM. Sense making in multiple sclerosis: The information needs of people during an acute exacerbation. *Qualitative Health Research*. 1998; 8(1):106-120.

<sup>116</sup> Bowen C, MacLehose A, Beaumont J. Advanced multiple sclerosis and the psychosocial impact on families. *Psychology & Health*. 2011; 26(1):113-127.

<sup>117</sup> Courts NF, Newton AN, McNeal LJ. Husbands and wives living with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2005; 37(1):20-27.

<sup>118</sup> Johnson J. On receiving the diagnosis of multiple sclerosis: managing the transition. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(1):82-8.

<sup>119</sup> Koopman W. Needs assessment of persons with multiple sclerosis and significant others: using the literature review and focus groups for preliminary survey questionnaire development. *Axon*. 2003; 24(4):10-15.

<sup>120</sup> Malcomson KS, Lowe-Strong AS, Dunwoody L. What can we learn from the personal insights of individuals living and coping with Multiple Sclerosis? *Disability and Rehabilitation*. 2008; 30(9):662-674.

<sup>121</sup> Matuska KM, Erickson B. Lifestyle balance: How it is described and experienced by women with multiple sclerosis. *Journal of Occupational Science*. 2008; 15(1):20-26.

<sup>122</sup> McKeown LP, Porter-Armstrong AP, Baxter GD. Caregivers of people with multiple sclerosis: experiences of support. *Multiple Sclerosis*. 2004; 10(2):219-230.

<sup>123</sup> Miller CM. The lived experience of relapsing multiple sclerosis: a phenomenological study. *Journal of Neuroscience Nursing*. 1997; 29(5):294-30.

<sup>124</sup> Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(2):CD001330.

<sup>125</sup> Thorne S, Con A, McGuinness L, McPherson G, Harris SR. Health care communication issues in multiple sclerosis: an interpretive description. *Qualitative Health Research*. 2004; 14(1):5-22.

<sup>126</sup> Wollin JA, Yates PM, Kristjanson LJ. Supportive and palliative care needs identified by multiple sclerosis patients and their families. *International Journal of Palliative Nursing*. 2006; 12(1):20-26.

<sup>127</sup> Amato MP, Prestipino E, Bellinva A. Identifying risk factors for cognitive issues in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2019 Apr;19(4):333-347.

<sup>128</sup> Bowen C, MacLehose A, Beaumont J. Advanced multiple sclerosis and the psychosocial impact on families. *Psychology & Health*. 2011; 26(1):113-127.

di malattia e di identificare dei rappresentanti legali quando loro sono in condizioni di salute sufficientemente buone per farlo.

### **3.3. Coordinamento dell'assistenza**

3.1. Garantire alla persona con SM un'assistenza multidisciplinare, coinvolgendo i professionisti in grado di soddisfare al meglio le sue necessità e che abbiano le adeguate competenze per gestire la SM:

- neurologi, compresi i neurologi territoriali
- fisiatristi/neuroriabilitatori
- neuroradiologi
- infermieri
- fisioterapisti
- logopedisti
- dietisti
- psicologi
- terapisti occupazionali
- medici di medicina generale
- eventuali altri specialisti in relazione a specifici sintomi/segni: urologo, infettivologo, cardiologo, oftalmologo, otorinolaringoiatra, endocrinologo, ginecologo, dermatologo, pneumologo, dietologo, igienista, etc.

*Raccomandazione forte*

3.2. Offrire alla persona con SM o al suo caregiver un punto di contatto appropriato in grado di coordinare la sua assistenza e aiutarlo nell'accesso ai servizi, anche nei casi con grave disabilità che necessitano di assistenza domiciliare.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Il coordinamento dell'assistenza non è una organizzazione di lavoro fine a sé stessa ma è una modalità di miglioramento dell'assistenza per il paziente. Dovrebbe consistere in un approccio integrato e multidisciplinare piuttosto che in un insieme di professionisti che lavorano in parallelo. Il GLM riconosce che il coordinamento dell'assistenza è una modalità di lavoro difficile da misurare. Non esistono misure oggettive di esito che direttamente valutino il coordinamento dell'assistenza. Il GLM tuttavia ha ritenuto che le risposte soggettive dei clinici e dei pazienti relative alla qualità del coordinamento dell'assistenza siano di grande importanza. Il GLM ha anche osservato che le misure della qualità di vita siano molto rilevanti in quest'area, ma potrebbero essere non sufficientemente sensibili per valutare le modifiche nel coordinamento dell'assistenza. La maggior parte degli studi quantitativi hanno misurato esiti generici come il benessere dei pazienti o le ammissioni in Ospedale- queste potrebbero solo riflettere modifiche nella assistenza dei pazienti piuttosto che modifiche nel coordinamento dell'assistenza. Tali studi sono stati ridimensionati a studi di rilevanza indiretta e sono stati valutati e interpretati con prudenza. Il GLM ha rilevato che molti di questi studi, inclusi quelli che si sono occupati degli aspetti economici, non hanno affrontato i benefici ottenuti tramite l'assistenza multidisciplinare o un infermiere dedicato alla SM, per esempio nell'ottenimento di un accesso più rapido ai Centri Assistenziali SM o di un miglioramento della continuità assistenziale. Uno studio ha riportato un aumento degli accessi di Day Hospital ai Centri SM quando i pazienti venivano gestiti da un infermiere dedicato<sup>129</sup>. Altri studi, e in particolare una ricerca qualitativa, hanno evidenziato che i pazienti hanno valutato a) la comunicazione fra i membri dello staff coinvolti nell'assistenza; b) la possibilità di accedere a specialisti esperti<sup>130</sup>; c) i tempi per essere visitati da uno specialista, per una valutazione della assistenza e della terapia.

**Profilo rischi-benefici.** Nessun danno è stato evidenziato relativamente alla offerta di un gruppo multidisciplinare o di un infermiere dedicato alla SM. È stato riconosciuto che l'avere a disposizione un team multidisciplinare può essere solo di aiuto e beneficio<sup>131</sup> e che il tema di maggiore rilevanza è relativo ai rapporti fra costi e benefici.

---

<sup>129</sup> Wilson R. The Multiple Sclerosis Partnership Programme. *International MS Journal*. 1998; 5(1):30-34.

<sup>130</sup> Jansen DEMC, Krol B, Groothoff JW, Post D. Evaluation of a transmural care model for multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2006; 38(5):384-389.

<sup>131</sup> Methley AM, Chew-Graham C, Campbell S, Cheraghi-Sohi S: Experiences of UK health-care services for people with Multiple Sclerosis: a systematic narrative review. *Health expectations: an international journal of public participation in health care and health policy* 2015, 18(6):1844-1855

**Qualità delle evidenze.** Il GLM ha incluso differenti tipi di studio - indagini su campioni di pazienti, studi qualitativi, trial non randomizzati - così come trial randomizzati e controllati, poiché nella esperienza dei componenti del GLM vi è la consapevolezza di una scarsa attività di ricerca sul coordinamento della assistenza in paragone ad altre problematiche assistenziali della malattia. Nonostante ciò solo 9 studi sono stati identificati, 8 quantitativi e uno qualitativo<sup>132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140</sup>. Alcuni studi sono stati condotti in Europa dove la organizzazione e la struttura del team assistenziale è differente. Anche il ruolo dell'infermiere specialista in SM e il team multidisciplinare si sono modificati nell'ultimo decennio. Pertanto le evidenze che risultano da studi più vecchi potrebbero essere meno rilevanti. Il maggior inconveniente è legato al tipo di studi. La maggior parte non sono randomizzati, controllati o in cieco. Come conseguenza in tali studi vi sono alcuni errori intrinseci al disegno dello studio ed elementi confondenti. Gli studi hanno anche prestato attenzione agli interventi indiretti e ai loro esiti. L'unico studio che si è occupato dell'auto-gestione della SM<sup>141</sup>, studio effettuato in un Centro negli USA, ha prestato attenzione alla gestione e al monitoraggio da parte degli stessi pazienti utilizzando tecniche on-line come modalità di intervento. Tuttavia i gruppi partecipanti allo studio stavano già utilizzando un sistema di comunicazione con gli operatori sanitari tramite internet, che non è un metodo di utilizzo usuale nella UK. Il gruppo sottoposto all'intervento in studio peraltro ha riportato una peggiore qualità di vita o nessuna differenza negli esiti rispetto al gruppo di controllo. Le evidenze economiche della assistenza multidisciplinare a domicilio sono state considerate come parzialmente applicabili

---

<sup>132</sup>Forbes A, While A, Mathes L, Griffiths P. Evaluation of a MS specialist nurse programme. *International Journal of Nursing Studies*. 2006; 43(8):985-1000

<sup>133</sup> Johnson JGL and Smith P. Evaluation of MS Specialist Nurses: a review and development of the role: Part 1 - report of the National Survey of Multiple Sclerosis (MS) Specialist Nurses in the United Kingdom. London. South Bank University/MS Research Trust, 2001. Disponibile a: <http://www.mstrust.org.uk/downloads/part1.pdf>. Ultimo accesso: 14 giugno 2022.

<sup>134</sup> Kirker SGB, Young E, Warlow CP. An evaluation of a multiple sclerosis liaison nurse. *Clinical Rehabilitation*. 1995; 9(3):219-226.

<sup>135</sup> Warner R, Thomas D, Martin R. Improving service delivery for relapse management in multiple sclerosis. *British Journal of Nursing*. 2005; 14(14):746-753.

<sup>136</sup> Wilson R. The Multiple Sclerosis Partnership Programme. *International MS Journal*. 1998; 5(1):30-34.

<sup>137</sup> Jansen DEMC, Krol B, Groothoff JW, Post D. Evaluation of a transmural care model for multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2006; 38(5):384-389.

<sup>138</sup> Pozzilli C, Brunetti M, Amicosante AM, Gasperini C, Ristori G, Palmisano L et al. Home based management in multiple sclerosis: results of a randomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2002; 73(3):250-255.

<sup>139</sup> Kroll T, Neri MT. Experiences with care co-ordination among people with cerebral palsy, multiple sclerosis, or spinal cord injury. *Disability and Rehabilitation*. 2003; 25(19):1106-1114.

<sup>140</sup> Miller DM, Moore SM, Fox RJ, Atreja A, Fu AZ, Lee JC et al. Web-based self-management for patients with multiple sclerosis: a practical, randomized trial. *Telemedicine Journal and E-Health*. 2011; 17(1):5-13.

<sup>141</sup> Miller DM, Moore SM, Fox RJ, Atreja A, Fu AZ, Lee JC et al. Web-based self-management for patients with multiple sclerosis: a practical, randomized trial. *Telemedicine Journal and E-Health*. 2011; 17(1):5-13.



con minori limitazioni. Nessuna evidenza economica è stata riportata relativamente al rapporto costo/beneficio in relazione all'utilizzo dell'infermiere dedicato alla SM.

**Altre considerazioni.** Il GLM ritiene che sia importante il coordinamento della assistenza per le persone con SM e che l'averne un singolo punto di contatto è molto rilevante. L'averne un singolo punto di contatto principalmente permette alla persona con SM di essere indirizzata correttamente a seconda dei diversi problemi. Il GLM ritiene che l'infermiere dedicato alla SM possa essere ritenuto elemento cruciale per occuparsi del coordinamento dell'assistenza ma riconosce anche che altre modalità di organizzazione sono possibili. Sul tema dell'infermiere dedicato alla SM si possono riscontrare difficoltà in quanto non esistono specifiche qualifiche per questo ruolo e gli infermieri che oggi si occupano di SM possono avere compiti e incarichi di lavoro differenti nelle diverse organizzazioni assistenziali. Tradizionalmente l'infermiere che si occupa di SM è associato alla distribuzione dei farmaci modificanti il decorso della malattia. Studi che si sono occupati del lavoro degli infermieri dedicati alla SM hanno evidenziato che sia i pazienti che i clinici ritengono che siano utili, ma è meno chiaro se ciò riduce il numero di ricoveri o di visite dai medici di medicina generale o specialisti. I pazienti sembrano valorizzare l'infermiere dedicato alla SM come un punto di contatto competente e una modalità di rapido accesso al gruppo di specialisti coinvolti nella loro cura. Ad esempio, due studi hanno evidenziato un alto grado di soddisfazione per il collegamento con il neurologo ottenuto tramite l'infermiere dedicato. Uno studio<sup>142</sup> ha tuttavia evidenziato che la qualità della vita era peggiore nei centri dove era presente un infermiere dedicato- i gruppi dei pazienti presi in esame erano stati corretti per le differenze riscontrate al baseline (ad esempio l'età, l'intervallo di tempo dalla diagnosi) ma tale studio era osservazionale e quindi esisteva la possibilità che la qualità della vita non fosse in realtà in relazione con la presenza di un infermiere dedicato. Quando è stato chiesto direttamente ai pazienti o quando sono state utilizzate misure obiettive di esito come l'EDSS la presenza di team multidisciplinari non ha portato al miglioramento del coordinamento dell'assistenza. Tuttavia, è stato rilevato che il team multi-disciplinare determina un aumento dell'utilizzo del sistema assistenziale con un trend verso il miglioramento della qualità della vita<sup>143</sup> e della

---

<sup>142</sup> Forbes A, While A, Mathes L, Griffiths P. Evaluation of a MS specialist nurse programme. *International Journal of Nursing Studies*. 2006; 43(8):985-1000.

<sup>143</sup> Topcu G, Buchanan H, Aubeeluck A, Garip G: Caregiving in multiple sclerosis and quality of life: A meta-synthesis of qualitative research. *Psychology & health* 2016, 31(6):693-710.

depressione. I due studi<sup>144</sup> <sup>145</sup>soffrono di alcune debolezze come la mancanza di randomizzazione e il fatto che il gruppo di pazienti in esame ha ricevuto maggior assistenza o un più importante intervento riabilitativo rispetto al gruppo di controllo. Il GLM ritiene che il coordinamento dell'assistenza sia maggiormente valorizzato se analizzato dal punto di vista del paziente. Le evidenze e la esperienza del GLM indicano che i pazienti con SM vogliono un punto di contatto, idealmente qualcuno che li conosce personalmente e che conosce bene la malattia, per potere comunicare tempestivamente con tutti i professionisti coinvolti nella loro cura. Il GLM ritiene, sulla base delle evidenze e delle proprie conoscenze di diverse organizzazioni dei servizi, che non sia appropriato raccomandare un unico modello di coordinamento dell'assistenza. I componenti del GLM ritengono che, a causa della complessità e della bassa prevalenza della SM, ogni persona affetta dalla malattia debba essere in grado di avere accesso ai professionisti coinvolti nella cura della SM e che tali professionisti siano esperti sull'argomento. Il GLM non ritiene che ci siano evidenze che il primo punto di contatto e il coordinamento dell'assistenza debbano essere gestiti da un infermiere dedicato. Un componente del GLM ha osservato che alcuni Centri utilizzano per questo un fisioterapista esperto di SM o un terapeuta occupazionale con esperienza nel settore. Il GLM ritiene che la trasparenza sulla organizzazione dell'assistenza e come questa viene coordinata e offerta ai pazienti sia di importanza vitale. Il GLM ha ritenuto che, mentre è possibile individuare un gruppo di specialisti centrali ed essenziali per l'assistenza alle persone con SM, come ad esempio il neurologo, l'infermiere dedicato, il fisioterapista, il terapeuta occupazionale, alcuni pazienti possono avere maggiori necessità assistenziali da parte di altri professionisti sanitari come l'infermiere esperto di problemi genito-urinari, un medico fisiatra, un logopedista o uno psicologo o un assistente sociale. Una gestione multidisciplinare della malattia dovrebbe comprendere tutte le diverse necessità, del paziente e della sua famiglia.

---

<sup>144</sup> Jansen DEMC, Krol B, Groothoff JW, Post D. Evaluation of a transmural care model for multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2006; 38(5):384-389.

<sup>145</sup> Pozzilli C, Brunetti M, Amicosante AM, Gasperini C, Ristori G, Palmisano L et al. Home based management in multiple sclerosis: results of a randomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2002; 73(3):250-255.

### 3.4. Recidive e riesacerbazioni

4.1. Sviluppare percorsi clinico-assistenziali locali per un trattamento tempestivo della riesacerbazione della SM, includendo anche il follow-up.

*Raccomandazione forte*

4.2. Gli operatori non specialisti di SM dovrebbero discutere con uno specialista neurologo esperto di SM la diagnosi di riesacerbazione e se considerare il trattamento con steroidi, poiché non tutte le ricadute di malattia necessitano di terapia steroidea.

*Raccomandazione forte*

4.7. Prescrivere metilprednisolone 1 gr per 3-5 gg e.v. o, in relazione alla gravità della ricaduta, sino a 7-10 gg, da effettuarsi sotto controllo medico

*Raccomandazione forte*

4.8. In caso di difficoltà ad eseguire somministrazione e.v., considerare di trattare la ricaduta di SM con metilprednisolone per via orale 0.5-1g/die per 3-5 gg.

*Raccomandazione debole*

4.9. Non prescrivere alle persone con SM una supplementazione steroidea da autosomministrarsi a casa in caso di nuove riesacerbazioni.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** La qualità della vita è il più importante risultato di una terapia, ma non è stata considerata negli studi relativi agli steroidi verso placebo o negli studi che hanno valutato gli steroidi orali verso gli steroidi endovena. Allo stesso modo sono pochi i dati disponibili circa gli outcomes riportati dai pazienti. La durata di una ricaduta è stata considerata come un importante indice degli esiti di una ricaduta, così come un importante obiettivo della terapia steroidea<sup>146</sup> è la rapidità del recupero dopo una ricaduta. Il

<sup>146</sup> Durelli L, Baggio GF, Bergamasco B, Barile C, Cocito D, Delsedime M et al. Early immunosuppressive effect of parenteral methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. Acta Neurologica. 1985; 7(3-4):338-344.

miglioramento del recupero funzionale (EDSS, scala neurologica di Scripps)<sup>147, 148, 149</sup> è stato considerato come un importante obiettivo della terapia con steroidi.

**Profilo rischi-benefici.** Sia per gli steroidi orali che per gli steroidi endovena sono stati riportati alcuni eventi avversi importanti. Gli steroidi orali possono presentare un rischio significativo di disturbi gastrointestinali, ma questo pericolo potenziale non è stato valutato per gli steroidi endovena. Non sono stati riportati altri chiari effetti collaterali.

**Qualità delle evidenze.** I risultati relativi agli studi di confronto fra terapia con steroidi e placebo sono stati considerati di qualità bassa o molto bassa, in genere per il rischio di errore a causa della difficoltà di mantenere il cieco relativamente alla allocazione dei pazienti. Nonostante che molti degli studi relativi agli steroidi verso placebo abbiano una numerosità di pazienti insufficiente, si sono evidenziati comunque chiari effetti in favore degli steroidi, e molti di questi sono clinicamente importanti. Un piccolo studio ha analizzato gli steroidi ad alto verso gli steroidi a basso dosaggio (2 gr vs 0,5 gr) e non sono state evidenziate differenze nei risultati<sup>150</sup>.

**Altre considerazioni.** Il GLM ha notato che evidenze relative all'uso degli steroidi nelle ricadute derivano da trial piuttosto vecchi che hanno utilizzato l'ACTH<sup>151, 152</sup> ma l'ACTH non è per la verità più utilizzato nelle possibili scelte terapeutiche. Il GLM ha ritenuto che gli steroidi siano una terapia comunemente accettata per il trattamento delle ricadute e che le sue modalità di somministrazione dipendano dall'organizzazione del servizio assistenziale. Il GLM ha osservato che gli steroidi sembrano ridurre la durata di una ricaduta di almeno 13 giorni. Questa osservazione è sostenuta da studi che hanno valutato il miglioramento neurologico 1-8 settimane dopo la terapia (soggettivo, della scala EDSS o di scale di valutazione neurologica). Gli studi a disposizione hanno utilizzato differenti dosi di steroidi e non vi erano evidenze certe sulla miglior dose efficace

---

<sup>147</sup> Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology*. 1998; 51(2):529-534.

<sup>148</sup> Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1987; 50(5):511-516.

<sup>149</sup> Filipovic SR, Drulovic J, Stojavljevic N, Levic Z. The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997; 152(2):147-153.

<sup>150</sup> Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibia G, Aguglia U, Bono F et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology*. 1998; 50(6):1833-1836.

<sup>151</sup> Miller H, Newell DJ, Ridley A. Multiple sclerosis. Treatment of acute exacerbations with corticotrophin (A.C.T.H.). *Lancet*. 1961; 2(7212):1120-1122.

<sup>152</sup> Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Sibley WA, Tourtellotte WW. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis; ACTH vs placebo in acute exacerbations. Preliminary report. *Neurology*. 1968; 18(6):Suppl-10.

da utilizzare. Le dosi usate nei trial erano tipicamente fra 500 mg e 1 grammo al dì per gli steroidi endovena e 500 mg al giorno per gli steroidi somministrati per via orale. L'opinione degli specialisti è che il regime standard sia di 1 gr di metilprednisolone endovena per 3 giorni o 500 mg al dì di metilprednisolone per via orale per 5 giorni, senza tenere conto del peso del paziente<sup>153, 154</sup>. La bio-disponibilità degli steroidi per via orale è considerata essere il 70-80% della dose endovenosa. IL GLM è consapevole che in Europa sono utilizzati routinariamente dosaggi di steroidi più alti. Il GLM ritiene che vi siano alcune evidenze in favore dell'uso degli steroidi per via endovenosa. Il GLM è informato di almeno due studi che stanno proseguendo e che valutano gli steroidi endovena vs gli steroidi orali- lo studio Omega (dose orale di 1400 mg/al dì e di 1000 mg endovena/al dì) e lo studio Copousep (1 grammo al dì per via orale o endovena)<sup>155</sup>. Sulla base della attuale esperienza il GLM ritiene che gli steroidi orali siano appropriati<sup>156, 157</sup>, a meno che il paziente non abbia una ricaduta grave o gli steroidi orali abbiano fallito o non siano tollerati. I pazienti che sono ricoverati perché hanno necessità di essere controllati possono essere trattati con steroidi endovena. Il GLM è inoltre consapevole che per ottenere e somministrare gli steroidi endovena possono esserci difficoltà e ritardi nell'iniziare la terapia. Il GLM suggerisce comunque di utilizzare gli steroidi per via venosa, come è anche abitudine consolidata in Italia, e di ricorrere alla terapia orale qualora la prima ipotesi non possa essere percorribile per ragioni logistico-organizzative del servizio assistenziale. La terapia steroidea viene talvolta somministrata ai pazienti a domicilio<sup>158</sup>. Questo può essere utile per i pazienti che abitano a distanza dal centro specialistico. Le ricadute possono essere difficili da diagnosticare e gli steroidi hanno effetti collaterali e quindi il GLM ha ritenuto che non era possibile che tutti i pazienti ricevessero a casa gli steroidi in caso di ricaduta. Il GLM ha anche ritenuto importante sottolineare che i pazienti in ricaduta hanno necessità di una dose di steroidi adeguata e non di dosi più basse. Il GLM ha ritenuto che fosse ragionevole coinvolgere il servizio di Medicina Generale per la gestione delle recidive, specialmente se l'accesso agli Ospedali è difficile, ad

---

<sup>153</sup> Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online). 2012; 12:CD006921.

<sup>154</sup> Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, Pulizzi A, Rodegher M, Boneschi FM et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology*. 2009; 73(22):1842-1848.

<sup>155</sup> Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online). 2012; 12:CD006921.

<sup>156</sup> Lattanzi S, Cagnetti C, Danni M, Provinciali L, Silvestrini M: Oral and intravenous steroids for multiple sclerosis relapse: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology* 2017; 264(8):1697-1704.

<sup>157</sup> Liu S, Liu X, Chen S, Xiao Y, Zhuang W. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188644.

<sup>158</sup> Chataway J, Porter B, Riazi A, Heaney D, Watt H, Hobart J, Thompson A. Home versus outpatient administration of intravenous steroids for multiple-sclerosis relapses: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):565-71.

esempio a causa di fattori logistici e/o geografici. Tuttavia è importante che lo specialista che ha in cura il paziente sia informato sulla ricaduta che il paziente ha avuto, perché questo dato potrebbe influenzare la strategia terapeutica generale della malattia. È stato anche sottolineato che le Farmacie probabilmente non avranno a disposizione immediatamente il metilprednisolone, mentre gli Ospedali lo avranno subito nella loro disponibilità. Il GLM è stato concorde nell'elaborare una raccomandazione che le persone con SM non debbano ricevere a casa la terapia con steroidi in caso di ricaduta. Questa è stata ritenuta una buona pratica clinica per altre situazioni patologiche come ad esempio per malattie croniche ostruttive polmonari. Tuttavia la terapia di una ricaduta è molto diversa. La dose di steroidi richiesta per una ricaduta è molto più alta con conseguente aumento del rischio di effetti collaterali; la diagnosi di una ricaduta può essere difficile e deve essere effettuata in accordo con uno specialista esperto nella SM; una ricaduta può richiedere di inviare il paziente a particolari servizi assistenziali come ad esempio ai servizi sociali e comunque la occorrenza di una ricaduta deve essere considerata nel contesto globale più ampio della terapia effettuata dal paziente con farmaci modificanti il decorso della malattia.

4.3. Diagnosticare una riesacerbazione di SM se la persona:

- sviluppa nuovi sintomi *oppure*
- presenta un peggioramento di sintomi esistenti

e questi sintomi durano più di 24 ore in assenza di febbre o infezione o di altra causa dopo un periodo di stabilità di almeno 1 mese.

*Raccomandazione forte*

4.4. Prima di diagnosticare una riesacerbazione di SM:

- escludere una infezione, in particolare del tratto urinario e respiratorio *e*
- distinguere tra riesacerbazione e fluttuazione/progressione della malattia

*Raccomandazione forte*

4.5. Valutare e prescrivere il prima possibile il trattamento per le riesacerbazioni di SM che impattano sulle capacità della persona di svolgere le attività quotidiane.

*Raccomandazione forte*

4.6. Non diagnosticare di routine una riesacerbazione di SM se i sintomi sono presenti da oltre 3 mesi.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Le conseguenze del riconoscimento di una ricaduta sono l'utilizzo degli steroidi con una riduzione della gravità della ricaduta stessa e della sua durata. Il riconoscimento di una ricaduta può anche incidere sulla scelta della terapia a lungo termine con farmaci che modificano il decorso della malattia.

**Profilo rischi-benefici.** Si ritiene che i benefici legati al riconoscimento di una ricaduta, escludendo la possibilità di una infezione, superino di gran lunga i possibili rischi

**Qualità delle evidenze.** Le raccomandazioni sono state elaborate sulla base di una revisione dei criteri di McDonald<sup>159</sup>, sulle evidenze dell'utilizzo degli steroidi e sulla opinione professionale dei componenti del GLM.

**Altre considerazioni.** Il GLM ha elaborato queste raccomandazioni sulla base della esperienza professionale dei componenti e sul consenso informale. La diagnosi di una ricaduta è una diagnosi clinica che richiede esperienza nella gestione delle persone con SM. Fluttuazioni dei sintomi possono accadere per cause tipo una infezione intercorrente o le persone con SM possono entrare nella fase progressiva della malattia piuttosto che presentare una ricaduta. IL GLM ritiene che sia importante differenziare una ricaduta da una infezione intercorrente come ad esempio una infezione delle vie urinarie. I componenti del GLM pensano che valutare la presenza di una possibile infezione sia importante per tutti i pazienti che presentano nuovi sintomi o nuovi segni obiettivi. Infezioni delle vie urinarie o infezioni respiratorie sono le più comuni infezioni che si riscontrano nei pazienti con SM. La diagnosi di una ricaduta può essere difficile e a causa delle sue implicazioni sulle scelte terapeutiche sia a breve che a lungo termine; l'operatore sanitario che segue il paziente deve sempre indirizzare lo stesso ad uno specialista di SM, se non è certo della presenza o meno di una ricaduta. Nella

---

<sup>159</sup> Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173.

maggior parte degli studi gli steroidi sono somministrati entro 2-4 settimane dall'inizio della ricaduta. Il GLM raccomanda l'utilizzo precoce degli steroidi in caso di ricaduta e se un paziente si rivolge al medico tardivamente gli steroidi non devono essere somministrati senza il parere dello specialista. Occasionalmente, le persone con una forma primariamente progressiva di SM possono presentare una ricaduta che può rispondere alla terapia steroidea, ma è necessario considerare anche altre possibilità, che sono più frequenti nella forma progressiva che in quella a ricadute e remissione della SM.

4.10. Discutere con le persone con SM benefici e rischi della terapia con steroidi, considerando gli effetti della riesacerbazione sulla capacità di svolgere attività quotidiane e sul loro benessere.

*Raccomandazione forte*

4.11. Spiegare le potenziali complicanze di elevate dosi di steroidi, quali l'effetto transitorio sulle condizioni psichiche (es. depressione, confusione, agitazione, insonnia), peggioramento del controllo glicemico nelle persone diabetiche, e altri potenziali effetti avversi quali, ipertensione, tachiaritmia, disturbi gastro-intestinali, infezioni.

*Raccomandazione forte*

4.12. Fornire alla persona con SM e ai familiari o caregiver informazioni sugli effetti avversi di elevate dosi di steroidi.

*Raccomandazione forte*

4.13. Assicurarsi che lo specialista neurologo o del Centro SM sia messo a conoscenza della riesacerbazione di SM, poiché la frequenza delle ricadute può influenzare la scelta delle terapie modificanti il decorso e l'opportunità di eventuali modifiche.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Non disponibile per assenza di evidenze.

**Profilo rischi-benefici.** Nessun danno può bilanciare i benefici che offrono il ricevere informazioni per le persone con SM e per chi si occupa di loro.

**Qualità delle evidenze.** Non disponibile per assenza di evidenze.



**Altre considerazioni.** Il GLM ha utilizzato l'esperienza e le conoscenze dei suoi componenti per formulare le raccomandazioni relativamente all'utilizzo degli steroidi. La dose di steroidi richiesta per trattare una ricaduta è alta e le persone hanno necessità di essere informati sui possibili rischi, in maniera tale che siano attenti ai possibili effetti collaterali della terapia. Le persone devono ricevere informazioni sui rischi ed i benefici della terapia steroidea ed essi dovrebbero ricevere una documentazione scritta relativamente a tali problemi. La comparsa di ricadute può essere un indicatore della necessità di rivedere la terapia modificante il decorso della malattia ed è necessario che siano stabiliti dei percorsi che possano permettere allo specialista di diagnosticare una ricaduta e che informino lo specialista che si occupa della terapia a lungo termine del paziente della occorrenza di una ricaduta in maniera tale che la terapia possa essere eventualmente rivista. Una via rapida di accesso ai servizi assistenziali che si occupano della SM aiuterà a prevenire ritardi nel riconoscimento di una ricaduta. Aiuterà anche la continuità assistenziale, assicurando che il team che si occupa della terapia a lungo termine del paziente sia informato della comparsa di una ricaduta.

4.14. Verificare eventuali necessità di assistenza sociale per la persona con riasacerbazione di SM o per i suoi familiari o caregiver e, nel caso, indirizzarli ai servizi sociali per una valutazione.

*Raccomandazione debole*

4.15. Quando necessario, spiegare alla persona con SM che una riasacerbazione della malattia può avere effetti a breve e a lungo termine sulle funzioni cognitive.

*Raccomandazione debole*

4.16. Valutare la necessità di un ulteriore trattamento della sintomatologia e di riabilitazione nella persona con SM con riasacerbazione in corso.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Non disponibile per assenza di evidenze.

**Profilo rischi-benefici.** Nessun danno può bilanciare i benefici che offrono tali strategie per le persone con SM e per chi si occupa di loro.

**Qualità delle evidenze.** Non disponibile per assenza di evidenze.

**Altre considerazioni.** IL GLM ha utilizzato l'esperienza dei suoi componenti e un consenso informale per sviluppare queste raccomandazioni. Una ricaduta può essere associata a modificazioni dei sintomi e ad un deterioramento di alcune funzioni, incluse le funzioni cognitive. Le persone possono avere bisogno di assistenza sociale e quindi può essere necessario dover indirizzare le persone ai servizi sociali. Può essere anche richiesto di dover inviare le persone verso un trattamento riabilitativo precoce. Le ricadute gravi possono avere la necessità di un ricovero in Ospedale per potere effettuare una terapia intensiva e per somministrare il metilprednisolone per via endovenosa. Il GLM ha rilevato che in alcuni casi, i pazienti possono essere ricoverati per particolari terapie, come la plasmateresi, utilizzata talvolta per il trattamento di ricadute che non rispondono alle usuali terapie.

### **3.5. Fattori modificabili del rischio di recidiva o di progressione della SM**

5.1. Incoraggiare le persone con SM a praticare attività fisica. Informarle che una regolare attività fisica può avere effetti benefici sulla SM e non presenta effetti avversi.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Importanti indicatori di esito sono la frequenza delle ricadute, la conversione di una forma a ricadute e remissione in una forma secondariamente progressiva di SM e il deterioramento funzionale. L'esito in un "deterioramento delle funzioni" misura l'entità del recupero dopo una ricaduta o l'entità della progressione nelle forme primariamente o secondariamente progressive di malattia.

**Profilo rischi-benefici.** Non si sono riscontrati effetti dannosi dall'attività fisica

**Qualità delle evidenze.** Le evidenze sono di qualità moderata, con sole due pubblicazioni eleggibili per una valutazione<sup>160, 161</sup>. Il maggior limite di questi studi era relativo a una scarsa presentazione dei risultati, rendendo difficile giudicare l'appropriatezza dell'analisi dei dati. Inoltre uno studio era limitato da un periodo di follow-

<sup>160</sup> Motl RW, McAuley E. Association between change in physical activity and short-term disability progression in multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2011; 43(4):305-310.

<sup>161</sup> Stuijbergen AK, Blozis SA, Harrison TC, Becker HA. Exercise, functional limitations, and quality of life: A longitudinal study of persons with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2006; 87(7):935-94.

up molto breve, di soli 6 mesi.

**Altre considerazioni.** Le raccomandazioni sono basate sulla revisione dei fattori di rischio modificabili di malattia e anche sulle revisioni relative alla riabilitazione per la gestione dei sintomi della SM. Il GLM ha riportato che molte persone interrompono l'attività fisica quando ricevono una diagnosi di SM e sviluppano quindi una serie di problemi secondari alla mancanza di esercizio fisico. IL GLM ritiene che la revisione delle informazioni esistenti non permette di evidenziare nessun effetto dannoso dell'attività fisica sulla SM. Le revisioni sulla gestione dei sintomi indicano benefici prodotti da diversi tipi di esercizio. IL GLM ritiene che sia importante che le persone con SM siano incoraggiati a partecipare alle attività fisiche per i benefici che questo tipo di attività causa sulla loro salute in generale e che debbano essere inoltre rassicurati che l'attività fisica non causa un peggioramento della SM. Il tipo e la frequenza dell'esercizio fisico devono essere commisurati alle condizioni generali di salute e alle capacità funzionali delle persone con SM.

5.2. Essere consapevoli che le vaccinazioni con vaccini vivi possono essere controindicate nelle persone con SM in terapia con farmaci modificanti il decorso della malattia.

*Raccomandazione forte*

5.3. Discutere con la persona con SM benefici ed eventuali rischi della vaccinazione anti-influenzale.

*Raccomandazione forte*

5.4. Proporre la vaccinazione anti-influenzale alle persone con SM, secondo un approccio personalizzato, in accordo con le migliori evidenze disponibili e in relazione ai bisogni della persona.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Indicatori di esito importanti sono la frequenza delle ricadute, la conversione di una forma di SM a ricaduta e remissione in una forma secondariamente progressiva, e il deterioramento funzionale. La frequenza delle ricadute è importante in quanto per le forme a ricadute e remissione le ricadute sono la causa maggiore di gravità di malattia. L'evoluzione di una forma a ricadute e remissione in una forma secondariamente progressiva rappresenta un peggioramento della malattia. Gli indicatori del deterioramento funzionale misurano l'entità del recupero dalle ricadute o l'entità della

progressione nelle forme primariamente o secondariamente progressive di malattia.

**Profilo rischi-benefici.** Il vaccino anti-influenzale non presenta conseguenze dannose, anche se esiste una tendenza di un aumentato rischio di ricadute a distanza di 3-6 mesi<sup>162</sup> non confermato da successivi studi. È stato invece riportato che l'influenza espone ad un aumentato rischio di peggioramento e di ospedalizzazione nei pazienti con SM<sup>163</sup>.

**Qualità delle evidenze.** Esistono 3 studi clinici randomizzati e controllati che hanno valutato il vaccino anti-influenzale<sup>164, 165, 166</sup>. Le evidenze sono state classificate come molto basse, a causa della mancata cecità relativa alla distribuzione dei pazienti, alla assenza di cecità degli operatori sanitari coinvolti e a gravi imprecisioni.

**Altre considerazioni.** Nessuna evidenza è stata trovata per altri vaccini, a parte quello anti-influenzale. Il GLM ha discusso se l'analisi delle evidenze era di sufficiente qualità per formulare delle raccomandazioni sull'uso della vaccinazione anti-influenzale. Il GLM ritiene che sia opportuno offrire a tutti i pazienti con SM la possibilità di effettuare la vaccinazione anti-influenzale<sup>167</sup>.

5.5. In caso di inizio di terapie con farmaci ad alta efficacia valutare, in collaborazione con l'infettivologo/igienista, eventuali problematiche e/o pregresse malattie infettive e predisporre un piano vaccinale o altra profilassi adeguata.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Indicatori di esito importanti sono la frequenza delle ricadute, la

<sup>162</sup> Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, Nutile SM, Coyle PK, Krupp LB et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997; 48(2):312-314.

<sup>163</sup> Ghaderi S, Berg-Hansen P, Bakken IJ, Magnus P, Trogstad L, Håberg SE. Hospitalization following influenza infection and pandemic vaccination in multiple sclerosis patients: a nationwide population-based registry study from Norway. *Eur J Epidemiol*. 2020 Apr;35(4):355-362.

<sup>164</sup> Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, Nutile SM, Coyle PK, Krupp LB et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997; 48(2):312-314.

<sup>165</sup> Myers LW, Ellison GW, Lucia M, Novom S, Holevoet M, Madden D et al. Swine influenza virus vaccination in patients with multiple sclerosis. *Journal of Infectious Diseases*. 1977; 136 Suppl:S546-S554.

<sup>166</sup> Mokhtarian F, Shirazian D, Morgante L, Miller A, Grob D, Lichstein E. Influenza virus vaccination of patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1997; 3(4):243-247.

<sup>167</sup> Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, Holler-Managan Y, Kachuck NJ, Jeffery D, Beilman M, Gronseth G, Michelson D, Lee E, Cox J, Getchius T, Sejvar J, Narayanaswami P. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019 Sep 24;93(13):584-594.

conversione di una forma di SM a ricaduta e remissione in una forma secondariamente progressiva, e il deterioramento funzionale. La frequenza delle ricadute è importante in quanto per le forme a ricadute e remissione le ricadute sono la causa maggiore di gravità di malattia. L'evoluzione di una forma a ricadute e remissione in una forma secondariamente progressiva rappresenta un peggioramento della malattia. Gli indicatori del deterioramento funzionale misurano l'entità del recupero dalle ricadute o l'entità della progressione nelle forme primariamente o secondariamente progressive di malattia.

**Profilo rischi-benefici.** La maggior parte dei farmaci che utilizziamo nella SM, a parte gli iniettivi, portano con sé dei rischi di infezione attraverso la riattivazione di patogeni latenti o l'acquisizione di patologie infettive<sup>168</sup>. Pertanto è necessario effettuare uno screening sistematico al momento della diagnosi o almeno prima di iniziare una terapia di seconda linea<sup>169</sup>.

**Qualità delle evidenze.** Esistono una serie di pubblicazioni e di review che hanno affrontato il problema del rischio infettivo durante il trattamento della SM e che suggeriscono strategie di comportamento per prevenirle o per organizzare un adeguato programma vaccinale<sup>170, 171, 172, 173</sup>. Le evidenze sono di qualità moderata. I vaccini vivi attenuati sono controindicati in corso di terapie immunosoppressive e i vaccini inattivati devono essere preferiti. Alla diagnosi o allo switch laterale o verticale una valutazione vaccinale ed i conseguenti protocolli vaccinali dovrebbero essere programmati.

**Altre considerazioni.** Il programma vaccinale deve essere individualizzato sulla base della clinica del paziente, dello schema di terapia e sulla tempistica dell'inizio della terapia, informando il paziente sui possibili

---

<sup>168</sup> Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(4):217-33.

<sup>169</sup> Moiola L, Barcella V, Benatti S, Capobianco M, Capra R, Cinque P, Comi G, Fasolo MM, Franzetti F, Galli M, Gerevini S, Meroni L, Origoni M, Prosperini L, Puoti M, Scarpazza C, Tortorella C, Zaffaroni M, Riva A. The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: A Delphi consensus statement. *Mult Scler.* 2021;27(3):331-346.

<sup>170</sup> Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Jul 16;5(8):ofy174.

<sup>171</sup> Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* 2017 Jun;264(6):1035-1050.

<sup>172</sup> Lebrun C, Vukusic S; French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;31:173-188.

<sup>173</sup> Riva A, Barcella V, Benatti SV, Capobianco M, Capra R, Cinque P, Comi G, Fasolo MM, Franzetti F, Galli M, Gerevini S, Meroni L, Origoni M, Prosperini L, Puoti M, Scarpazza C, Tortorella C, Zaffaroni M, Moiola L. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: A Delphi consensus statement. *Mult Scler.* 2021;27(3):347-359.

benefici e rischi.

5.6. Spiegare alle donne in età fertile con SM che:

- la frequenza delle ricadute può ridursi in corso di gravidanza, può aumentare nei 3-6 mesi dopo il parto, per poi tornare ai valori pre-gravidanza
- la gravidanza non aumenta il rischio di progressione della malattia

*Raccomandazione forte*

5.7. Offrire alle donne con SM che pianificano una gravidanza l'opportunità di discutere con il neurologo del centro clinico che fornirà informazioni su:

- fertilità
- rischio per il nascituro di sviluppare la SM
- assunzione di vitamina D prima del concepimento e durante la gravidanza
- analgesia durante il parto (inclusa l'analgesia epidurale)
- capacità di prendersi cura del bambino
- allattamento
- utilizzo dei farmaci sintomatici e modificanti il decorso della malattia, prima durante e dopo la gravidanza (post-partum e allattamento)

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Importanti indicatori di esito sono la frequenza delle ricadute, la progressione da una forma a ricadute e remissione a una forma secondariamente progressiva e il deterioramento funzionale. La frequenza delle ricadute è importante perché per la forma a ricadute e remissione la ricaduta è la causa principale di gravità di malattia. La conversione da una forma a ricadute e remissione a una forma secondariamente progressiva rappresenta un aggravamento della malattia. L'indicatore relativo al deterioramento funzionale è importante perché misura l'entità del recupero dopo una ricaduta o l'entità della

progressione nelle forme primariamente o secondariamente progressive di malattia.

**Profilo rischi-benefici.** La gravidanza sembra offrire protezione relativamente alla frequenza di ricadute e nessun effetto dannoso è stato identificato.

**Qualità delle evidenze.** I quattro studi considerati erano studi prospettici di coorte, ma valutati come di moderata o bassa qualità<sup>174, 175, 176, 177</sup>. Sebbene nessuno di questi correggesse per un numero appropriato di fattori di confondimento nell'analisi dei dati, tre studi hanno usato una sorta di appaiamento fra gruppi con o senza gravidanza, causando quindi degli effetti di confondimento nella valutazione dei risultati

**Altre considerazioni.** IL GLM ha utilizzato la qualità dell'evidenza e l'esperienza dei suoi componenti per elaborare le raccomandazioni. Le persone possono sviluppare una SM prima di avere dei figli o quando ritengono che la propria famiglia non sia ancora completa. Il GLM ritiene che le persone con SM (uomini e donne) che considerano la possibilità di avere figli abbiano la necessità di avere informazioni su molti aspetti della SM. Il GLM ha utilizzato la propria esperienza per identificare una serie di punti che sono fonte di preoccupazione per le persone con SM che desiderano avere figli. Questi punti riguardano gli effetti della SM sulla fertilità, sulla gravidanza e sul parto. Vi sono alcune preoccupazioni sulla fecondazione in vitro o la fecondazione assistita ma c'è una limitata evidenza sugli effetti possibili sulle ricadute nella forma a ricadute e remissione della SM. Vi è una associazione fra SM e storia familiare e domande relative alla possibilità che i figli sviluppino una SM sono frequentemente richieste. Il GLM ritiene che sia importante essere attenti alla capacità di prendersi cura dei figli, e che questo problema vada discusso, se uno dei genitori ha una evidente disabilità e se è probabile che questa disabilità sia progressiva. La lista presente nelle raccomandazioni non intende indicare i punti che devono essere necessariamente discussi, ma vogliono porre l'attenzione degli operatori sanitari su problemi che potrebbe essere necessario discutere. La supplementazione di vitamina D durante la gravidanza è di pertinenza del centro che assiste la persona con SM ma la numerosa letteratura che mostra una associazione fra Vitamina D e SM hanno come conseguenza che alcuni operatori sanitari ritengono

---

<sup>174</sup> Sadovnick AD, Eisen K, Hashimoto SA, Farquhar R, Yee IM, Hooge J et al. Pregnancy and multiple sclerosis. A prospective study. *Archives of Neurology*. 1994; 51(11):1120-1124.

<sup>175</sup> Worthington J, Jones R, Crawford M, Forti A. Pregnancy and multiple sclerosis--a 3-year prospective study. *Journal of Neurology*. 1994; 241(4):228-233.

<sup>176</sup> Roulet E, Verdier-Taillefer MH, Amarenco P, Gharbi G, Alperovitch A, Marteau R. Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1993; 56(10):1062-1065.

<sup>177</sup> Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain*. 1995 Feb;118 (Pt 1):253-61.

che sia appropriata la somministrazione di Vitamina D prima del concepimento e durante la gravidanza.

5.8. Consigliare alle persone con SM di non fumare, spiegando che il fumo di sigaretta può determinare un aumento del rischio di ricadute e di progressione della disabilità.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Un importante indicatore di esito è relativo alla frequenza di ricadute, in quanto per le forme a ricadute e remissione di SM le ricadute sono la causa principale di gravità della malattia. Un altro esito rilevante è il passaggio da una forma a ricadute e remissione a una forma secondariamente progressiva, perché questo significa un aggravamento delle condizioni di salute del paziente. L'indicatore relativo al deterioramento funzionale è anche importante, in quanto misura l'entità del recupero dopo una ricaduta o l'entità della progressione nelle forme primariamente o secondariamente progressive di malattia.

**Profilo rischi-benefici.** Non vi è nessun beneficio clinico nel fumare. L'abitudine al fumo sembra avere una forte associazione con il deterioramento funzionale dei pazienti e con la conversione della forma a ricadute e remissione di malattia in una forma progressiva. L'associazione può essere reale perché le analisi sono state corrette per possibili fattori confondenti.

**Qualità delle evidenze.** Sono stati identificati solo due studi<sup>178, 179</sup>. La qualità degli studi è stata considerata da bassa a moderata. In uno studio non vi era cecità per i valutatori né erano state considerate le terapie modificanti il decorso della malattia, che differivano nel gruppo dei fumatori e nel gruppo dei non fumatori, e nessuna correzione in tale senso è stata effettuata.

### **3.6. Farmaci modificanti la malattia**

6.1. Tutti i farmaci efficaci nel modificare il decorso della malattia — *disease modifying drugs* (DMDs) — devono essere prescritti solo nei Centri autorizzati e dotati di infrastrutture adeguate a fornire:

<sup>178</sup> Healy BC, Ali EN, Guttmann CRG, Chitnis T, Glanz BI, Buckle G et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. Archives of Neurology. 2009; 66(7):858-864.

<sup>179</sup> Pittas F, Ponsonby AL, van der Mei IAF, Taylor BV, Blizzard L, Groom P et al. Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. Journal of Neurology. 2009; 256(4):577-585.



- Appropriato monitoraggio dei pazienti
- Valutazione clinica e strumentale
- Identificazione degli effetti collaterali e capacità di gestirli tempestivamente

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.2. Proporre il trattamento precoce con DMD alle persone con una SM a ricadute e remissione — *relapsing remitting* (RR) — attiva, definita dalla presenza di ricadute cliniche e/o attività alla RM:

- lesioni che prendono contrasto, oppure
- nuove lesioni o lesioni con inequivocabile aumento di volume nelle sequenze T2 pesate, rispetto ad una RM precedente effettuata almeno una volta all'anno.

*Raccomandazione forte.*

6.3. Nei casi di SM RR attiva la scelta tra i farmaci attualmente disponibili di efficacia da moderata a elevata (interferone beta-1b, interferone beta-1a, interferone beta-1a in forma pegilata, glatiramer acetato o glatiramoidi, teriflunomide, dimetilfumarato, cladribina, alemtuzumab fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab dipenderà dai seguenti fattori da discutere con la persona con SM:

- Caratteristiche, preferenze e aspettative della persona con SM
- Desiderio di maternità o paternità
- Eventuali comorbidità
- Gravità della malattia e sua attività
- La eventuale presenza di sottostante progressione clinica
- Profilo di sicurezza del farmaco
- Accessibilità e disponibilità del farmaco

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.4. Considerare il trattamento con siponimod nelle persone con SM secondariamente progressiva attiva, discutendo della sua efficacia e del profilo di sicurezza e tollerabilità.

*Raccomandazione debole.*

6.5. Considerare il trattamento con interferone beta-1b nelle persone con SM secondariamente progressiva, discutendo della limitata efficacia e del profilo di sicurezza e tollerabilità.

*Raccomandazione debole.*

6.6. Considerare il trattamento con mitoxantrone nelle persone con SM secondariamente progressiva attiva, discutendo della sua efficacia e in particolare del suo profilo di sicurezza e tollerabilità.

*Raccomandazione debole.*

6.7. Considerare il trattamento con azatioprina in persone con SM RR e con ciclofosfamide nelle forme di SM recidivante (la SM recidivante include sia le forme recidivanti-remittenti che le forme secondariamente progressive con ricadute) in casi selezionati per i quali siano da preferire alle altre opzioni terapeutiche.

*Raccomandazione debole.*

6.8. Considerare il trattamento con ocrelizumab o cladribina<sup>180</sup> nelle persone con SM recidivante (la SM recidivante include sia le forme recidivanti-remittenti che le forme secondariamente progressive con ricadute).

*Raccomandazione debole.*

6.10. Consultare sempre la scheda tecnica del prodotto per il dosaggio, le avvertenze specifiche e le precauzioni per l'utilizzo, le controindicazioni e il monitoraggio degli effetti collaterali e i possibili eventi avversi.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

**Review Question 2. Nei pazienti con una Sclerosi Multipla a ricadute e remissioni (SMRR) e nelle SM secondariamente progressive, quale è il vantaggio di trattare il paziente con una terapia con un farmaco**

<sup>180</sup> La cladribina è autorizzata per tale indicazione terapeutica ma attualmente non rimborsata dal SSN per le forme di SM recidivante a decorso secondariamente progressivo con ricadute.

**modificante il decorso della malattia (DMD) rispetto a non effettuare alcuna terapia/o utilizzare un'altra terapia modificante il decorso della malattia?**

Un totale di 40 trial randomizzati e controllati avevano i criteri di eleggibilità per la domanda di revisione 2; 33 trial includevano pazienti con una SM a ricadute e remissioni (alcuni dei quali con pazienti in progressione ed altri con pazienti senza progressione) e 7 trial randomizzati e controllati erano rivolti solo a pazienti con una SM secondariamente progressiva *SMRR*. I trial sulla *SMRR* comprendevano 14 studi controllati verso placebo, includendo l'interferon, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetil fumarato, fingolimod, natalizumab, cladribina, e 16 trial erano studi di confronto testa a testa che includevano molti dei farmaci sopra riportati e anche alemtuzumab, ozanimod, ponesimod, ocrelizumab e ofatumumab. La numerosità campionaria variava da 75 a 2244 partecipanti (media: 879) e la lunghezza del follow-up dalle 48 alle 260 settimane (media 98 settimane). Complessivamente, i partecipanti erano prevalentemente femmine (media delle medie: 70%) con una età intorno ai 30 anni (media: 36 anni) a cui era stata diagnosticata una SM da una media di 5,3 anni (intervallo: 1,1- 10,6 anni). Al baseline l'EDSS variava da 1,9 a 2,9 (media delle medie: 2,5) e il numero di ricadute nell'anno precedente era fra 1 e 1,8 (media delle medie: 1,4)

Tutti i farmaci valutati hanno mostrato un effetto terapeutico significativo in confronto al placebo. L'interferon ha avuto una frequenza annualizzata di ricadute inferiore rispetto al placebo nel follow-up che era fra le 48 e le 104 settimane<sup>181, 182</sup>, un effetto benefico sul numero di partecipanti liberi da ricadute con un follow-up di 48 settimane<sup>183</sup> e di 104 settimane<sup>184, 185, 186</sup>. L'interferon ha avuto un impatto sul peggioramento della disabilità a

---

<sup>181</sup> Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13(7): 657–665.

<sup>182</sup> Vollmer TL, Sorensen SP, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014; 261(4): 773–783.

<sup>183</sup> Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13(7): 657–665.

<sup>184</sup> Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43(4): 655–661.

<sup>185</sup> Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498–1504.

<sup>186</sup> Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285–294.

3 e 6 mesi<sup>187, 188</sup>. L'interferon ha avuto un effetto positivo anche sui parametri RMN con un minor numero di nuove lesioni o lesioni che si ingrandiscono nelle sequenze T2 pesate o sulla atrofia cerebrale a 48 settimane o a 2 anni di follow-up<sup>189, 190</sup>. Era presente un aumentato rischio di abbandono a causa degli effetti collaterali o per altre ragioni nel gruppo trattato con interferon rispetto al placebo<sup>191, 192, 193</sup>. Le evidenze erano in genere di bassa o moderata qualità.

Gli studi di estensione di 4 dei trial fondamentali hanno concluso che un inizio più precoce di terapia è associato a una minor numero di ricadute annualizzate ed a meno lesioni alla RMN nuove o che ingrandiscono, in un follow-up di 2-4 anni<sup>194, 195</sup>, così come a una minore proporzione di pazienti con un peggioramento della disabilità ad un follow-up di 2 e 8 anni<sup>196, 197</sup>. Dopo 16 anni di follow-up c'era una piccola differenza fra il gruppo che aveva effettuato un trattamento precoce e quello che aveva avuto un trattamento più tardivo, per quel che riguarda il raggiungimento di un EDSS di 6 o per la conversione a una forma di SM secondariamente progressiva<sup>198</sup>.

Tre trial hanno confrontato il glatiramer acetato verso il placebo con un follow-up da 52 a 104 settimane<sup>199, 200</sup>,

---

<sup>187</sup> Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13(7): 657–665.

<sup>188</sup> Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285–294.

<sup>189</sup> Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13(7): 657–665.

<sup>190</sup> Vollmer TL, Sorensen SP, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014; 261(4): 773–783.

<sup>191</sup> Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 657–665.

<sup>192</sup> Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498–1504.

<sup>193</sup> Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285–294.

<sup>194</sup> PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56(12): 1628–1636.

<sup>195</sup> Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al. nPeginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015; 21(8): 1025–1035.

<sup>196</sup> Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015; 21(8): 1025–1035.

<sup>197</sup> Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67(6): 944–953.

<sup>198</sup> Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(8):907–912.

<sup>199</sup> Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087–1097

<sup>200</sup> Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1268–1276.

<sup>201</sup>. Il gruppo di pazienti trattato con glatiramer acetato aveva una minor frequenza di ricadute nel follow-up di 52 – 96 settimane<sup>202, 203</sup> e una più alta proporzione di partecipanti liberi da ricadute dopo 1-2 anni di osservazione<sup>204, 205, 206</sup>. Vi era un effetto non significativo sulla disabilità al follow-up di 96-104 e 128 settimane<sup>207, 208</sup>. Per quanto riguarda la RMN è stato riscontrato un minor numero di lesioni che prendevano contrasto o di nuove lesioni o di lesioni che ingrandivano, al follow-up di 6-12 mesi<sup>209, 210</sup> e una diminuzione peraltro non significativa dell'atrofia nel gruppo trattato<sup>211</sup>. I pazienti che avevano effettuato un trattamento precoce avevano una più alta proporzione di reazioni locali al punto di iniezione<sup>212</sup>. Le evidenze erano di bassa o moderata qualità.

Due trial hanno confrontato la teriflunomide con placebo, con un follow-up da 104 a 108 settimane<sup>213, 214</sup>. In accordo alle evidenze di moderata qualità della meta-analisi dei due trial (n=1479), la teriflunomide riduceva il rischio di ricaduta, con una diminuzione della frequenza annualizzata di ricadute e del peggioramento della disabilità, se paragonata col placebo, ad un follow-up di 48-108 settimane. Solo uno studio riportava i dati di RMN con un effetto positivo sul numero medio di lesioni che prendevano contrasto e sul numero di pazienti

---

<sup>201</sup> Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(6): 705–713.

<sup>202</sup> Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087–1097.

<sup>203</sup> Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(6): 705–713.

<sup>204</sup> Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087–1097.

<sup>205</sup> Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1268–1276.

<sup>206</sup> Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(6): 705–713.

<sup>207</sup> Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087–1097.

<sup>208</sup> Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1268–1276.

<sup>209</sup> Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12):1087–1097.

<sup>210</sup> Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(6):705–713.

<sup>211</sup> Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(6):705–713.

<sup>212</sup> Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000; 6(4): 255–266.

<sup>213</sup> Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(3): 247–256.

<sup>214</sup> O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1293–1303.

privi di lesioni gadolinio positive<sup>215</sup>. Nell'unico studio di estensione a disposizione c'era poca differenza a distanza di un follow-up di 9 anni fra il gruppo trattato precocemente e il gruppo trattato successivamente, per quanto riguarda la frequenza annualizzata di ricadute e la proporzione di pazienti con un peggioramento della disabilità<sup>216</sup>.

Due trial (n= 2667) hanno confrontato il dimetilfumarato verso il placebo, con un follow-up di 96-104 settimane<sup>217,218</sup>. Una meta-analisi di moderata qualità ha evidenziato un effetto benefico del dimetilfumarato per quel che riguarda la proporzione del numero di partecipanti liberi da ricadute, la frequenza annualizzata di ricadute, il rischio di peggioramento della disabilità e la presenza di nuove lesioni alla RMN o che si ingrandivano nelle sequenze T2 pesate o che prendevano contrasto. Uno studio di estensione a 5 anni indicava modeste differenze fra il gruppo trattato precocemente e il gruppo trattato successivamente, sia per quanto riguarda la frequenza annualizzata di ricadute sia per quanto riguarda il peggioramento della disabilità<sup>219</sup>.

Due trial hanno confrontato il fingolimod verso il placebo, con un follow-up di 104 settimane<sup>220, 221</sup>. In accordo ad una meta-analisi dei due studi (n=2355) evidenze di moderata qualità hanno mostrato che il fingolimod è associato ad una maggior proporzione di pazienti liberi da ricadute, a una minore frequenza di ricadute annualizzate, a un minor rischio di peggioramento della disabilità ed a una tendenza in favore del fingolimod per tutti i parametri di RMN. Gli studi di estensione hanno mostrato un effetto benefico del fingolimod nel gruppo trattato più precocemente rispetto al gruppo trattato successivamente, sia per quanto riguarda la frequenza delle ricadute annualizzate che per quanto riguarda il peggioramento della disabilità, il numero di nuove lesioni alla RMN o che prendevano contrasto e le variazioni del volume cerebrale a 4- 6 anni di follow-up<sup>222</sup>.

---

<sup>215</sup> O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1293–1303.

<sup>216</sup> O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Longterm safety and efficacy of teriflunomide: nineyear follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016; 86(10): 920–930

<sup>217</sup> Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087–1097.

<sup>218</sup> Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098–1107.

<sup>219</sup> Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE. A randomized extension study. *Mult Scler* 2017; 23: 253–265.

<sup>220</sup> Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 545–556.

<sup>221</sup> Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401.

<sup>222</sup> Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. Longterm effects of fingolimod in multiple sclerosis: The randomized FREEDOMS

Un trial (n= 942) ha confrontato il natalizumab verso placebo per 104 settimane<sup>223</sup>. Evidenze di alta qualità hanno indicato nel gruppo trattato un maggior numero di partecipanti liberi da ricadute, una minor frequenza annualizzata di ricadute, minori lesioni che prendevano contrasto alla RMN e un minor numero di nuove lesioni o di lesioni che ingrandivano nelle sequenze in T2. Evidenze di moderata qualità suggerivano anche un effetto benefico sul peggioramento della disabilità.

Un trial (n= 1326) ha confrontato la cladribina verso placebo per 96 settimane<sup>224</sup>. Evidenze di alta qualità mostravano che nel gruppo trattato con cladribina vi era un maggior numero di partecipanti liberi da ricadute e una minor frequenza annualizzata di ricadute. Gli autori riportano anche una riduzione significativa delle lesioni che prendevano contrasto alla RMN e un minor numero di lesioni attive in T2 (lesioni uniche combinate) nelle sequenze T2 pesate.

IL GLM sottolinea che in Italia sono autorizzate per il trattamento della SM nella sua fase RR anche la azatioprina e la ciclofosfamide. Infatti l'AIFA nella Nota 65 relativa ai farmaci per la Sclerosi multipla scrive: *Si rappresenta inoltre che, in Italia, anche i farmaci azatioprina e ciclofosfamide sono prescrivibili e rimborsati dal SSN per la terapia delle malattie autoimmuni a carattere neurologico (inclusa la SM), secondo le modalità previste dalla lista dei farmaci approvati "per uso consolidato" ex L 648/96. In particolare, un recente studio indipendente ha dimostrato che nella sclerosi multipla recidivante remittente il farmaco generico azatioprina ha un'efficacia non-inferiore a quella degli interferoni beta. La prescrizione deve tenere in considerazione anche il differente profilo di effetti collaterali dei due prodotti*<sup>225</sup>. Pertanto nella versione italiana delle raccomandazioni relative ai farmaci modificanti la malattia è stata aggiunta la nuova raccomandazione 6.7, che riflette la realtà italiana, anche se le evidenze di una possibile efficacia dell'azatioprina e della ciclofosfamide sono molto modeste<sup>226</sup> e molto legate al dosaggio utilizzato.

Confronti testa a testa. Questi erano disponibili per interferon, glatiramer acetato, natalizumab, ozanimod,

---

extension trial. *Neurology* 2015; 84(15): 1582–1591.

<sup>223</sup> Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899–910.

<sup>224</sup> Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebocontrolled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 416–426.

<sup>225</sup> Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, Battaglia MA, Benedetti MD, Filippini G, La Mantia L, Repice A, Solari A, Tedeschi G, Milanese C. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One*. 2014;9(11):e113371.

<sup>226</sup> Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 6;(6):CD008933.

terflunomide, ofatumumab, ponesimod. Il confronto fra glatiramer acetato e interferon è stato valutato in 4 studi<sup>227, 228, 229, 230</sup>, con un follow-up di 52-104 settimane. Evidenze di moderata qualità non hanno evidenziato differenze nel numero di partecipanti liberi da ricaduta o nel peggioramento della disabilità<sup>231</sup>. A due anni di follow-up una meta analisi di bassa qualità dei 4 studi ha suggerito che nel gruppo trattato con glatiramer acetato meno pazienti lasciavano la terapia per qualunque ragione e per gli effetti collaterali. Tali dati però erano imprecisi e non significativi.

Teriflunomide, fingolimod sono stati confrontati con interferon in singoli studi. Evidenze di bassa qualità hanno mostrato che nel gruppo trattato con teriflunomide vi era una più alta proporzione di pazienti liberi da ricadute, con piccole differenze nella frequenza annualizzata di ricadute<sup>232</sup>. Evidenze di moderata qualità indicano che nei pazienti trattati con fingolimod vi erano più pazienti liberi da ricadute, con una minor frequenza nel numero di ricadute annualizzate e peggioramento della disabilità, anche se le valutazioni erano imprecise e non significative. La RMN favoriva consistentemente il gruppo trattato con fingolimod<sup>233</sup>. Due trial di estensione fra fingolimod e interferon a 2<sup>234</sup> e 4,5 anni<sup>235</sup> dall'inizio degli studi originali mostravano che il trattamento precoce aveva un effetto sulla frequenza annualizzata delle ricadute a 2 anni e modeste differenze nei parametri di RMN.

---

<sup>227</sup> Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72(23): 1976–1983.

<sup>228</sup> Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(4): 418–424.

<sup>229</sup> Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): A multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 903–914.

<sup>230</sup> O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 mug or 500 mug interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: A prospective, randomised, multicenter study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889–897.

<sup>231</sup> O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 mug or 500 mug interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: A prospective, randomised, multicenter study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889–897.

<sup>232</sup> Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: A randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6): 705–716.

<sup>233</sup> Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402–415.

<sup>234</sup> Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomized extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10(6): 520–529.

<sup>235</sup> Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: Results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(5): 468–475.



Due trial (N= 266)<sup>236, 237</sup> hanno confrontato l'ozanimod verso l'interferon beta 1a con un follow-up di 104 settimane. I pazienti trattati con ozanimod avevano una minor frequenza di ricadute annualizzate rispetto al gruppo trattato con interferon. Le nuove lesioni o le lesioni che si ingrandivano nelle sequenze in T2 alla RMN e le lesioni che prendevano contrasto erano significativamente minori nei pazienti trattati con ozanimod, così come la progressione dell'atrofia cerebrale. L'effetto sulla progressione della disabilità non era significativo<sup>238</sup>. Un trial ha confrontato ponesimod con la teriflunomide (N=1133)<sup>239</sup> con un follow-up di 108 settimane. L'età media era di 37 anni (intervallo: 18-55) e il 64,9% erano femmine. Il ponesimod è risultato superiore alla teriflunomide per quanto riguarda la riduzione della frequenza delle ricadute annualizzate, l'attività valutata in RMN (lesioni attive uniche combinate, lesioni che prendevano contrasto o nuove lesioni o lesioni che aumentavano di volume nelle sequenze T2 pesate), l'atrofia cerebrale e il NEDA, mentre non risultava significativa la progressione della disabilità confermata a 12 settimane.

Tre trial (n= 1755) hanno confrontato alemtuzumab con interferon, con un follow-up da 104 a 260 settimane<sup>240,241,242</sup>. Evidenze di moderata qualità hanno mostrato che nel gruppo trattato con alemtuzumab, con un follow-up di 2-3 anni, vi era una maggiore proporzione di partecipanti liberi da ricadute e una minor frequenza di ricadute annualizzate. L'effetto sulle ricadute veniva mantenuto a 5 anni, attraverso evidenze di bassa qualità di un singolo studio<sup>243</sup>. Inoltre, ad un follow-up di 2-3 anni e 5 anni, un minor numero di pazienti

---

<sup>236</sup> Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Huang V, Kappos L; RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1021-1033.

<sup>237</sup> Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Ding N, Cohen JA; SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1009-1020.

<sup>238</sup> Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Huang V, Kappos L; RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1021-1033.

<sup>239</sup> Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin F, Montalban X, Pozzilli C, Scherz T, D'Ambrosio D, Linscheid P, Vaclavkova A, Pirozek-Lawniczek M, Kracker H, Sprenger T. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):558-567.

<sup>240</sup> Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as firstline treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819–1828.

<sup>241</sup> Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1786–1801.

<sup>242</sup> Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829–1839.

<sup>243</sup> Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1786–1801.

trattati con alemtuzumab aveva un peggioramento della disabilità. Vi era inoltre una moderata evidenza di un minor numero di pazienti con nuove lesioni o lesioni che si ingrandiscono nelle sequenze pesate in T2, dato che però in uno studio non raggiungeva la significatività statistica<sup>244</sup>.

Due trial (n=1656) hanno confrontato ocrelizumab con interferon per un periodo di 96 settimane<sup>245</sup>. La frequenza di ricadute annualizzata era significativamente più bassa nel gruppo trattato con ocrelizumab (evidenza di alta qualità) e una maggior proporzione di pazienti nel gruppo trattato con ocrelizumab mostrava un miglioramento della disabilità confermata a 12 e a 24 settimane (evidenza di qualità moderata).

In 2 trial di fase 3 ofatumumab è stato confrontato con la teriflunomide (N=1882)<sup>246</sup>. Il follow-up mediano è stato di 1,6 anni, l'età media era di 38 anni e il 68 % era di sesso femminile. L'ofatumumab era significativamente superiore alla teriflunomide per quanto riguarda la frequenza delle ricadute annualizzate, la percentuale di pazienti con peggioramento della disabilità confermata a 3 e 6 mesi, la percentuale di pazienti che erano migliorati alla valutazione clinica della disabilità. Anche i parametri di RMN, come il numero di lesioni che prendevano contrasto o il numero di nuove lesioni o di lesioni che aumentano di volume nelle sequenze T2 pesate, e i livelli sierici di neurofilamenti a catena leggera andavano nella stessa significativa direzione. Non vi erano invece differenze nella progressione dell'atrofia cerebrale.

*SM secondariamente progressive.* Considerando specificatamente solo gli studi che hanno arruolato pazienti con una forma secondariamente progressive di SM, 7 studi avevano i criteri di eleggibilità (riportati in 9 pubblicazioni) con una numerosità di pazienti da 194 a 1651 e un follow up di 156 settimane. Complessivamente la proporzione di donne era maggiore (59%) rispetto ai maschi, l'età media era di 45,5 anni e i partecipanti avevano avuto una diagnosi di SM da circa 13 anni (intervallo 10-14,7 anni). Al baseline l'EDSS variava fra 4,8 e 5,4 (media delle medie: 5,1).

---

<sup>244</sup> Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as firstline treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819–1828.

<sup>245</sup> Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 221–234.

<sup>246</sup> Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, de Seze J, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloeguen C, Willi R, Li B, Kakarieka A, Tomic D, Goodyear A, Pingili R, Häring DA, Ramanathan K, Merschhemke M, Kappos L; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557.

Quattro trial (N= 2646) confrontavano l'interferon verso il placebo<sup>247, 248, 249, 250</sup>. Dopo 3 anni vi era un effetto significativo sul peggioramento della disabilità confermata a 3 mesi e un effetto più modesto a 6 mesi (meta analisi di moderata qualità di 3 trial)<sup>251, 252, 253</sup>. Questi studi hanno anche riportato una maggiore proporzione di pazienti senza lesioni combinate uniche attive alla RMN nel gruppo trattato con interferon rispetto al gruppo placebo. L'unico studio di estensione ha riportato gli esiti a distanza di 10 anni dalla randomizzazione nello studio principale<sup>254</sup>. Ai pazienti che avevano completato lo studio principale era stato offerto di eseguire la terapia con interferon in aperto per un periodo di 18 mesi. In seguito, se continuare la terapia o meno, era a discrezione del medico curante e del paziente. Un minor numero di pazienti che avevano iniziato subito nello studio principale la terapia con interferon erano progrediti ad un EDSS di 8 o superiore rispetto a coloro che avevano cominciato la terapia con interferon successivamente (29% vs 36,4%).

Un trial (N= 194)<sup>255</sup> ha confrontato il mitoxantrone col placebo ed ha riportato un ridotto rischio di peggioramento della disabilità al follow-up di 104 settimane. Un piccolo gruppo non randomizzato di pazienti aveva anche eseguito una RMN che non aveva mostrato differenze significative nel numero di lesioni che prendevano contrasto o nel numero di pazienti con lesioni che prendevano contrasto con gadolinio, a 1 o 2 anni di follow-up. Le modificazioni medie dal baseline nel numero di nuove lesioni in T2 erano significative a 2 anni ma non ad 1 anno.

Un trial ha confrontato il siponimod (N=1651)<sup>256</sup> col placebo. Al baseline l'intervallo di tempo rispetto

---

<sup>247</sup> Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352(9139): 1491–1497.

<sup>248</sup> Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001; 56(11): 1496–1504.

<sup>249</sup> Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(5): 706–710.

<sup>250</sup> Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63(10): 1788–1795.

<sup>251</sup> Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352(9139): 1491–1497.

<sup>252</sup> Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(5): 706–710.

<sup>253</sup> Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63(10): 1788–1795.

<sup>254</sup> Kuhle J, Hardmeier M, Disanto G, et al. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon beta-1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22(4): 533–543.

<sup>255</sup> Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350): 2018–2025.

<sup>256</sup> Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström

all'esordio della malattia era di 16,8 anni e il tempo trascorso dalla conversione a SMSP era di 3,8 anni. Un minor numero di pazienti che avevano ricevuto siponimod presentava un peggioramento della disabilità confermata a distanza di 3 mesi (26% vs 32%) con una riduzione del rischio relativo del 21%. L'aumento del carico lesionale nelle sequenze T2 pesate e la progressione dell'atrofia era inferiore nel gruppo trattato con siponimod, così come maggiore era il numero di pazienti liberi da lesioni che prendevano contrasto alla RMN o da nuove lesioni o lesioni che si ingrandivano nelle sequenze T2 pesate. Uno studio di estensione a 5 anni<sup>257</sup> mostrava che il trattamento precoce aveva un effetto a distanza sulla progressione della disabilità, sulla frequenza delle ricadute annualizzate e sull'atrofia cerebrale.

---

E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170.

<sup>257</sup> Cree BA, Arnold DL, Fox RJ, Gold R, Vermersch P, Benedict RH, Bar-Or A, Piani-Meier D, Rouyrre N, Ritter S, Kilaru A, Karlsson G, Giovannoni G, Kappos L. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler*. 2022 Apr 5:13524585221083194.

6.9. Proporre il trattamento con ocrelizumab in persone con SM primariamente progressiva, in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria.

*Raccomandazione debole.*

**Review Question 3 Nei pazienti con SM primariamente progressiva, quale è il vantaggio di trattare con una terapia modificante il decorso della malattia (DMD) rispetto a non effettuare alcuna terapia?**

Cinque trial randomizzati e controllati avevano i criteri di eleggibilità per questa review (riportati in 6 pubblicazioni)<sup>258, 259, 260, 261, 262, 263</sup> e tutti confrontavano i farmaci attivi verso placebo, con una numerosità campionaria da 50 a 970 partecipanti (media: 553) e un periodo di follow-up fra le 104 e 156 settimane. Complessivamente, poco più della metà erano maschi e l'età media era di 47 anni. I partecipanti avevano una diagnosi di SM primariamente progressiva da una media di 6 anni (intervallo fra 2,9 e 11,4 anni) e al baseline l'EDSS era fra 4,7 e 5,2 (con una media di 4,9).

Due trial che hanno confrontato l'interferon con il placebo hanno evidenziato modeste differenze nel numero di pazienti la cui disabilità peggiorava al follow-up di 2 anni<sup>264, 265</sup>. Nel singolo studio di estensione disponibile i pazienti che avevano terminato lo studio randomizzato erano stati seguiti per ulteriori 5 anni senza ricevere alcun trattamento<sup>266</sup>. Non vi erano differenze significative fra coloro che avevano cominciato la terapia

<sup>258</sup> Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, et al. Interferon beta-1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60(1): 44–51.

<sup>259</sup> Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10023): 1075–1084.

<sup>260</sup> Montalban X. Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(3 Suppl.): S62–S64.

<sup>261</sup> Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 209–220.

<sup>262</sup> Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61(1): 14–24.

<sup>263</sup> Tur C, Montalban X, Tintore M, et al. Interferon beta-1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Arch Neurol* 2011; 68(11): 1421–1427

<sup>264</sup> Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, et al. Interferon beta-1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60(1): 44–51.

<sup>265</sup> Montalban X. Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(3 Suppl.): S62–S64.

<sup>266</sup> Tur C, Montalban X, Tintore M, et al. Interferon beta-1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Arch Neurol* 2011; 68(11): 1421–1427.

precocemente e coloro che avevano iniziato la terapia in seguito a distanza, per quanto riguarda la proporzione di pazienti che aveva un peggioramento della disabilità, o delle funzioni cognitive o del volume lesionale valutato alla RMN nelle sequenze T2 pesate. Gli autori hanno riportato un effetto positivo del trattamento precoce sulle variazioni dell'atrofia, misurata attraverso la frazione parenchimale encefalica.

Evidenze di qualità moderata di un singolo studio che confrontava il glatiramer acetato con il placebo (N=2646) hanno evidenziato, al termine del periodo di osservazione di 156 settimane, un effetto non significativo relativamente al numero di partecipanti che avevano un peggioramento della disabilità e un tempo più lungo impiegato per arrivare a tale peggioramento<sup>267</sup>.

Evidenze di moderata qualità di un singolo studio che confrontava il fingolimod con placebo (n= 970) hanno mostrato modeste differenze fra i gruppi nella proporzione di pazienti che presentavano un peggioramento della disabilità<sup>268</sup>. Infine, uno studio (n=732) che ha confrontato ocrelizumab con placebo ha mostrato evidenze di alta qualità di un maggior tempo per arrivare a un peggioramento della disabilità nel gruppo trattato con ocrelizumab rispetto al gruppo placebo nel follow-up di 120 settimane, peggioramento confermato a distanza di 12 e 24 settimane. Gli autori hanno riportato evidenze della utilità dell'ocrelizumab rispetto al placebo anche per quanto riguarda le lesioni iper-intense nelle sequenze T2 pesate alla RMN e nelle modificazioni del volume cerebrale valutato in RMN nel follow-up di 120 settimane<sup>269</sup>.

*Valutazione della qualità.* Tutti gli studi presi in considerazione sono stati valutati per il rischio di bias. La generazione e l'occultamento delle liste di randomizzazione erano i problemi più importanti degli studi, sia perché erano stati condotti impropriamente (causando un rischio di bias) sia perché non erano chiaramente descritti nei lavori. I partecipanti, il personale, i valutatori erano ciechi nella maggior parte degli studi, con

---

<sup>267</sup> Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61(1): 14–24.

<sup>268</sup> Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10023):1075–1084.

<sup>269</sup> Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 209–220.

alcune eccezioni che mettevano tali studi ad alto rischio di bias<sup>270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278</sup>. Considerando gli esiti incompleti, pochi trial erano ad alto rischio di bias, o a causa di una percentuale di dati persi maggiore del 20% dei casi inseriti nello studio o a causa di un tasso di abbandono ineguale fra i gruppi sperimentali<sup>279, 280</sup>.

---

<sup>270</sup> Vollmer TL, Sorensen SP, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014;261(4): 773–783.

<sup>271</sup> Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramerin in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12):1087–1097.

<sup>272</sup> Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):416–426.

<sup>273</sup> Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBIF vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): A multicentre, randomised, parallel, open-

<sup>274</sup> Vermersch P, Czlonskowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: A randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6): 705–716.

<sup>275</sup> Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819–1828.

<sup>276</sup> Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1788–1801.

<sup>277</sup> Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829–1839.

<sup>278</sup> Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63(10): 1788–1795.

<sup>279</sup> Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. 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): 977–986.

<sup>280</sup> Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(3): 247–256.

281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295. Vi erano problemi nella valutazione degli esiti e nel reporting selettivo dei dati in alcuni trial sia perché non raggiungevano gli standard richiesti per evitare il rischio di bias<sup>296, 297, 298, 299</sup> sia perché non erano presenti sufficienti informazioni per potere esprimere un giudizio

- 
- <sup>281</sup> Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098-107.
- <sup>282</sup> Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 545–556.
- <sup>283</sup> Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401.
- <sup>284</sup> Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(4): 418–424.
- <sup>285</sup> O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 mug or 500 mug interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: A prospective, randomised, multicenter study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889–897.
- <sup>286</sup> Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: A randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6): 705–716.
- <sup>287</sup> Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1418–1428.
- <sup>288</sup> Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352(9139): 1491–1497.
- <sup>289</sup> Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001; 56(11): 1496–1504.
- <sup>290</sup> Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(5): 706–710.
- <sup>291</sup> Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63(10): 1788–1795.
- <sup>292</sup> Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350): 2018–2025.
- <sup>293</sup> Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10023): 1075–1084.
- <sup>294</sup> Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 209–220.
- <sup>295</sup> Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: The OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* 1999; 53(4): 679–686.
- <sup>296</sup> Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9884): 2167–2175.
- <sup>297</sup> Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): A multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 903–914.
- <sup>298</sup> O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 mug or 500 mug interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: A prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889–897.
- <sup>299</sup> Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):402–415.



motivato sul trial, a causa della mancata disponibilità del protocollo di studio<sup>300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308</sup>.

6.11. Valutare periodicamente il decorso della malattia nelle persone con SM in terapia con DMDs integrando i dati RM con quelli clinici.

*Raccomandazione debole.*

6.12. Quando si trattano pazienti con SM con natalizumab, il rischio di PML deve essere valutato periodicamente misurando il titolo degli anticorpi anti JCV, e il rapporto rischio/beneficio di continuare la terapia deve essere discusso con il paziente. Dopo l'inizio della terapia, considerare di passare a un regime di intervallo tra le somministrazioni ogni 6 settimane, al fine di minimizzare il rischio di PML.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.13. Per monitorare la risposta terapeutica ai DMDs eseguire una RM encefalica con metodologia standardizzata, in genere entro 6 mesi dopo l'inizio della terapia e confrontarla con una successiva effettuata dopo 6-12 mesi. Adattare le tempistiche delle RM tenendo conto di:

- meccanismo di azione del farmaco, in particolare la rapidità d'azione
- attività di malattia, valutando sia gli aspetti clinici che di RM

<sup>300</sup> Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43(4): 655–661.

<sup>301</sup> Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498–1504.

<sup>302</sup> Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285–294.

<sup>303</sup> Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1268–1276.

<sup>304</sup> Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(4): 418–424.

<sup>305</sup> Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, et al. Interferon beta-1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60(1): 44–51.

<sup>306</sup> Montalban X. Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(3 Suppl.): S62–S64.

<sup>307</sup> Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61(1): 14–24.

<sup>308</sup> Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: The OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* 1999; 53(4): 679–686.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.14. Per monitorare la risposta terapeutica in persone in cura con DMD, il dato RM più accurato è la valutazione di nuove lesioni o lesioni con inequivocabile aumento di volume nelle sequenze T2 pesate, eventualmente integrato da lesioni che prendono contrasto al gadolinio. La valutazione di questi parametri richiede:

- Scansioni RM standardizzate di alta qualità
- Interpretazione da parte di medici neuroradiologi/specialisti esperti nella lettura di imaging di SM

La RM deve essere confrontata con quella eseguita in precedenza.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.15. Nel monitoraggio della sicurezza terapeutica in persone trattate con DMDs, eseguire una RM encefalica con metodologia standardizzata:

- ogni anno, in persone a basso rischio di sviluppare una leuco-encefalopatia multifocale progressiva – progressive multifocal leukoencephalopathy (PML);
- ogni 3-6 mesi in persone con anticorpi positivi ad alto titolo ( $> 1,5$ ) per John Cunningham virus (JCV) in terapia con natalizumab da più di 18 mesi;
- in persone ad alto rischio di PML a cui viene cambiato farmaco, al momento della sua sospensione e dopo l'inizio del nuovo trattamento.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

**Review Question 4. Nei pazienti con SM a ricadute in terapia con farmaci modificanti il decorso della malattia (DMD) la presenza di attività di malattia precoce (ricadute e/o progressione della disabilità e/o attività alla Risonanza Magnetica 6/12 mesi dopo l'inizio della terapia) è predittiva di un aumentato rischio di futura disabilità'?**

Una ricerca della letteratura fino al dicembre 2016 ha evidenziato una revisione sistematica e quattro lavori che raggiungevano i criteri di inclusione per questa domanda di revisione.

La revisione sistematica a disposizione<sup>309</sup> ha descritto i criteri utilizzati in letteratura per definire una mancata risposta alla terapia con interferon o glatiramer acetato sia a lungo termine ( $\geq 2$  anni dall'inizio della terapia) che a breve termine ( $\leq 2$  anni dall'inizio della terapia) ed ha valutato il valore predittivo dei criteri di risposta a breve termine (incluso il punteggio all'EDSS e/o i parametri alla RMN/e /o la frequenza delle ricadute) per riconoscere la non risposta a lungo termine, almeno 24 mesi dopo l'inizio del trattamento. Due ulteriori studi non inclusi nella revisione sistematica hanno utilizzato il *Rio Score* e il *Rio Score modificato* a 1 anno per predire la risposta a 3<sup>310</sup> anni e 5<sup>311</sup> anni in pazienti con SM sottoposti a terapia con interferon beta per almeno 1 anno. Sormani et al hanno aggregato i dati provenienti da 9 Centri Europei di SM che avevano valutato la risposta al trattamento a distanza di 3 anni o più<sup>312</sup>. I criteri del "NEDA" sono stati valutati annualmente in uno studio prospettico di una coorte di pazienti con CIS o SMRR per predire la assenza di un peggioramento della disabilità<sup>313</sup>.

Complessivamente, i criteri che includevano la RMN o la RMN associata alle valutazioni cliniche avevano un valore predittivo più alto rispetto ai soli criteri clinici. Quando si consideravano solo i criteri RMN, le valutazioni sulle nuove lesioni/lesioni che aumentavano di volume nelle sequenze T2 pesate davano informazioni migliori rispetto alle lesioni che prendevano contrasto con gadolinio. Dei 16 criteri valutati da Rio et al nella revisione sistematica i seguenti tre sono stati identificati come quelli che avevano il miglior valore predittivo:

1. Una o più lesione nuova/che si ingrandisce in T2
2. Due o più lesioni nuove/che si ingrandiscono in T2
3. Due o più criteri dal *Rio score modificato*

La presenza di una o più lesioni nuove/che si ingrandiscono in T2 utilizzate per predire un peggioramento

---

<sup>309</sup> Rio J and Ruiz-Pena JL. Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term nonresponse to first-line disease modifying therapies in multiple sclerosis: A systematic review and metaanalysis. *J Neurol Sci* 2016; 361: 158–167.

<sup>310</sup> Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, et al. Utility of the Rio score and modified Rio score in Korean patients with multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2015; 10(5): e0129243.

<sup>311</sup> Romeo M, Martinelli V, Rodegher M, et al. Validation of 1-year predictive score of long-term response to interferon-beta in everyday clinical practice multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2015; 22(6): 973–980.

<sup>312</sup> Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al. Assessing response to interferon-beta in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology* 2016; 87(2): 134–140.

<sup>313</sup> Rio J, Rovira A, Blanco Y, et al. Response to treatment with interferon beta in patients with multiple sclerosis. Validation of the Rio Score. *Rev Neurol* 2016; 63(4): 145–150.

dell'EDSS dopo 4-4,8 anni di follow-up aveva una specificità del 70,2% e una sensibilità dell'85,5% per una o più lesioni e una specificità dell'83,6% e una sensibilità del 62,4% per due o più lesioni, in accordo a una meta-analisi di 2 studi<sup>314, 315</sup> (n=764). La presenza di due o più criteri del *Rio score modificato* aveva una specificità dell'89,1% e una sensibilità del 26,4% nel predire un peggioramento dell'EDSS a 4 anni di follow-up, in accordo a una meta-analisi di due studi<sup>316, 317</sup>. Questo risultato è stato confermato nello studio di Romero e colleghi; tuttavia nello studio di Hyun et al. i valori di specificità e sensibilità sembravano essere molto più alti. Rottstein nel 2015 (n=219) ha riportato solo i valori predittivi positivi e negativi del NEDA. I valori positivi predittivi suggerivano che il 71,7% dei partecipanti allo studio con NEDA ad 1 anno avevano una assenza di peggioramento della disabilità a 7 anni di follow-up. Gli autori riportavano anche il più basso (40,7%) e il più alto (43,1%) valore predittivo negativo del NEDA fra i 2 e i 6 anni di follow-up.

*Valutazione della qualità.* Utilizzando i criteri della *Valutazione della Qualità Metodologica delle Revisioni Sistematiche* (AMSTAR), la revisione sistematica è stata classificata come di bassa qualità. Questa classificazione è dovuta alla assenza di informazioni riportate nel lavoro, in particolare, le caratteristiche degli studi inclusi, la lista degli studi esclusi e una valutazione della qualità degli studi inclusi. Gli studi primari sono stati valutati con i criteri del "Robins-I" utilizzati nelle revisioni Cochrane. Tutti i 4 studi sono stati considerati a moderato rischio di bias. Questo era dovuto a una mancanza di informazione sui dati mancanti e sui potenziali fattori confondenti.

---

<sup>314</sup> Prosperini L, Mancinelli CR, De Giglio L, et al. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(5): 566–576.

<sup>315</sup> 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): 1202–1209.

<sup>316</sup> Prosperini L, Mancinelli CR, De Giglio L, et al. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(5): 566–576.

<sup>317</sup> Sormani MP, Rio J, Tintore M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(5): 605–612.

6.11. Valutare periodicamente il decorso della malattia nelle persone con SM in terapia con DMDs integrando i dati RM con quelli clinici.

*Raccomandazione debole.*

6.12. Quando si trattano pazienti con SM con natalizumab, il rischio di PML deve essere valutato periodicamente misurando il titolo degli anticorpi anti JCV, e il rapporto rischio/beneficio di continuare la terapia deve essere discusso con il paziente. Dopo l'inizio della terapia, considerare di passare a un regime di intervallo tra le somministrazioni ogni 6 settimane, al fine di minimizzare il rischio di PML.

*Raccomandazione basata sul consenso*

6.13. Per monitorare la risposta terapeutica ai DMDs eseguire una RM encefalica con metodologia standardizzata, in genere entro 6 mesi dopo l'inizio della terapia e confrontarla con una successiva effettuata dopo 6-12 mesi. Adattare le tempistiche delle RM tenendo conto di:

- meccanismo di azione del farmaco, in particolare la rapidità d'azione
- attività di malattia, valutando sia gli aspetti clinici che di RM

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.14. Per monitorare la risposta terapeutica in persone in cura con DMD, il dato RM più accurato è la valutazione di nuove lesioni o lesioni con inequivocabile aumento di volume nelle sequenze T2 pesate, eventualmente integrato da lesioni che prendono contrasto al gadolinio. La valutazione di questi parametri richiede:

- Scansioni RM standardizzate di alta qualità
- Interpretazione da parte di medici neuroradiologi/specialisti esperti nella lettura di imaging di SM

La RM deve essere confrontata con quella eseguita in precedenza.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.15. Nel monitoraggio della sicurezza terapeutica in persone trattate con DMDs, eseguire una RM encefalica con metodologia standardizzata:

- ogni anno, in persone a basso rischio di sviluppare una leuco-encefalopatia multifocale progressiva – progressive multifocal leukoencephalopathy (PML);
- ogni 3-6 mesi in persone con anticorpi positivi ad alto titolo ( $> 1,5$ ) per John Cunningham virus (JCV) in terapia con natalizumab da più di 18 mesi;
- in persone ad alto rischio di PML a cui viene cambiato farmaco, al momento della sua sospensione e dopo l'inizio del nuovo trattamento.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

**Review question 5. Nei pazienti con SM in terapia con farmaci modificanti il decorso della malattia, una RMN di follow-up deve essere effettuata in un arco temporale pre-specificato, al fine di monitorare la risposta alla terapia e la sicurezza della terapia?**

Non è stato trovato nessun studio che valutasse l'utilità di diversi protocolli di monitoraggio RMN per determinare la risposta al trattamento e la sicurezza della terapia. L'uso della RMN nel follow-up di routine dei pazienti è al momento meno chiaro che nel percorso diagnostico. Negli studi che hanno valutato i criteri di risposta alla terapia (descritti nella domanda di revisione 4), la RMN veniva eseguita 6-12 mesi dopo l'inizio del trattamento e confrontata con una RMN al baseline fatta poco prima o all'inizio della terapia.

Attualmente, vi sono parecchie linee guida che hanno lo scopo di definire le indicazioni e la frequenza di esecuzione della RMN per monitorare il decorso della malattia in pazienti con una diagnosi certa di SM<sup>318, 319</sup>. Solo per riferirsi alle più recenti linee guida, pubblicate dal gruppo di lavoro MAGNIMS, queste coprono gli aspetti specifici dell'uso della RMN per monitorare la risposta al trattamento e la sicurezza della terapia<sup>320</sup>. Lo

<sup>318</sup> Simon JH, Li D, Traboulsee A, et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(2): 455–461.

<sup>319</sup> Cook SD, Dhib-Jalbut S, Dowling P, et al. Use of magnetic resonance imaging as well as clinical disease activity in the clinical classification of multiple sclerosis and assessment of its course: A report from an international CMSC consensus conference, March 5–7, 2010. *Int J MS Care* 2012; 14(3): 105–114.

<sup>320</sup> Wattjes MP, Rovira A, Miller D, et al. Evidencebased guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(10): 597–606.

Steering Committee delle linee guida ha fatto riferimento alle *linee guida di consenso elaborate dal MAGNIMS sull'uso della RMN nella SM per stabilire la prognosi della malattia e per il monitoraggio dei pazienti*, per generare le raccomandazioni che si riferiscono a questa domanda di revisione. In casi selezionati, pazienti in terapia con natalizumab da più di 18 mesi, con alto titolo sierico di anticorpi anti JC virus, la RMN, per motivi di sicurezza<sup>321</sup>, deve essere effettuata più frequentemente, ogni 3-6 mesi<sup>322</sup>. Recentemente inoltre viene consigliato un intervallo di 6 settimane fra le somministrazioni del farmaco e non di 4 settimane per ridurre il rischio di PML<sup>323,324</sup>.

6.16. Proporre un DMD potenzialmente più efficace o con un diverso meccanismo di azione a persone con SM in trattamento con altri DMD che mostrano evidenza di attività di malattia.

*Raccomandazione forte.*

6.17. Per decidere quale diverso DMD proporre alla persona con SM considerare i seguenti fattori:

- La eventuale presenza di sottostante progressione clinica/attività di malattia
- Caratteristiche, preferenze e aspettative della persona con SM
- Desiderio di maternità o paternità
- Eventuali comorbidità
- Gravità della malattia e sua attività
- Profilo di sicurezza del farmaco

<sup>321</sup> Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):925-933.

<sup>322</sup> Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, Sormani MP, Gerevini S, Capra R. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler.* 2020 Sep;26(10):1227-1236.

<sup>323</sup> Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, Goldberg JD, Li X, Riddle E, Smirnakis K, Kasliwal R, Ren Z, Hotermans C, Ho PR, Campbell N. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology.* 2019 Oct 8;93(15):e1452-e1462.

<sup>324</sup> Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, Cutter G, Giovannoni G, Killestein J, Wiendl H, Smirnakis K, Xiao S, Kong G, Kuhelj R, Campbell N; NOVA study investigators. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022 Apr 25:S1474-4422(22)00143-0. Epub ahead of print.

- Accessibilità e disponibilità del farmaco

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.18. Quando il trattamento con un farmaco ad elevata efficacia viene sospeso per inefficacia o per problemi di sicurezza, proporre un differente DMD ad elevata efficacia tenendo conto di:

- attività di malattia clinica e alla RM: maggiore è l'attività di malattia, più è urgente iniziare la nuova terapia;
- caratteristiche farmacocinetiche, emivita e attività biologica del farmaco sospeso;
- possibilità di una riattivazione della malattia o di un fenomeno di *rebound* (*particolarmente con natalizumab e i modulatori della SIP*).

*Raccomandazione basata sul consenso*

6.19. Nel passaggio tra i diversi DMDs, si dovrebbero osservare periodi di wash-out, differenti a seconda del farmaco utilizzato, considerando le diverse farmacocinetiche ed i differenti meccanismi di azione.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

**Review question 6. In pazienti con una SM a ricadute in terapia con interferon o glatiramer acetato e con evidenza di attività di malattia precoce (ricadute e/o progressione della disabilità e/o attività alla RMN 6/12 mesi dopo l'inizio della terapia) quale è il vantaggio di cambiare terapia spostandosi dagli interferoni o dal glatiramer acetato verso farmaci a maggiore efficacia?**

Per le domande di revisione 6-8 la ricerca con il database elettronico ha identificato 3853 lavori. Di questi, 3771 sono stati esclusi sulla base del loro titolo o abstract e 82 sono stati oggetto di una valutazione dell'intero testo. Dopo una revisione completa di tali studi e la eliminazione dei duplicati, 9 studi hanno raggiunto i criteri di eleggibilità per questa revisione. A causa della differenza nei disegni degli studi e nella popolazione di pazienti arruolati, i risultati non possono essere analizzati con una meta-analisi e sono quindi riportati



singolarmente in modo narrativo. Tre studi erano trial randomizzati e controllati<sup>325, 326, 327</sup>; cinque erano studi retrospettivi di coorte<sup>328, 329, 330, 331, 332</sup> ed uno era uno studio prospettico<sup>333</sup>. Prima di passare ad altro farmaco, tutti i partecipanti avevano ricevuto l'interferon beta 1a, l'interferon beta 1b o il glatiramer acetato e sono stati riportati come fallimenti del trattamento, sebbene il significato questi termini non fosse sempre ben definito<sup>334, 335</sup> o fossero solo valutati soggettivamente dal neurologo<sup>336</sup>. Due studi includevano una specifica definizione del fallimento della terapia, combinando la comparsa di ricadute (più di una o più di due) e un peggioramento confermato della disabilità (definita come un aumento in almeno 0,5 punti o un aumento di almeno 1 punto nell'EDSS paragonato a quello presente prima dell'inizio della terapia<sup>337, 338</sup>). In quattro studi i partecipanti

---

<sup>325</sup> Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856): 1829–1839.

<sup>326</sup> Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8): 2023–2032.

<sup>327</sup> Fox E, Edwards K, Burch G, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(5): 607–619.

<sup>328</sup> Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: A US claims database study. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88472.

<sup>329</sup> Braune S, Lang M and Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(2): 327–333.

<sup>330</sup> He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72(4): 405–413.

<sup>331</sup> Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol* 2012; 19(6): 899–904.

<sup>332</sup> Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(4): 373–387.

<sup>333</sup> Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(1): 64–71.

<sup>334</sup> Braune S, Lang M and Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(2): 327–333.

<sup>335</sup> Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol* 2012; 19(6): 899–904.

<sup>336</sup> Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(4): 373–387.

<sup>337</sup> Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: A US claims database study. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88472.

<sup>338</sup> Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(1): 64–71.

che hanno cambiato la terapia sono stati trattati con fingolimod<sup>339, 340, 341, 342, 343</sup>; in due studi, i partecipanti sono passati a natalizumab<sup>344, 345</sup>; in un altro studio i pazienti sono sempre passati a natalizumab<sup>346</sup>; e in un trial i partecipanti sono stati poi trattati con ad alemtuzumab<sup>347</sup>.

Tutti gli studi analizzati hanno costantemente mostrato un effetto benefico nel passare ad alemtuzumab, fingolimod, o natalizumab, confrontati con la terapia precedente con interferon o glatiramer acetato, a seconda degli specifici studi e del farmaco confrontato. Il passare ad alemtuzumab è risultato in un migliore esito, in termini di ricadute, con una minor frequenza di ricadute e una più alta proporzione di partecipanti liberi da ricadute. Il passare ad alemtuzumab determinava anche una proporzione più bassa di partecipanti con un peggioramento della disabilità e un minor numero di pazienti con nuove lesioni o lesioni che ingrandiscono alla RMN nelle sequenze in T2, a distanza di 2 anni dal cambiamento della terapia, con evidenze a moderato rischio di bias<sup>348</sup>. Tuttavia una più ampia proporzione di partecipanti nel gruppo trattato con interferon ha abbandonato lo studio per qualunque motivo e per gli effetti collaterali.

Il passare a fingolimod determinava una riduzione del 61% nella frequenza annualizzata di ricadute, una riduzione del 46-48% delle lesioni che prendevano contrasto col gadolinio e una riduzione del 21-27% nella comparsa di nuove lesioni o di lesioni che ingrandivano nelle sequenze in T2 a distanza di 52 settimane, in uno studio con un basso rischio di bias<sup>349</sup>. Ulteriori evidenze ma con un serio rischio di bias, riportavano un

---

<sup>339</sup> Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8): 2023–2032.

<sup>340</sup> Fox E, Edwards K, Burch G, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(5): 607–619.

<sup>341</sup> Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: A US claims database study. *PLoS ONE* 2014;9(2): e88472

<sup>342</sup> Braune S, Lang M and Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(2): 327–333.

<sup>343</sup> He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72(4): 405–413.

<sup>344</sup> Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(4): 373–387.

<sup>345</sup> Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(1): 64–71.

<sup>346</sup> Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol* 2012; 19(6): 899–904.

<sup>347</sup> Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829–1839.

<sup>348</sup> Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829–1839.

<sup>349</sup> Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8): 2023–2032.

periodo più lungo prima della comparsa di una ricaduta, una più bassa frequenza annualizzata di ricadute nel gruppo che era passato a fingolimod, dopo 51 settimane di osservazione<sup>350</sup>. Infine, le evidenze di due studi con un moderato rischio di bias mostravano dati consistenti, con un maggior intervallo di tempo prima di una ricaduta, una frequenza annualizzata di ricadute più bassa, e un tempo più lungo alla progressione dell'EDSS, a distanza di 2 anni dal cambio della terapia<sup>351, 352</sup>. Tutti questi studi riportavano risultati consistenti di una maggior proporzione di pazienti che abbandonavano lo studio per qualunque motivo nel gruppo trattato con interferon/glatiramer acetato rispetto al gruppo trattato con fingolimod<sup>353, 354, 355, 356</sup>.

Il passare a natalizumab risultava in un intervallo di tempo più lungo prima di una ricaduta o di un peggioramento della disabilità a 2 anni dal passaggio di terapia, secondo evidenze con un rischio serio di bias<sup>357</sup>. L'impatto sulla frequenza annualizzata di ricadute, valutata dopo 2, 3 e 4 anni dal passaggio di terapia, veniva confermata da uno studio successivo con un moderato rischio di bias ma vi era nel gruppo trattato con natalizumab una frequenza di abbandono molto più alta, che richiede cautela nella interpretazione dei dati<sup>358</sup>. Altri studi con un rischio serio di bias non hanno confermato i risultati positivi sulla frequenza annualizzata di ricadute<sup>359</sup> o sul tempo al peggioramento della disabilità<sup>360</sup>. Questi studi riportano piccole differenze nella proporzione di partecipanti che hanno abbandonato lo studio per la comparsa di eventi avversi

---

<sup>350</sup> Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: A US claims database study. PLoS ONE 2014; 9(2): e88472.

<sup>351</sup> Braune S, Lang M and Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. J Neurol 2016; 263(2): 327–333.

<sup>352</sup> He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. JAMA Neurol 2015; 72(4): 405–413.

<sup>353</sup> Fox E, Edwards K, Burch G, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2014; 3(5): 607–619.

<sup>354</sup> Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: A US claims database study. PLoS ONE 2014; 9(2): e88472.

<sup>355</sup> Braune S, Lang M and Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. J Neurol 2016; 263(2): 327–333.

<sup>356</sup> He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. JAMA Neurol 2015; 72(4): 405–413.

<sup>357</sup> Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler 2012; 18(1): 64–71.

<sup>358</sup> Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. Ann Clin Transl Neurol 2015; 2(4): 373–387.

<sup>359</sup> Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. Eur J Neurol 2012; 19(6): 899–904.

<sup>360</sup> Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. Ann Clin Transl Neurol 2015; 2(4): 373–387.

o un più lungo periodo di trattamento prima dell'abbandono dello studio nel gruppo trattato con natalizumab<sup>361</sup>

*Valutazione della qualità.* Le evidenze ottenute con i trial randomizzati e controllati sono stati valutati per il rischio di bias utilizzando la metodica usata nelle revisioni Cochrane. Vi era un basso rischio di bias per la generazione e l'occultamento della lista di randomizzazione, il tasso di abbandono e il rendiconto finale selettivo di tutti i trial inclusi. In due degli studi vi era un alto rischio di bias nella elaborazione e interpretazione dei dati poiché tutti i pazienti, il personale coinvolto nello studio e i valutatori erano a conoscenza della assegnazione nel gruppo di trattamento<sup>362, 363</sup> mentre nel terzo trial<sup>364</sup> il rischio di bias era basso in quanto tutti i partecipanti, il personale che operava nello studio e i valutatori erano ciechi sulla assegnazione ai gruppi di pazienti in esame.

Gli studi di coorte sono stati valutati utilizzando i criteri del "Robins-I" usati nelle revisioni Cochrane, tre sono stati giudicati a moderato rischio di bias<sup>365, 366, 367</sup> e tre con un rischio serio ed importante di bias<sup>368, 369, 370</sup>. L'ambito che più frequentemente aveva un alto rischio di bias era relativo alle misurazioni degli esiti, in quanto i valutatori non erano ciechi sulla assegnazione dei partecipanti ai diversi gruppi in studio. In due studi<sup>371, 372</sup> gli autori non hanno riportato tutti gli esiti specificati nel lavoro ed erano quindi ad alto rischio di *reporting*

---

<sup>361</sup> Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(4): 373–387.

<sup>362</sup> Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829–1839.

<sup>363</sup> Fox E, Edwards K, Burch G, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(5): 607–619

<sup>364</sup> Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8): 2023–2032.

<sup>365</sup> Braune S, Lang M and Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(2): 327–333.

<sup>366</sup> He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72(4): 405–413.

<sup>367</sup> Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(4): 373–387.

<sup>368</sup> Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: A US claims database study. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88472.

<sup>369</sup> Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol* 2012; 19(6): 899–904.

<sup>370</sup> Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(1): 64–71.

<sup>371</sup> Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: A US claims database study. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88472.

<sup>372</sup> Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol* 2012; 19(6): 899–904.

*bias*. Cinque dei sei studi di coorte<sup>373, 374, 375, 376</sup> hanno utilizzato il *propensity score* per tenere conto di possibili effetti confondenti ed uno di questi<sup>377</sup> ha riportato differenze al baseline fra i partecipanti che erano passati a farmaci di seconda linea e quelli che erano passati a diversi farmaci di prima linea.

6.18. Quando il trattamento con un farmaco ad elevata efficacia viene sospeso per inefficacia o per problemi di sicurezza, proporre un differente DMD ad elevata efficacia tenendo conto di:

- attività di malattia clinica e alla RM: maggiore è l'attività di malattia, più è urgente iniziare la nuova terapia;
- caratteristiche farmacocinetiche, emivita e attività biologica del farmaco sospeso;
- possibilità di una riattivazione della malattia o di un fenomeno di *rebound* (*particolarmente con natalizumab e i modulatori della SIP*).

*Raccomandazione basata sul consenso*

6.19. Nel passaggio tra i diversi DMDs, si dovrebbero osservare periodi di wash-out, differenti a seconda del farmaco utilizzato, considerando le diverse farmacocinetiche ed i differenti meccanismi di azione.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

**Review question 7. In pazienti con una SM a ricadute che sospendono una terapia ad alta efficacia, c'è un rischio di un ritorno e/o di un rimbalzo della loro attività di malattia (aumentato rischio di ricadute, progressione della disabilità e/o attività alla RMN)?**

<sup>373</sup> Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: A US claims database study. PLoS ONE 2014; 9(2): e88472.

<sup>374</sup> Braune S, Lang M and Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. J Neurol 2016; 263(2): 327–333.

<sup>375</sup> He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. JAMA Neurol 2015; 72(4): 405–413.

<sup>376</sup> Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. Ann Clin Transl Neurol 2015; 2(4): 373–387.

<sup>377</sup> Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler 2012; 18(1): 64–71.

Per le domande di revisione 6-8 la ricerca con il database elettronico ha identificato 3853 lavori. Di questi, 3771 sono stati esclusi sulla base del loro titolo o abstract e 82 sono stati oggetto di una valutazione dell'intero testo. Dopo una review dell'intero testo e la rimozione dei duplicati 19 studi raggiungevano i criteri di eleggibilità per questa review. Uno studio era un trial controllato e randomizzato<sup>378</sup>, 12 erano studi prospettici di coorte<sup>379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390</sup> e 6 erano studi retrospettivi<sup>391, 392, 393, 394</sup>. In 15 studi i partecipanti erano trattati con natalizumab prima di sospendere la terapia per problemi di sicurezza, mentre in uno studio<sup>395</sup> i partecipanti erano trattati con fingolimod. Il numero di partecipanti inclusi variava da 18 a 333 (media: 83). Le strategie di trattamento dopo la sospensione del farmaco variavano e principalmente includevano le seguenti: nessun trattamento, corticosteroidi, interferon/glatiramer acetato e fingolimod. Vi era

---

<sup>378</sup> Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, Kavak KS, et al. Randomised natalizumab discontinuation study: Taper protocol may prevent disease reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(9): 937–943.

<sup>379</sup> Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, et al. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: A post-marketing study. *Eur J Neurol* 2012; 19(5): 783–787.

<sup>380</sup> Borriello G, Prosperini L, Marinelli F, et al. Observations during an elective interruption of natalizumab treatment: A post-marketing study. *Mult Scler* 2011; 17(3): 372–375.

<sup>381</sup> Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: Evidence from an Italian spontaneous, prospective and observational study (the TY-STOP study). *JAMA Neurol* 2014; 71(8): 954–960.

<sup>382</sup> Cohen M, Maillart E, Tourbah A, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: A French prospective study. *JAMA Neurol* 2014; 71(4): 436–441.

<sup>383</sup> Evangelopoulos ME, Koutoulidis V, Andreadou E, et al. Pulsed corticosteroid treatment in MS patients stabilizes disease activity following natalizumab withdrawal prior to switching to fingolimod. *Int J Neurosci* 2016; 126(12): 1097–1102

<sup>384</sup> Gueguen A, Roux P, Deschamps R, et al. Abnormal inflammatory activity returns after natalizumab cessation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(9): 1038–1040.

<sup>385</sup> Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 2016; 73(7): 790–794.

<sup>386</sup> Magraner MJ, Coret F, Navarre A, et al. Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: A prospective, 6-month observational study. *J Neurol* 2011; 258(10): 1805–1811.

<sup>387</sup> Miravalle A, Jensen R and Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011; 68(2):186–191.

<sup>388</sup> Rossi S, Motta C, Studer V, et al. Treatment options to reduce disease activity after natalizumab: Paradoxical effects of corticosteroids. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20(8): 748–753.

<sup>389</sup> Sangalli F, Moiola L, Ferre L, et al. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 520–526.

<sup>390</sup> West TW and Cree BAC. Natalizumab dosage suspension: Are we helping or hurting? *Ann Neurol* 2010; 68(3): 395–399.

<sup>391</sup> Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, et al. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260(5): 1382–1387

<sup>392</sup> Lo Re M, Capobianco M, Ragonese P, et al. Natalizumab discontinuation and treatment strategies in patients with multiple sclerosis (MS): A retrospective study from two Italian MS centers. *Neurol Ther* 2015; 4(2): 147–157.

<sup>393</sup> Melis M, Cocco E, Frau J, et al. Post-natalizumab clinical and radiological findings in a cohort of multiple sclerosis patients: 12-month follow-up. *Neurol Sci* 2014; 35(3): 401–408.

<sup>394</sup> Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, et al. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: Clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler* 2012; 18(11): 1640–1643.

<sup>395</sup> Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 2016; 73(7): 790–794.

anche una grande variabilità nella lunghezza del periodo di sospensione del farmaco, che variava da 1 a 6 mesi.

Il numero medio/mediano di dosi di natalizumab ricevute prima del cambio di terapia variava da 19 a 41.

*Rebound.* Un rebound era generalmente definito come un ritorno di attività di malattia al di là di quella osservata nel periodo precedente l'inizio della terapia; tuttavia vi erano differenze nella definizione fornita nei diversi studi, che variava da un generico "mutamento del decorso della malattia con peggioramento dell'attività al di là dei livelli del periodo pre-trattamento" a più specifici "aumento nell'attività di malattia che seguiva l'interruzione del trattamento con natalizumab, definita come almeno 4 lesioni gadolinio positive nelle sequenze in T1 in più rispetto alle RMN eseguite prima della terapia". In 11 studi, 2 non hanno riportato evidenze di rebound<sup>396, 397</sup> e 1 non ha riportato alcuna evidenza di sindrome infiammatoria da ricostituzione immunologica<sup>398</sup>. La proporzione di partecipanti che mostrava evidenze di rebound andava, nella maggior parte degli studi, dal 9 al 12%<sup>399, 400, 401, 402, 403</sup>, mentre altri autori hanno riportato percentuali più alte di pazienti che avevano presentato un rebound, come il 14%<sup>404</sup>, il 21,2%<sup>405</sup> e il 38,3%<sup>406</sup>.

*Frequenza delle ricadute:* A 24 settimane dalla sospensione del natalizumab vi era una significativa riduzione nella frequenza annualizzata di ricadute fra il periodo pre-natalizumab e il periodo post-natalizumab<sup>407</sup> e una riduzione nel numero medio di ricadute, sebbene non sia stato riportato nessun valore della  $p$ <sup>408</sup>, secondo studi

---

<sup>396</sup> Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: Evidence from an Italian spontaneous, prospective and observational study (the TY-STOP study). *JAMA Neurol* 2014; 71(8): 954–960.

<sup>397</sup> Melis M, Cocco E, Frau J, et al. Post-natalizumab clinical and radiological findings in a cohort of multiple sclerosis patients: 12-month follow-up. *Neurol Sci* 2014; 35(3): 401–408.

<sup>398</sup> Magraner MJ, Coret F, Navarre A, et al. Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: A prospective, 6-month observational study. *J Neurol* 2011; 258(10): 1805–1811.

<sup>399</sup> Gueguen A, Roux P, Deschamps R, et al. Abnormal inflammatory activity returns after natalizumab cessation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(9): 1038–1040.

<sup>400</sup> Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 2016; 73(7): 790–794.

<sup>401</sup> Sangalli F, Moiola L, Ferre L, et al. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 520–526.

<sup>402</sup> West TW and Cree BAC. Natalizumab dosage suspension: Are we helping or hurting? *Ann Neurol* 2010; 68(3): 395–399.

<sup>403</sup> Salhofer-Polanyi S, Baumgartner A, Kraus J, et al. What to expect after natalizumab cessation in a real-life setting. *Acta Neurol Scand* 2014; 130(2): 97–102.

<sup>404</sup> Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, et al. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: Clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler* 2012; 18(11): 1640–1643.

<sup>405</sup> Lo Re M, Capobianco M, Ragonese P, et al. Natalizumab discontinuation and treatment strategies in patients with multiple sclerosis (MS): A retrospective study from two Italian MS centers. *Neurol Ther* 2015; 4(2): 147–157.

<sup>406</sup> Vidal-Jordana A, Tintore M, Tur C, et al. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: predictive factors. *Mult Scler* 2015; 21(6): 780–785.

<sup>407</sup> Magraner MJ, Coret F, Navarre A, et al. Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: A prospective, 6-month observational study. *J Neurol* 2011; 258(10): 1805–1811.

<sup>408</sup> Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, Kavak KS, et al. Randomised natalizumab discontinuation study: Taper protocol may prevent

di qualità moderata. A 52 settimane dalla sospensione del natalizumab molti studi di modesta o bassa qualità hanno riportato una riduzione significativa nella frequenza annualizzata di ricadute paragonata a quella riscontrata nel periodo pre-natalizumab<sup>409, 410, 411, 412</sup> o hanno descritto una riduzione senza riportare i calcoli statistici<sup>413, 414</sup>. Tuttavia altri studi di buona qualità non hanno riportato modificazioni nella frequenza annualizzata di ricadute e nel numero medio di ricadute nei due periodi considerati<sup>415, 416</sup>.

La terapia dopo il natalizumab variava nei diversi studi. I pazienti trattati con fingolimod approssimativamente 3 mesi dopo la sospensione del natalizumab mostravano una significativa riduzione della frequenza annualizzata di ricadute, mentre quelli che non ricevevano alcun trattamento mostravano un ritorno alla stessa frequenza di ricadute osservata nel periodo prima dell'inizio della terapia con natalizumab, in accordo ad evidenze di buona qualità<sup>417</sup>. Veniva riportato che la lunghezza del periodo di sospensione del farmaco prima del passaggio a fingolimod aveva un impatto sulla proporzione di partecipanti allo studio che presentavano una ricaduta, con un 19,9% se il periodo senza farmaco era di 3 mesi, del 31,1% per un periodo di 3-6 mesi e del 59,1% se il periodo di sospensione era più lungo di 6 mesi<sup>418</sup>. In alcuni studi<sup>419, 420, 421, 422</sup> la ricaduta era

---

disease reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(9): 937–943.

<sup>409</sup> Sangalli F, Moiola L, Ferre L, et al. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 520–526.

<sup>410</sup> Melis M, Cocco E, Frau J, et al. Post-natalizumab clinical and radiological findings in a cohort of multiple sclerosis patients: 12-month follow-up. *Neurol Sci* 2014; 35(3): 401–408.

<sup>411</sup> Salhofer-Polanyi S, Baumgartner A, Kraus J, et al. What to expect after natalizumab cessation in a real-life setting. *Acta Neurol Scand* 2014; 130(2): 97–102.

<sup>412</sup> Vidal-Jordana A, Tintore M, Tur C, et al. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: predictive factors. *Mult Scler* 2015; 21(6): 780–785.

<sup>413</sup> Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: Evidence from an Italian spontaneous, prospective and observational study (the TY-STOP study). *JAMA Neurol* 2014; 71(8): 954–960.

<sup>414</sup> Gueguen A, Roux P, Deschamps R, et al. Abnormal inflammatory activity returns after natalizumab cessation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(9): 1038–1040.

<sup>415</sup> Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, Kavak KS, et al. Randomised natalizumab discontinuation study: Taper protocol may prevent disease reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(9): 937–943.

<sup>416</sup> Lo Re M, Capobianco M, Ragonese P, et al. Natalizumab discontinuation and treatment strategies in patients with multiple sclerosis (MS): A retrospective study from two Italian MS centers. *Neurol Ther* 2015; 4(2): 147–157.

<sup>417</sup> Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, et al. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260(5): 1382–1387.

<sup>418</sup> Cohen M, Maillart E, Tourbah A, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: A French prospective study. *JAMA Neurol* 2014; 71(4): 436–441.

<sup>419</sup> Cohen M, Maillart E, Tourbah A, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: A French prospective study. *JAMA Neurol* 2014; 71(4): 436–441.

<sup>420</sup> Miravalle A, Jensen R and Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011; 68(2): 186–191.

<sup>421</sup> West TW and Cree BAC. Natalizumab dosage suspension: Are we helping or hurting? *Ann Neurol* 2010; 68(3): 395–399.

<sup>422</sup> Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, et al. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: Clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler* 2012; 18(11): 1640–1643.



riportata come un esito continuo relativamente al periodo pre-natalizumab/fingolimod e come un esito dicotomico per il periodo post-natalizumab/fingolimod, così che non era possibile fare un raffronto diretto fra i due periodi presi in esame.

*Modificazioni della RMN* Solo 6 studi hanno riportato i dati di RMN nel periodo pre e post-natalizumab<sup>423, 424, 425, 426, 427, 428</sup> ed i risultati erano meno solidi che quelli relativi alle ricadute. La presenza di nuove lesioni o lesioni che aumentavano di volume nelle sequenze pesate in T2 o di ogni lesione che prendeva contrasto con gadolinio dopo 52 settimane dalla sospensione del farmaco era riportata nel 48% dei partecipanti che avevano interrotto il natalizumab, confrontata con il 54% nel periodo pre-natalizumab<sup>429</sup>. Analogamente, un piccolo studio (n=23) ha riportato una riduzione nella proporzione di partecipanti che avevano una RMN attiva nel periodo post-natalizumab (30%) dopo 15 settimane, confrontata con l'attività durante il periodo pre-natalizumab (70%)<sup>430</sup>. Vari studi hanno riportato un aumento nel numero medio di lesioni che prendevano contrasto con gadolinio in tutti i partecipanti nel periodo pre-natalizumab confrontato con quello durante il periodo post-natalizumab<sup>431, 432, 433, 434</sup>.

*Valutazione della qualità.* La qualità degli studi è stata valutata con la “Valutazione della qualità degli studi prima-dopo (pre-post) senza gruppo di controllo”, un metodo sviluppato dal National Heart, Lung, and Blood

---

<sup>423</sup> Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, et al. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: A post-marketing study. *Eur J Neurol* 2012; 19(5): 783–787.

<sup>424</sup> Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: Evidence from an Italian spontaneous, prospective and observational study (the TY-STOP study). *JAMA Neurol* 2014; 71(8): 954–960.

<sup>425</sup> Gueguen A, Roux P, Deschamps R, et al. Abnormal inflammatory activity returns after natalizumab cessation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(9): 1038–1040.

<sup>426</sup> Magraner MJ, Coret F, Navarre A, et al. Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: A prospective, 6-month observational study. *J Neurol* 2011; 258(10): 1805–1811.

<sup>427</sup> Sangalli F, Moiola L, Ferre L, et al. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 520–526.

<sup>428</sup> Vidal-Jordana A, Tintore M, Tur C, et al. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: predictive factors. *Mult Scler* 2015; 21(6): 780–785.

<sup>429</sup> Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: Evidence from an Italian spontaneous, prospective and observational study (the TY-STOP study). *JAMA Neurol* 2014; 71(8): 954–960.

<sup>430</sup> Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, et al. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: A post-marketing study. *Eur J Neurol* 2012; 19(5): 783–787.

<sup>431</sup> Gueguen A, Roux P, Deschamps R, et al. Abnormal inflammatory activity returns after natalizumab cessation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(9): 1038–1040.

<sup>432</sup> Magraner MJ, Coret F, Navarre A, et al. Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: A prospective, 6-month observational study. *J Neurol* 2011; 258(10): 1805–1811.

<sup>433</sup> Sangalli F, Moiola L, Ferre L, et al. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 520–526.

<sup>434</sup> Vidal-Jordana A, Tintore M, Tur C, et al. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: predictive factors. *Mult Scler* 2015; 21(6): 780–785.

Institute and the Research Triangle Institute International. Uno studio<sup>435</sup> è stato valutato come “buono”; 11 sono stati classificati come discreti”, indicativi di qualche possibilità di bias<sup>436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446</sup> e quattro sono stati classificati come “mediocri” indicativi di un rischio significativo di bias<sup>447, 448, 449, 450</sup>. Le ragioni principali per la classificazione di studi di livello “discreto” o “mediocre” era una mancanza di cecità del valutatore degli esiti, una mancanza di definizione degli obiettivi e degli esiti dello studio, la mancanza di calcolo del potere statistico dello studio e la assenza di analisi statistica dei periodi precedenti o successivi alla assunzione del farmaco in esame.

6.16. Proporre un DMD potenzialmente più efficace o con un diverso meccanismo di azione a persone con SM in trattamento con altri DMD che mostrano evidenza di attività di malattia.

*Raccomandazione forte.*

<sup>435</sup> Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: Evidence from an Italian spontaneous, prospective and observational study (the TY-STOP study). *JAMA Neurol* 2014; 71(8): 954–960.

<sup>436</sup> Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, Kavak KS, et al. Randomised natalizumab discontinuation study: Taper protocol may prevent disease reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(9): 937–943.

<sup>437</sup> Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, et al. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: A post-marketing study. *Eur J Neurol* 2012; 19(5): 783–787.

<sup>438</sup> Cohen M, Maillart E, Tourbah A, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiplesclerosis: A French prospective study. *JAMA Neurol* 2014; 71(4): 436–441.

<sup>439</sup> Gueguen A, Roux P, Deschamps R, et al. Abnormal inflammatory activity returns after natalizumab cessation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(9): 1038–1040

<sup>440</sup> Magraner MJ, Coret F, Navarre A, et al. Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: A prospective, 6-month observational study. *J Neurol* 2011; 258(10): 1805–1811.

<sup>441</sup> Miravalle A, Jensen R and Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011; 68(2):186–191.

<sup>442</sup> Sangalli F, Moiola L, Ferre L, et al. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 520–526.

<sup>443</sup> Lo Re M, Capobianco M, Ragonese P, et al. Natalizumab discontinuation and treatment strategies in patients with multiple sclerosis (MS): A retrospective study from two Italian MS centers. *Neurol Ther* 2015; 4(2): 147–157

<sup>444</sup> Melis M, Cocco E, Frau J, et al. Post-natalizumab clinical and radiological findings in a cohort of multiple sclerosis patients: 12-month follow-up. *Neurol Sci* 2014; 35(3): 401–408.

<sup>445</sup> Salhofer-Polanyi S, Baumgartner A, Kraus J, et al. What to expect after natalizumab cessation in areal-life setting. *Acta Neurol Scand* 2014; 130(2):97–102.

<sup>446</sup> Vidal-Jordana A, Tintore M, Tur C, et al. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: predictive factors. *Mult Scler* 2015; 21(6): 780–785.

<sup>447</sup> Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 2016; 73(7): 790–794.

<sup>448</sup> West TW and Cree BAC. Natalizumab dosage suspension: Are we helping or hurting? *Ann Neurol* 2010; 68(3): 395–399.

<sup>449</sup> Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, et al. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260(5): 1382–1387.

<sup>450</sup> Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, et al. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: Clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler* 2012; 18(11): 1640–1643.

6.17. Per decidere quale diverso DMD proporre alla persona con SM considerare i seguenti fattori:

- La eventuale presenza di sottostante progressione clinica/attività di malattia
- Caratteristiche, preferenze e aspettative della persona con SM
- Desiderio di maternità o paternità
- Eventuali comorbidità
- Gravità della malattia e sua attività
- Profilo di sicurezza del farmaco
- Accessibilità e disponibilità del farmaco

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.18. Quando il trattamento con un farmaco ad elevata efficacia viene sospeso per inefficacia o per problemi di sicurezza, proporre un differente DMD ad elevata efficacia tenendo conto di:

- attività di malattia clinica e alla RM: maggiore è l'attività di malattia, più è urgente iniziare la nuova terapia;
- caratteristiche farmacocinetiche, emivita e attività biologica del farmaco sospeso;
- possibilità di una riattivazione della malattia o di un fenomeno di *rebound* (particolarmente con *natalizumab* e i modulatori della SIP).

*Raccomandazione basata sul consenso*

6.19. Nel passaggio tra i diversi DMDs, si dovrebbero osservare periodi di wash-out, differenti a seconda del farmaco utilizzato, considerando le diverse farmacocinetiche ed i differenti meccanismi di azione.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

**Review question 8. In pazienti con una SM a ricadute che sospendono una terapia ad alta efficacia, quale è il vantaggio di effettuare un'altra terapia?**

Per le domande di revisione 6-8 la ricerca con il database elettronico ha identificato 3853 lavori. Di questi, 3771 sono stati esclusi sulla base del loro titolo o abstract e 82 sono stati oggetto di una valutazione dell'intero

testo. Dopo una review dell'intero testo e la rimozione dei duplicati, quattro studi raggiungevano i criteri di eleggibilità; tre erano studi prospettici di coorte<sup>451, 452, 453</sup>; uno era un trial randomizzato controllato<sup>454</sup> e i partecipanti di tutti gli studi erano stati trattati con natalizumab prima di passare ad un'altra terapia modificante il decorso della malattia (DMT). Il numero dei partecipanti arruolati negli studi variava da 110 a 214 (media: 166) e la lunghezza del follow-up dopo il cambiamento della terapia durava da 28 a 52 settimane (media: 44 settimane). A causa delle differenze nei disegni degli studi e dei gruppi in terapia dopo il passaggio ad altro farmaco, non era possibile effettuare una meta-analisi dei dati e i risultati sono riportati singolarmente in modo narrativo.

Le evidenze di un singolo studio randomizzato e controllato, con un alto rischio di bias, hanno indicato che un minor numero di partecipanti che rimanevano in terapia con natalizumab avevano ricadute (4%) confrontati con coloro che passavano a placebo (17%) o ad altre terapie (20%) (interferon, glatiramer acetato e metilprednisolone), a 24 settimane dal passaggio di terapia. Analogamente, nel gruppo in natalizumab, nessun partecipante aveva una ricorrenza di malattia (una nuova lesione che prendeva contrasto con gadolinio di >0,8 cm<sup>3</sup> o 2 o più lesioni gadolinio positive di qualunque dimensione), confrontato con il 46% nel gruppo placebo e il 37% negli altri gruppi in terapia<sup>455</sup>. Vi erano evidenze da un altro studio osservazionale con un moderato rischio di bias, che ha confrontato pazienti che passavano da natalizumab a fingolimod o a interferon/glatiramer acetato. I risultati mostravano un ridotto rischio di ricadute e una più bassa proporzione di pazienti che mostravano un peggioramento della disabilità (11,4% vs 22,5%) nel gruppo in fingolimod ad 1 anno dopo il cambiamento di terapia, senza differenze significative fra i gruppi nel tempo di peggioramento della disabilità<sup>456</sup>. Evidenze ulteriori con un rischio serio di bias non indicavano differenze nel passare a fingolimod o a interferon/glatiramer acetato nel numero di partecipanti che erano liberi da ricadute<sup>457</sup>. Infine, il passaggio

---

<sup>451</sup> Sangalli F, Moiola L, Ferre L, et al. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 520–526.

<sup>452</sup> Alping P, Frisell T, Novakova L, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79(6): 950–958.

<sup>453</sup> Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, et al. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(11): 3275–3286.

<sup>454</sup> Fox RJ, Cree BAC, De Seze J, et al. MS disease activity in RESTORE: A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82(17): 1491–1498.

<sup>455</sup> Fox RJ, Cree BAC, De Seze J, et al. MS disease activity in RESTORE: A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82(17): 1491–1498.

<sup>456</sup> Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, et al. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(11): 3275–3286

<sup>457</sup> Sangalli F, Moiola L, Ferre L, et al. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 520–526.

da natalizumab a rituximab risultava in un ridotto rischio di ricadute se confrontato a quello associato al passaggio a fingolimod e in una proporzione inferiore di partecipanti con lesioni che prendevano contrasto, in accordo ad evidenze con un moderato rischio di bias<sup>458</sup>.

*Valutazione della qualità.* In accordo al metodo Cochrane per “ROBINS-I” due degli studi osservazionali sono stati giudicati a moderato rischio di bias<sup>459, 460</sup>, e il terzo<sup>461</sup> a rischio serio di bias. Tutti e tre gli studi di coorte osservazionali avevano un alto rischio di bias per le valutazioni e misurazioni degli esiti, in quanto i valutatori non erano in cieco rispetto al trattamento ricevuto dai partecipanti. Non vi era una chiara evidenza di bias nella selezione dei casi, e non era chiaro quanti partecipanti hanno lasciato prematuramente questi studi. Solo Alping et al.<sup>462</sup> e Iaffaldano et al.<sup>463</sup> hanno utilizzato il propensity score con appaiamento per tenere conto di potenziali fattori confondenti. Il trial randomizzato controllato<sup>464</sup> è stato giudicato ad alto rischio di bias. Vi era un alto rischio di *performance e detection bias* in quanto tutti pazienti, il personale coinvolto e i valutatori erano a conoscenza della assegnazione dei pazienti nei gruppi in esame. Vi era un rischio di bias non chiaro relativamente ai dati mancanti negli esiti, in quanto gli autori hanno riportato i dati del drop-out solo per la 52<sup>a</sup> settimana di follow-up, e gli esiti finali sono stati riportati solo alla 24<sup>a</sup> settimana. Vi era un basso rischio di bias per la generazione e l'occultamento della lista di randomizzazione.

6.20. Considerare di proseguire il DMD se la malattia è stabile (clinicamente e alla RM) e non ci sono problemi di sicurezza e tollerabilità.

*Raccomandazione debole.*

<sup>458</sup> Alping P, Frisell T, Novakova L, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79(6): 950–958.

<sup>459</sup> Alping P, Frisell T, Novakova L, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79(6): 950–958.

<sup>460</sup> Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, et al. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(11): 3275–3286.

<sup>461</sup> Sangalli F, Moiola L, Ferre L, et al. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 520–526.

<sup>462</sup> Alping P, Frisell T, Novakova L, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79(6): 950–958.

<sup>463</sup> Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, et al. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(11): 3275–3286.

<sup>464</sup> Fox RJ, Cree BAC, De Seze J, et al. MS disease activity in RESTORE: A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82(17): 1491–1498.

**Review question 9. In pazienti con una SM a ricadute in terapia con farmaci che modificano il decorso della malattia (DMD) e che rimangono stabili per un lungo periodo di tempo, quale è il vantaggio di continuare la terapia rispetto a sospendere il trattamento.**

La ricerca con il database elettronico per questa domanda ha identificato 3066 lavori. Dopo la rimozione dei duplicati, 3014 sono stati esclusi sulla base del loro titolo o abstract. Dopo una review dell'intero testo, uno studio è stato escluso e solo uno studio prospettico di coorte raggiungeva i criteri di eleggibilità<sup>465</sup>. Questo studio includeva pazienti trattati con interferon o glatiramer acetato senza ricadute per almeno 5 anni al momento della sospensione del farmaco e seguiti per almeno 3 anni dopo la sospensione e sono stati confrontati pazienti che hanno interrotto la terapia verso quelli che hanno continuato la terapia utilizzando il sistema di correzione del *propensity score*. Al baseline, l'età media era di 44 anni e l'EDSS medio di 3,5. La ragione della sospensione del farmaco era stata riconosciuta e riportata nel 40% dei pazienti (26,2% per intolleranza al farmaco, 23,8% per mancanza di miglioramento, 13% per eventi avversi e 11% per progressione di malattia). Vi era poca differenza fra i gruppi nella proporzione di partecipanti che ricadevano (36% vs 37,8%) e nel tempo alla ricaduta, in base ad evidenze con un moderato rischio di bias. Vi era un più lungo intervallo di tempo alla progressione della disabilità nel gruppo di partecipanti che continuavano il trattamento rispetto al gruppo che lo aveva sospeso<sup>466</sup>.

*Valutazione della qualità.* In accordo al metodo Cochrane per "ROBINS-I", lo studio nel complesso è stato giudicato a moderato rischio di bias. Questo era dovuto a un non chiaro *attrition bias* perché gli autori non hanno riportato se qualche dato era mancante. Vi era un rischio moderato di *detection bias* perché non era possibile nascondere la sospensione del trattamento.

6.21. In casi selezionati, con decorso particolarmente aggressivo e che non rispondono anche a terapie ad alta efficacia, valutare la possibilità di un trapianto autologo con cellule staminali ematopoietiche,

<sup>465</sup> Kister I, Spelman T, Alroughani R, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: A propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(10): 1133–1137.

<sup>466</sup> Kister I, Spelman T, Alroughani R, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: A propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(10): 1133–1137.

indirizzando la persona con SM ad un centro emato-neurologico con esperienza nella procedura e discutendo i possibili benefici e i possibili rischi ed effetti collaterali della terapia.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

Il trapianto autologo con cellule staminali ematopoietiche è una procedura da molti anni utilizzata per le gravi malattie autoimmuni non sensibili alle usuali ed approvate terapie. In sintesi un anomalo sistema immune viene sostituito da uno nuovo, ma autologo, che potrebbe indurre una assenza di malattia per un lungo periodo di tempo. Nelle malattie autoimmuni, dopo un periodo di sperimentazione animale, in modelli di encefalite allergica sperimentale (il modello animale della sclerosi multipla-SM) o nel ratto e nel topo affetto da lupus o artrite reumatoide, in cui venne dimostrato che il trapianto autologo era in grado di curare tali patologie<sup>467</sup>, è iniziato lo studio sull'uomo, in particolare nella SM e nella sclerosi sistemica progressiva. Nei primi anni sono state trattate prevalentemente SM progressive in fase avanzata di malattia ma successivamente è apparso chiaro che i migliori risultati si ottenevano in pazienti ancora nella fase a ricadute e remissione, con importante attività infiammatoria e non sensibili alle comuni terapie<sup>468</sup>. Nel corso degli anni il numero di casi trattati è andato progressivamente aumentando (2766 casi dal 1994 al 2018 in Europa)<sup>469</sup> e si è passati da studi di fase 1 a studi di fase 2 con lunghi follow-up<sup>470</sup>, a studi di fase 3 randomizzati verso terapie approvate, che ne hanno dimostrato la superiore efficacia<sup>471</sup>. Parallelamente, con il passare degli anni il rischio di mortalità si è ridotto

<sup>467</sup> van Gelder M, van Bekkum DW. Effective treatment of relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis with pseudoautologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996;18(6):1029-34.

<sup>468</sup> Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(7):391-405.

<sup>469</sup> Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, Greco R, Jessop H, Kazmi M, Kirgizov K, Labopin M, Mancardi G, Martin R, Moore J, Muraro PA, Rovira M, Sormani MP, Snowden JA; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(2):283-306.

<sup>470</sup> Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Steinmiller KC, Griffith LM, Muraro PA, Openshaw H, Sayre PH, Stuve O, Arnold DL, Wener MH, Georges GE, Wundes A, Kraft GH, Bowen JD. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2017;88(9):842-852.

<sup>471</sup> Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, Fagius J, Rose J, Nelson F, Barreira AA, Carlson K, Han X, Moraes D, Morgan A, Quigley K, Young K, Buckley R, Alldredge C, Clendenan A, Calvario MA, Henry J, Jovanovic B, Helenowski IB. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(2):165-174.

in misura significativa e negli ultimi anni è stato valutato di essere intorno allo 0,3%<sup>472</sup>. Tutti questi ultimi 25 anni di ricerca e studio hanno portato attualmente all'utilizzo di questa procedura per casi di SM altamente selezionati, cioè pazienti con una forma particolarmente aggressiva di malattia, che hanno importante attività clinica e alla risonanza magnetica (RMN), che non rispondono alle comuni e approvate terapie, che conservano ancora un certo grado di autonomia e che hanno una prognosi molto grave per quel che riguarda la loro disabilità entro breve tempo e per i quali non esistono al momento valide alternative terapeutiche. Recentemente il trapianto autologo è stato approvato dalle autorità sanitarie in alcuni paesi come la Svezia e la Svizzera. Nelle linee guida dell'*Autoimmune Disease Working Party* della Società Europea per il Trapianto di Midollo Osseo (EBMT) viene raccomandato il trapianto autologo in casi di SM a ricadute e remissione con attività clinica e RMN<sup>473</sup>. La Società americana per il trapianto di midollo osseo ha pubblicato un lavoro sul tema concludendo che il trapianto autologo è uno "standard of care" per forme di SM a ricadute e remissione refrattarie alla terapia usuale<sup>474</sup>. Il Comitato Scientifico della *National Multiple Sclerosis Society*, la Società che negli Stati Uniti rappresenta i pazienti, ha raccomandato il trapianto autologo come procedura utile per le persone con SM con attività di malattia e non sensibili alle terapie approvate<sup>475</sup>. In Italia, negli ultimi 20 anni, sono stati trapiantati con successo più di 200 casi di SM con una stabilizzazione della malattia, dopo 10 anni dal trattamento, in circa il 70% dei pazienti trattati<sup>476</sup>. Pertanto il trapianto autologo di cellule ematopoietiche è una procedura ampiamente utilizzata nel mondo e nel nostro paese e necessita di essere inserita nelle linee

---

<sup>472</sup> Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, Signori A, Laroni A, Saccardi R, Mancardi GL. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*. 2017;88(22):2115-2122. Erratum in: *Neurology*. 2017;89(2):215.

<sup>473</sup> Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, Greco R, Jessop H, Kazmi M, Kirgizov K, Labopin M, Mancardi G, Martin R, Moore J, Muraro PA, Rovira M, Sormani MP, Snowden JA; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(2):283-306.

<sup>474</sup> Cohen JA, Baldassari LE, Atkins HL, Bowen JD, Bredeson C, Carpenter PA, Corboy JR, Freedman MS, Griffith LM, Lowsky R, Majhail NS, Muraro PA, Nash RA, Pasquini MC, Sarantopoulos S, Savani BN, Storek J, Sullivan KM, Georges GE. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment-Refractory Relapsing Multiple Sclerosis: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(5):845-854.

<sup>475</sup> Miller AE, Chitnis T, Cohen BA, Costello K, Sicotte NL, Stacom R; National Medical Advisory Committee of the National Multiple Sclerosis Society. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Multiple Sclerosis: Recommendations of the National Multiple Sclerosis Society. *JAMA Neurol*. 2021;78(2):241-246.

<sup>476</sup> Boffa G, Massacesi L, Inglese M, Mariottini A, Capobianco M, Lucia M, Amato MP, Cottone S, Gualandi F, De Gobbi M, Greco R, Scimè R, Frau J, Zimatore GB, Bertolotto A, Comi G, Uccelli A, Signori A, Angelucci E, Innocenti C, Ciceri F, Repice AM, Sormani MP, Saccardi R, Mancardi G; Italian BMT-MS study group. Long-Term Clinical Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;10.1212/WNL.0000000000011461. Epub ahead of print. Erratum in: *Neurology*. 2021 Jul 27;97(4):203.



guida sulla SM, precisando, come è stato fatto nella raccomandazione 6.21 che deve essere effettuata in casi selezionati con decorso particolarmente aggressivo, che non rispondono a terapie approvate ad alta efficacia, indirizzando il paziente ad un centro emato-neurologico che ha esperienza nella procedura e discutendo con il paziente i possibili benefici, i possibili rischi e gli effetti collaterali.

6.22. Avvisare tutte le donne con SM in età fertile di pianificare prima la loro gravidanza. Informare che i DMD non sono approvati per l'uso in gravidanza, ad eccezione del glatiramer acetato e degli interferoni.

*Raccomandazione debole.*

6.23. Nelle donne con SM che pianificano una gravidanza, se esiste un alto rischio di riattivazione di malattia, considerare l'utilizzo degli interferoni o del glatiramer acetato fino alla conferma della gravidanza. In casi selezionati di donne con attività di malattia, considerare la prosecuzione della terapia durante la gravidanza con glatiramer acetato o interferoni, dopo valutazione dei rischi e benefici.

*Raccomandazione debole.*

6.24. Nelle donne con SM e persistente elevata attività di malattia, in generale è opportuno consigliare di posticipare la gravidanza. Nelle donne che decidano comunque di intraprendere una gravidanza o abbiano una gravidanza non pianificata considerare la terapia con farmaci ad alta efficacia, in base alle evidenze più aggiornate sulla sicurezza del farmaco e previa approfondita discussione e condivisione dei possibili rischi.

*Raccomandazione debole.*

6.25. Tenendo conto del profilo rischi-benefici, opzioni terapeutiche quali alemtuzumab, cladribina, ocrelizumab, natalizumab nei casi molto attivi in fase di pianificazione della gravidanza, considerando i diversi periodi di wash-out, possono essere valutati caso per caso, con approfondita discussione, condivisione dei possibili rischi e sulla base dei dati più recenti della letteratura

*Raccomandazione debole.*

6.26. Riguardo all'allattamento fare riferimento alle diverse schede tecniche dei farmaci.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

**Review question 10. Nelle donne con SM in terapia con farmaci che modificano il decorso della malattia (DMD) e che desiderano una gravidanza o che hanno una gravidanza non pianificata precedentemente, quale deve essere la strategia terapeutica?**

Per questa domanda, è stata utilizzata una revisione sistematica<sup>477</sup> per individuare gli studi pubblicati prima del 2012 e otto studi raggiungevano i criteri di eleggibilità. Questi studi erano integrati da una ricerca elettronica di un database, che ha identificato 808 lavori pubblicati fra il gennaio 2012 e il dicembre 2016, e di questi 787 sono stati eliminati sulla base del titolo o abstract e 21 sono stati valutati con un esame completo dell'intero testo pubblicato. Dopo la revisione e la rimozione dei duplicati, 14 studi raggiungevano i criteri di eleggibilità per questa domanda, risultando in un totale di 19 studi disponibili. A causa delle differenze nel disegno degli studi e della popolazione arruolata, non era possibile effettuare una meta-analisi, e i risultati sono riportati singolarmente in modalità narrativa.

Molti studi hanno studiato l'effetto della esposizione al beta interferon e/o glatiramer acetato<sup>478, 479, 480, 481, 482,</sup>

<sup>477</sup> Lu E, Wang BW, Guimond C, et al. Disease modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: A systematic review. *Neurology* 2012; 79(11):1130–1135.

<sup>478</sup> Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75(20): 1794–1802.

<sup>479</sup> Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: A longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65(6): 807–811.

<sup>480</sup> Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE, et al. Final results from the Betaseron (interferon beta-1b) Pregnancy Registry: A prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open* 2014; 4(5): e004536

<sup>481</sup> De las Heras V, De Andres C, Tellez N, et al. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: A descriptive study in the Spanish population. *Mult Scler* 2007; 13(8): 981–984.

<sup>482</sup> Fares J, Nassar AH, Gebeily S, et al. Pregnancy outcomes in Lebanese women with multiple sclerosis (the LeMS study): A prospective multicentre study. *BMJ Open* 2016; 6(5): e011210

483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493 mentre un numero minore di studi più recenti hanno valutato l'effetto del natalizumab<sup>494, 495, 496</sup>, del dimetilfumarato<sup>497</sup>, teriflunomide<sup>498</sup> e fingolimod<sup>499</sup>. Nella maggior parte degli studi, le donne sono state classificate come esposte a un farmaco DMT, purché l'ultima dose/iniezione di farmaco fosse somministrata dopo l'ultimo ciclo mestruale, prima del concepimento. Le partecipanti sono state arruolate attraverso i registri dei pazienti, i Centri SM e i trial clinici e attraverso i data-base di farmacovigilanza globale delle Aziende Farmaceutiche. Il numero di gravidanze incluse negli studi era variabile da 35 a 445 (media: 206).

*Esposizione a interferon e/o glatiramer acetate.* Riguardo alla esposizione a interferon, uno studio con un moderato rischio di bias non mostrava differenze significative fra i gruppi (esposti vs non esposti) nella

---

<sup>483</sup> Fernandez Liguori N, Klajn D, Acion L, et al. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Mult Scler* 2009; 15(5): 555–562.

<sup>484</sup> Fragoso YD, Boggild M, Macías-Islas MA, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(2): 154–159.

<sup>485</sup> Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after glatiramer acetate exposure in patients with multiple sclerosis: A prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* 2012; 12: 124.

<sup>486</sup> Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, et al. Multiple sclerosis and pregnancy: Experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5(5): 247–253.

<sup>487</sup> Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler* 2015; 22(6): 810–816.

<sup>488</sup> Lu E, Dahlgren L, Sadovnick AD, et al. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Mult Scler* 2012; 18(4): 460–467.

<sup>489</sup> Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol* 2008; 255(8): 1250–1253.

<sup>490</sup> Romero RS, Lunzmann C and Bugge J-P. Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(5): 587–589.

<sup>491</sup> Shimizu Y, Makioka H, Harada N, et al. Outcomes of pregnancy during interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis: Interim results of a postmarketing surveillance study. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015; 6(4): 402–408.

<sup>492</sup> Weber-Schoendorfer C and Schaefer C. Multiple sclerosis immunomodulators. pregnancy outcome: A prospective observational study. *Mult Scler* 2009; 15(9): 1037–1042.

<sup>493</sup> Hakkarainen KM, Juuti R, Burkill S, Geissbühler Y, Sabidó M, Popescu C, Suzart-Woischnik K, Hillert J, Artama M, Verkkoniemi-Ahola A, Myhr KM, Mehtälä J, Bahmanyar S, Montgomery S, Korhonen P. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420951072.

<sup>494</sup> Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy: A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015; 21(2): 198–205.

<sup>495</sup> Friend S, Richman S, Bloomgren G, et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (natalizumab) pregnancy exposure registry: A global, observational, follow-up study. *BMC Neurol* 2016; 16(1): 150.

<sup>496</sup> Hellwig K, Haghikia A, Gold R, et al. Pregnancy and natalizumab: Results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011; 17(8): 958–963.

<sup>497</sup> Gold R, Phillips JT, Havrdova E, et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: Preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trial and postmarketing experience. *Neurol Ther* 2015; 4(2): 93–104.

<sup>498</sup> Kieseier BC and Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014; 3(2): 133–138.

<sup>499</sup> Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 82(8): 674–680.

proporzione di neonati con un basso peso alla nascita<sup>500</sup>. Tale dato era confermato da altri due studi che avevano un serio rischio di bias<sup>501, 502</sup>. Riguardo agli aborti spontanei, evidenze con un serio rischio di bias, dovuto al basso numero di pazienti, indicava una più alta proporzione di donne che avevano un aborto spontaneo nel gruppo esposto<sup>503, 504, 505, 506</sup>. La proporzione di neonati con malformazioni congenite era più alta nel gruppo esposto (9% vs 5%)<sup>507</sup> ma tale dato non è stato confermato da uno studio successivo che ha mostrato un più alto rischio nel gruppo non esposto (3,1% vs 5,5%)<sup>508</sup>. In uno studio di registro che ha valutato l'outcome in Svezia e Finlandia di 2831 gravidanze non vi erano differenze significative fra esposte e non esposte riguardo all'esito della gravidanza o nella percentuale di malformazioni fetali<sup>509</sup>. Per il glatiramer acetato, evidenze con un moderato rischio di bias (n=246) indicavano un più alto numero di aborti spontanei nel gruppo esposto rispetto al gruppo non esposto (8,6% vs 6,3%); tuttavia, le malformazioni congenite erano maggiori nel gruppo non esposto (6,7% vs 2,2%)<sup>510</sup>. Sette ulteriori studi includevano donne che erano state esposte a interferon o glatiramer acetato; in tre di questi studi i gruppi esposti erano raggruppati<sup>511, 512, 513</sup> mentre in quattro i gruppi

---

<sup>500</sup> Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis: A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2015; 22(6): 801–809.

<sup>501</sup> Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: A longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65(6): 807–811.

<sup>502</sup> Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol* 2008; 255(8): 1250–1253.

<sup>503</sup> Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75(20): 1794–1802.

<sup>504</sup> Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: A longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65(6): 807–811.

<sup>505</sup> Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol* 2008; 255(8): 1250–1253.

<sup>506</sup> Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis: A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2015; 22(6): 801–809.

<sup>507</sup> Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: A longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65(6): 807–811.

<sup>508</sup> Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis: A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2015; 22(6): 801–809.

<sup>509</sup> Hakkarainen KM, Juuti R, Burkill S, Geissbühler Y, Sabidó M, Popescu C, Suzart-Woischnik K, Hillert J, Artama M, Verkkoniemi-Ahola A, Myhr KM, Mehtälä J, Bahmanyar S, Montgomery S, Korhonen P. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420951072.

<sup>510</sup> Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler* 2015; 22(6): 810–816.

<sup>511</sup> Lu E, Wang BW, Guimond C, et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: A systematic review. *Neurology* 2012; 79(11): 1130–1135.

<sup>512</sup> De las Heras V, De Andres C, Tellez N, et al. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: A descriptive study in the Spanish population. *Mult Scler* 2007; 13(8): 981–984.

<sup>513</sup> Fernandez Liguori N, Klajn D, Acion L, et al. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Mult Scler* 2009; 15(5): 555–562.

erano separati, risultando quindi essere studi a 3 braccia<sup>514, 515, 516, 517</sup>. Vi erano dati inconsistenti fra i differenti studi in relazione al basso peso alla nascita, agli aborti spontanei e alle malformazioni congenite.

*Esposizione al natalizumab.* Uno studio con un serio rischio di bias ha confrontato un gruppo esposto a natalizumab con un altro esposto a interferon o glatiramer acetato ed ha evidenziato poche differenze nei gruppi per quanto riguarda la proporzione di neonati con basso peso alla nascita ma ha mostrato un più alto rischio di aborto spontaneo nel gruppo esposto a interferon o glatiramer acetato (21,1% vs 17,4%) e una maggior proporzione di neonati con malformazioni congenite nel gruppo esposto a natalizumab (3,9% vs 1,4%)<sup>518</sup>.

Confrontate con donne che non erano state esposte a un farmaco DMD, evidenze con un serio rischio di bias hanno evidenziato una più alta proporzione di donne che hanno avuto aborti spontanei nel gruppo esposto a natalizumab ma una maggior proporzione di neonati con malformazioni congenite nel gruppo non esposto<sup>519</sup>.

*Esposizione ad altre terapie modificanti il decorso della malattia.* Tre studi con un serio rischio di bias hanno confrontato gli esiti della gravidanza in donne che avevano avuto un concepimento non pianificato mentre erano in terapia con dimetilfumarato<sup>520</sup> fingolimod<sup>521</sup> e teriflunomide<sup>522</sup> nel corso dei trial clinici, confrontate con coloro che avevano ricevuto il placebo. In ambedue gli studi che avevano valutato il fingolimod e la teriflunomide<sup>523,524</sup> il gruppo placebo non ha potuto essere valutato poiché vi erano troppo pochi partecipanti.

Nelle donne che avevano ricevuto il fingolimod il 24% aveva avuto un aborto spontaneo, e il 5% di nati vivi

---

<sup>514</sup> Fragoso YD, Boggild M, MacIas-Islas MA, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(2): 154–159.

<sup>515</sup> Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after glatiramer acetate exposure in patients with multiple sclerosis: A prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* 2012; 12: 124.

<sup>516</sup> Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, et al. Multiple sclerosis and pregnancy: Experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5(5): 247–253.

<sup>517</sup> Weber-Schoendorfer C and Schaefer C. Multiple sclerosis immunomodulators. pregnancy outcome: A prospective observational study. *Mult Scler* 2009; 15(9): 1037–1042.

<sup>518</sup> Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy: A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015; 21(2): 198–205.

<sup>519</sup> Hellwig K, Haghikia A, Gold R, et al. Pregnancy and natalizumab: Results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011; 17(8): 958–963.

<sup>520</sup> Gold R, Phillips JT, Havrdova E, et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: Preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trial and postmarketing experience. *Neurol Ther* 2015; 4(2): 93–104.

<sup>521</sup> Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 82(8): 674–680.

<sup>522</sup> Kieseier BC and Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014; 3(2): 133–138.

<sup>523</sup> Kieseier BC and Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014; 3(2): 133–138.

<sup>524</sup> Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 82(8): 674–680.

avevano una malformazione congenita. Riguardo alle donne esposte alla teriflunomide, il 18,8% aveva un aborto spontaneo, e nei 27 neonati vivi non vi erano malformazioni. L'unico studio con un gruppo di controllo ha evidenziato nel gruppo placebo una maggiore proporzione di gravidanze che presentavano un aborto spontaneo (15,4%) rispetto al gruppo esposto al dimetilfumarato (7,7%). Riguardo agli altri farmaci approvati per la SM, negli ultimi anni sono stati pubblicati lavori che hanno affrontato il problema della gravidanza in pazienti molto attive, in terapia con alemtuzumab<sup>525</sup>, cladribina<sup>526</sup>, ocrelizumab<sup>527</sup> e natalizumab<sup>528,529</sup> lavori che consigliano valutazioni caso per caso, sulla base della gravità della malattia e della possibile sospensione del farmaco.

*Valutazione della qualità.* In accordo al metodo Cochrane per "ROBINS-I", tutti gli studi di coorte che includevano un gruppo esposto ed un gruppo non esposto, a parte quattro<sup>530, 531, 532, 533</sup>, sono stati giudicati a rischio serio di bias. I fattori confondenti e le misurazioni degli esiti erano gli ambiti che avevano il maggior rischio di bias, poiché i valutatori degli esiti potevano essere a conoscenza della esposizione delle partecipanti ai DMT. Non è stato possibile valutare il rischio di un report selettivo degli outcomes perché non era a disposizione alcun protocollo. La classificazione delle partecipanti come esposte o non esposte non era un

---

<sup>525</sup> Oh J, Achiron A, Celius EG, Chambers C, Derwenskus J, Devonshire V, Hellwig K, Hutton GJ, McCombe P, Moore M, Rog D, Schneider JR, Simm RF, Sousa L, Vincent SG, Chung L, Daizadeh N, Mitchell C, Compston DAS; CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II, CAMMS03409, and TOPAZ Investigators. Pregnancy outcomes and postpartum relapse rates in women with RRMS treated with alemtuzumab in the phase 2 and 3 clinical development program over 16 years. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;43:102146.

<sup>526</sup> Giovannoni G, Galazka A, Schick R, Leist T, Comi G, Montalban X, Damian D, Dangond F, Cook S. Pregnancy Outcomes During the Clinical Development Program of Cladribine in Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of Safety. *Drug Saf.* 2020;43(7):635-643.

<sup>527</sup> Gitman V, Stavropoulos A, Saenz V, Pasquarelli N, Zecevic D, Devonshire V. Pregnancy outcomes of women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab in Canada: A descriptive analysis of real-world data. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;62:103792. Epub ahead of print.

<sup>528</sup> Portaccio E, Pastò L, Razzolini L, Moiola L, Martinelli V, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, Lanzillo R, Brescia Morra V, Rinaldi F, Gallo P, Gasperini C, Paolicelli D, Simone M, Pozzilli C, De Giglio L, Cavalla P, Cocco E, Marrosu MG, Patti F, Solaro C, Comi G, Filippi M, Trojano M, Amato MP. Natalizumab treatment and pregnancy in multiple sclerosis: A reappraisal of maternal and infant outcomes after 6 years. *Mult Scler.* 2022:13524585221079598. Epub ahead of print. PMID: 35296189.

<sup>529</sup> Guger M, Traxler G, Drabauer M, Leitner-Pohn D, Enzinger C, Leutmezer F, Oel D, Di Pauli F, Berger T, Ransmayr G. Pregnancy Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis Exposed to Natalizumab-A Retrospective Analysis From the Austrian Multiple Sclerosis Treatment Registry. *Front Neurol.* 2020;11:676.

<sup>530</sup> Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler* 2015; 22(6): 810–816.

<sup>531</sup> Lu E, Dahlgren L, Sadovnick AD, et al. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Mult Scler* 2012; 18(4): 460–467.

<sup>532</sup> Weber-Schoendorfer C and Schaefer C. Multiple sclerosis immunomodulators. pregnancy outcome: A prospective observational study. *Mult Scler* 2009; 15(9): 1037–1042.

<sup>533</sup> Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis: A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2015; 22(6): 801–809.

problema in numerosi studi<sup>534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545</sup> poiché la situazione della esposizione era chiaramente definita ed era improbabile che la classificazione sia stata influenzata dalla conoscenza degli esiti in quanto questi sono stati valutati prospettivamente. Tuttavia, in alcuni studi, l'informazione utilizzata per definire la esposizione al DMT era stata registrata retrospettivamente dopo il parto; quindi, gli esiti della precedente esposizione al farmaco possono essere stati non obiettivi. Questo problema è risultato in un serio rischio di bias<sup>546, 547, 548, 549</sup> o in un moderato rischio di bias<sup>550, 551</sup> in questo ambito degli studi. Per i cinque studi

---

<sup>534</sup> Fernandez Liguori N, Klajn D, Acion L, et al. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Mult Scler* 2009; 15(5): 555–562.

<sup>535</sup> Fragoso YD, Boggild M, Maclas-Islas MA, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(2): 154–159

<sup>536</sup> Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler* 2015; 22(6): 810–816

<sup>537</sup> Lu E, Dahlgren L, Sadovnick AD, et al. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Mult Scler* 2012; 18(4): 460–467.

<sup>538</sup> Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol* 2008; 255(8): 1250–1253.

<sup>539</sup> Weber-Schoendorfer C and Schaefer C. Multiple sclerosis immunomodulators. pregnancy outcome: A prospective observational study. *Mult Scler* 2009; 15(9): 1037–1042.

<sup>540</sup> Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy: A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015; 21(2): 198–205

<sup>541</sup> Hellwig K, Haghikia A, Gold R, et al. Pregnancy and natalizumab: Results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011; 17(8): 958–963.

<sup>542</sup> Gold R, Phillips JT, Havrdova E, et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: Preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trial and postmarketing experience. *Neurol Ther* 2015; 4(2): 93–104.

<sup>543</sup> Kieseier BC and Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014; 3(2): 133–138.

<sup>544</sup> Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 82(8): 674–680.

<sup>545</sup> Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis: A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2015; 22(6): 801–809.

<sup>546</sup> Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75(20): 1794–1802.

<sup>547</sup> De las Heras V, De Andres C, Tellez N, et al. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: A descriptive study in the Spanish population. *Mult Scler* 2007; 13(8): 981–984.

<sup>548</sup> Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after glatiramer acetate exposure in patients with multiple sclerosis: A prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* 2012; 12: 124.

<sup>549</sup> Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol* 2008; 255(8): 1250–1253.

<sup>550</sup> Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: A longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65(6): 807–811.

<sup>551</sup> Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, et al. Multiple sclerosis and pregnancy: Experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5(5): 247–253.

di coorte che avevano incluso solo il gruppo esposto, tre sono stati classificati come di moderata qualità<sup>552,553,554</sup> e due di scarsa qualità<sup>555, 556</sup> in accordo ai metodi di valutazione della qualità dell'NIH per gli studi prima-dopo senza un gruppo di controllo.

6.27 Durante l'attuale pandemia Covid-19, quando si programma di iniziare una terapia DMDs, discutere con il paziente i fattori di rischio attualmente noti relativi alla malattia da Covid 19, così come l'influenza possibile delle terapie sulla possibilità di contrarre l'infezione e sul suo eventuale decorso. Se possibile, vaccinare il paziente con vaccino anti Covid prima di iniziare la terapia.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

La pandemia da Covid 19 ha sollevato, come previsto, alcuni problemi relativamente al decorso della SM e all'effetto della malattia e dei farmaci sulla infezione da Covid 19, così come sulla possibile influenza della malattia infettiva e delle vaccinazioni sulla sclerosi multipla. Numerosi sono stati i lavori in letteratura presi in considerazione ed è stato possibile formulare una raccomandazione al riguardo<sup>557, 558, 559, 560, 561</sup>.

<sup>552</sup> Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE, et al. Final results from the Betaseron (interferon beta-1b) Pregnancy Registry: A prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open* 2014; 4(5): e004536.

<sup>553</sup> Fares J, Nassar AH, Gebeily S, et al. Pregnancy outcomes in Lebanese women with multiple sclerosis (the LeMS study): A prospective multicentre study. *BMJ Open* 2016; 6(5): e011210.

<sup>554</sup> Friend S, Richman S, Bloomgren G, et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (natalizumab) pregnancy exposure registry: A global, observational, follow-up study. *BMC Neurol* 2016; 16(1): 150.

<sup>555</sup> Romero RS, Lunzmann C and Bugge J-P. Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(5): 587–589.

<sup>556</sup> Shimizu Y, Makioka H, Harada N, et al. Outcomes of pregnancy during interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis: Interim results of a postmarketing surveillance study. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015; 6(4): 402–408.

<sup>557</sup> Sormani MP; Italian Study Group on COVID-19 infection in multiple sclerosis. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2020;19(6):481-482. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2020 May 28.

<sup>558</sup> Salter A, Fox RJ, Newsome SD, Halper J, Li DKB, Kanellis P, Costello K, Bebo B, Rammohan K, Cutter GR, Cross AH. Outcomes and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in a North American Registry of Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(6):699-708. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2021 Jun 1;78(6):765.

<sup>559</sup> Madelon N, Heikkilä N, Sabater Royo I, Fontannaz P, Breville G, Lauper K, Goldstein R, Grifoni A, Sette A, Siegrist CA, Finckh A, Lalive PH, Didierlaurent AM, Eberhardt CS. Omicron-Specific Cytotoxic T-Cell Responses After a Third Dose of mRNA COVID-19 Vaccine Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab. *JAMA Neurol.* 2022;79(4):399-404.

<sup>560</sup> Satyanarayan S, Safi N, Sorets T, Filomena S, Zhang Y, Klineova S, Fabian M, Horng S, Tankou S, Miller A, Krieger S, Lublin F, Sumowski J, Katz Sand I. Differential antibody response to COVID-19 vaccines across immunomodulatory therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;62:103737. Epub ahead of print.

<sup>561</sup> Rakusa M, Öztürk S, Moro E, Helbok R, Bassetti CL, Beghi E, Bereczki D, Bodini B, Di Liberto G, Jenkins TM, Macerollo A, Maia LF, Martinelli-Boneschi F, Pisani A, Priori A, Sauerbier A, Soffietti R, Taba P, von Oertzen TJ, Zedde M, Crean M, Burlica A, Cavallieri F, Sellner J; European Academy of Neurology NeuroCOVID-19 Task Force. COVID-19 vaccination hesitancy among people with chronic neurological disorders: A position paper. *Eur J Neurol.* 2022;10.1111/ene.15368. Epub ahead of print.



### 3.7. Terapia sintomatica e riabilitazione

Le linee guida non forniscono raccomandazioni per tutti i sintomi che si manifestano nelle persone con SM.

7.1. Garantire una valutazione multidimensionale della persona con SM, secondo segni, sintomi e bisogni, per pianificare il trattamento sintomatico e riabilitativo.

*Raccomandazione forte*

7.2. Considerare che il trattamento sintomatico e riabilitativo individualizzato multidisciplinare migliora l'attività e la partecipazione delle persone con SM.

*Raccomandazione forte*

7.3. Stabilire con quale frequenza rivalutare le persone con SM in base a:

- i loro bisogni e quelli di familiari e caregiver
- i diversi tipi di trattamento (es. rivalutazione delle terapie modificanti il decorso della malattia, la riabilitazione e la gestione dei sintomi)

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Non disponibile per assenza di evidenze.

**Profilo rischi-benefici.** Non disponibile per assenza di evidenze.

**Qualità delle evidenze.** Non disponibile per assenza di evidenze.

**Altre considerazioni.** Il GLM ha utilizzato l'esperienza e le conoscenze dei suoi componenti per formulare queste raccomandazioni.

7.4. Valutare ed eventualmente prescrivere una terapia alle persone con SM che lamentano fatica correlata ad ansia, depressione, difficoltà del sonno, ed a potenziali comorbidità come anemia o patologie della tiroide.

*Raccomandazione debole*

7.5. Spiegare che la fatica correlata alla SM può essere precipitata da calore, iperaffaticamento e stress o può essere legata a specifici momenti nella giornata.

*Raccomandazione debole*

7.7. Considerare gli esercizi di mindfulness, la terapia cognitivo-comportamentale o la gestione delle energie per trattare la fatica correlata alla SM.

*Raccomandazione debole*

7.8. Informare le persone che gli esercizi aerobici, di equilibrio e di allungamento muscolare incluso lo yoga possono essere d'aiuto nel trattamento della fatica correlata alla SM.

*Raccomandazione debole*

7.9. Considerare un programma completo di attività aerobica e di esercizi di resistenza progressiva di intensità moderata, in combinazione con tecniche cognitivo-comportamentali per la fatica nelle persone con SM con deficit lieve-moderato della mobilità.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Analogamente alle terapie farmacologiche della fatica, il GLM ha osservato che le scale di valutazione della fatica sono di natura sostanzialmente soggettiva. La maggior parte degli studi non farmacologici sulla fatica ha utilizzato la *Fatigue Severity Scale* o la *Modified Fatigue Impact Scale*<sup>562, 563</sup>,

<sup>562</sup> Ahmadi, Nikbakh, Arastoo A., Habibi A-H. The Effects of a Yoga Intervention on Balance, Speed and Endurance of Walking, Fatigue and Quality of Life in People with Multiple Sclerosis. *Journal of Human Kinetics*. 2010; 23(-1):71-78.

<sup>563</sup> Ahmadi A, Arastoo AA, Nikbakht M, Zahednejad S, Rajabpour M. Comparison of the Effect of 8 weeks Aerobic and Yoga Training on Ambulatory Function, Fatigue and Mood Status in MS Patients. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013; 15(6):449-454.

564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597,

- 
- <sup>564</sup> Bombardier CH, Cunniffe M, Wadhvani R, Gibbons LE, Blake KD, Kraft GH. The efficacy of telephone counseling for health promotion in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008; 89(10):1849-1856.
- <sup>565</sup> Bricchetto G, Spallarossa P, De Carvalho MLL, Battaglia MA. The effect of Nintendo Wii on balance in people with multiple sclerosis: A pilot randomized control study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(9):1219-1221.
- <sup>566</sup> Cakit BD, Nacir B, Genc H, Saracoglu M, Karagoz A, Erdem HR et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2010; 89(6):446-457.
- <sup>567</sup> Carter A, Daley A, Humphreys L, Snowdon N, Woodroffe N, Petty J, Roalfe A, Tosh J, Sharrack B, Saxton JM. Pragmatic intervention for increasing self-directed exercise behaviour and improving important health outcomes in people with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Mult Scler*. 2014 Jul;20(8):1112-22.
- <sup>568</sup> Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(4):480-490
- <sup>569</sup> Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plossl A, Gutler R, Vieten M. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009; 120(4):251-257.
- <sup>570</sup> Dodd KJ, Taylor NF, Shields N, Prasad D, McDonald E, Gillon A. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(11):1362-1374.
- <sup>571</sup> Finlayson M. Pilot study of an energy conservation education program delivered by telephone conference call to people with multiple sclerosis. *Neurorehabilitation*. 2005; 20(4):267-277.
- <sup>572</sup> Finlayson M, Preissner K, Cho C, Plow M. Randomized trial of a teleconference-delivered fatigue management program for people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(9):1130-1140.
- <sup>573</sup> Garcia Jalon EG, Lennon S, Peoples L, Murphy S, Lowe-Strong A. Energy conservation for fatigue management in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2013; 27(1):63-74.
- <sup>574</sup> Garcia Jalon EG, Lennon S, Hannan J, Murphy S, Lowe-Strong A. Energy conservation for people with MS-related fatigue: a pilot randomized controlled trial [corrected] [published erratum appears in *PHYSIOTHER RES INT* 2008 Dec;13(4):217]. *Physiotherapy Research International*. 2008; 13(3):139-140.
- <sup>575</sup> Garrett M, Hogan N, Larkin A, Saunders J, Jakeman P, Coote S. Exercise in the community for people with minimal gait impairment due to MS: an assessor-blind randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(6):782-789.
- <sup>576</sup> Garrett M, Hogan N, Larkin A, Saunders J, Jakeman P, Coote S. Exercise in the community for people with multiple sclerosis--a follow-up of people with minimal gait impairment. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(6):790-798.
- <sup>577</sup> Geddes EL, Costello E, Raivel K, Wilson R. The effects of a twelve-week home walking program on cardiovascular parameters and fatigue perception of individuals with multiple sclerosis: a pilot study. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*. 2009; 20(1):5-12
- <sup>578</sup> Gervasoni E, Cattaneo D, Jonsdottir J. Effect of treadmill training on fatigue in multiple sclerosis: a pilot study. *International Journal of Rehabilitation Research Internationale Zeitschrift Fur Rehabilitationsforschung Revue Internationale De Recherches De Readaptation*. 2014; 37(1):54-60.
- <sup>579</sup> Grossman P, Kappos L, Gensicke H, D'Souza M, Mohr DC, Penner IK et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology*. 2010; 75(13):1141-1149.
- <sup>580</sup> Hayes HA, Gappmaier E, LaStayo PC. Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2011; 35(1):2-10.
- <sup>581</sup> Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M. Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: A randomized controlled trial. *Annals of Neurology*. 2012; 72:S34-S35.
- <sup>582</sup> Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M. Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial. *Physical Therapy*. 2011; 91(8):1166-1183.
- <sup>583</sup> Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M. Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial. *Physical Therapy*. 2011; 91(8):1166-1183.
- <sup>584</sup> Kargarfard M, Etemadifar M, Baker P, Mehrabi M, Hayatbakhsh R. Effect of aquatic exercise training on fatigue and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2012; 93(10):1701-1708.
- <sup>585</sup> Kos D, Duportail M, D'hooghe M, Nagels G, Kerckhofs E. Multidisciplinary fatigue management programme in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(8):996-1003.
- <sup>586</sup> Lappin MS, Lawrie FW, Richards TL, Kramer ED. Effects of a pulsed electromagnetic therapy on multiple sclerosis fatigue and quality of life: A double-blind, placebo controlled trial. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 2003; 9(4):38-48.

598, 599, 600, 601, 602, 603, 604

Sono stati considerati anche esiti relativi alla qualità della vita, quando disponibili, e le misurazioni del tempo impiegato nel cammino, come misure funzionali della fatica. La maggior parte degli studi ha studiato la fatica attraverso un programma o un corso di terapia/trattamento/attività. Laddove possibile il GLM ha valutato i miglioramenti nel lungo termine, dopo la fine del periodo di trattamento. Per esempio, la terapia cognitivo-comportamentale e il training di meditazione e di mindfulness hanno mostrato benefici nella fatica per oltre 3

- 
- <sup>587</sup> Learmonth YC, Paul L, Miller L, Mattison P, McFadyen AK. The effects of a 12-week leisure centre-based, group exercise intervention for people moderately affected with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. *Clinical Rehabilitation*. 2012; 26(7):579-593.
- <sup>588</sup> Mathiowetz VG, Finlayson ML, Matuska KM, Chen HY, Luo P. Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005; 11(5):592-601.
- <sup>589</sup> McCullagh R, Fitzgerald AP, Murphy RP, Cooke G. Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot study. *Clinical Rehabilitation*. 2008; 22(3):206-214.
- <sup>590</sup> Moss-Morris R, McCrone P, Yardley L, van Kessel K, Wills G, Dennison L. A pilot randomised controlled trial of an Internet-based cognitive behavioural therapy self-management programme (MS Invigor8) for multiple sclerosis fatigue. *Behaviour Research and Therapy*. 2012; 50(6):415-421.
- <sup>591</sup> Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2002; 8(2):161-168.
- <sup>592</sup> Piatkowski J, Kern S, Ziemssen T. Effect of BEMER magnetic field therapy on the level of fatigue in patients with multiple sclerosis-A randomised, double-blind controlled trial. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9 Suppl. S):S255-S256.
- <sup>593</sup> Negahban H, Rezaie S, Goharpey S. Massage therapy and exercise therapy in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. *Clinical Rehabilitation*. 2013; 27(12):1126-1136.
- <sup>594</sup> Piatkowski J, Kern S, Ziemssen T. Effect of BEMER magnetic field therapy on the level of fatigue in patients with multiple sclerosis-A randomised, double-blind controlled trial. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9 Suppl. S):S255-S256.
- <sup>595</sup> Piatkowski J, Kern S, Ziemssen T. Effect of BEMER magnetic field therapy on the level of fatigue in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2009; 15(5):507-511.
- <sup>596</sup> Plow MA, Mathiowetz V, Lowe DA. Comparing individualized rehabilitation to a group wellness intervention for persons with multiple sclerosis. *American Journal of Health Promotion*. 2009; 24(1):23-26.
- <sup>597</sup> Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Physical Therapy*. 2007; 87(5):545-555.
- <sup>598</sup> Richards TL, Lappin MS, Acosta-Urquidi J, Kraft GH, Heide AC, Lawrie FW et al. Double-blind study of pulsing magnetic field effects on multiple sclerosis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 1997; 3(1):21-29.
- <sup>599</sup> Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Aunola S, Virtanen A, Karppi SL et al. Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2004; 18(7):737-746.
- <sup>600</sup> Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2013; 27(9):813-82.
- <sup>601</sup> Thomas S, Thomas PW, Kersten P, Jones R, Green C, Nock A et al. A pragmatic parallel arm multi-centre randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost-effectiveness of a group-based fatigue management programme (FACETS) for people with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2013; 84(10):1092-1099.
- <sup>602</sup> van den Berg M, Dawes H, Wade DT, Newman M, Burridge J, Izadi H et al. Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2006; 77(4):531-533.
- <sup>603</sup> van Kessel K, Moss-Morris R, Willoughby E, Chalder T, Johnson MH, Robinson E. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosomatic Medicine*. 2008; 70(2):205-213.
- <sup>604</sup> Velikonja O, Curic K, Ozura A, Jazbec SS. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010; 112(7):597-601.

mesi dal termine del trattamento<sup>605</sup>. Un trattamento con esercizi di resistenza per la fatica era utile se misurato a distanza di 12 settimane dalla fine della terapia ma non era più efficace se misurato a distanza di 22 settimane, fatto che può essere spiegato dalla riduzione dell'attività svolta in modo autonomo nel follow-up. Nessuno studio ha considerato il ritorno alle normali attività come obiettivo, ma il GLM ritiene che questo potrebbe essere una utile misura di efficacia negli studi futuri.

**Profilo rischi-benefici.** È stato ritenuto che sia presente un beneficio clinico se c'è un miglioramento nelle scale che misurano la fatica o nel funzionamento in generale e globale della persona. Sembrano esserci riduzioni clinicamente significative della fatica dopo un trattamento con esercizi di resistenza moderatamente impegnativo, dopo riabilitazione aerobica e addestramento all'equilibrio, così come dopo un corso di yoga<sup>606</sup>, una terapia con campi elettromagnetici e una riabilitazione vestibolare nelle persone con disturbi dell'equilibrio<sup>607</sup>. Sono stati ottenuti benefici clinici anche con le terapie cognitivo-comportamentali, gli esercizi basati sulla meditazione e consapevolezza (mindfulness) e con trattamenti sulla gestione della fatica/conservazione dell'energia<sup>608, 609, 610</sup>. Gli esercizi di resistenza effettuati a domicilio senza una supervisione sembrano peggiorare la fatica e le funzioni cognitive, sebbene questo effetto negativo può essere il risultato di una scarsa aderenza al programma assegnato. Il GLM è del parere che i programmi di esercizi non supervisionati e controllati portino con sé dei rischi di possibili danni e di peggioramento di alcune funzioni. È stato dimostrato che esercizi di resistenza con applicazione di forze molto intense possono essere dannosi, se paragonati ad esercizi contro resistenza standard. Altre terapie hanno minimi rischi riconosciuti o questi non sono stati misurati. Il GLM non ha stabilito un ordine di priorità dei differenti esiti ma ha elencato tutte le terapie che hanno dato evidenza di determinare un beneficio in uno o più aree rilevanti.

---

<sup>605</sup> Grossman P, Kappos L, Gensicke H, D'Souza M, Mohr DC, Penner IK et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology*. 2010; 75(13):1141-1149.

<sup>606</sup> Cramer H, Lauche R, Azizi H, Dobos G, Langhorst J. Yoga for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Nov 12;9(11):e112414.

<sup>607</sup> Miller P, Soundy A: The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of fatigue related multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2017, 381:41-54.

<sup>608</sup> Phyo AZZ, Demaneuf T, De Livera AM, Jelinek GA, Brown CR, Marck CH, Neate SL, Taylor KL, Mills T, O'Kearney E, Karahalios A, Weiland TJ. The Efficacy of Psychological Interventions for Managing Fatigue in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2018;9:149.

<sup>609</sup> Venasse M, Edwards T, Pilutti LA: Exploring Wellness Interventions in Progressive Multiple Sclerosis: an Evidence-Based Review. *Current Treatment Options in Neurology* 2018, 20(5):13.

<sup>610</sup> van den Akker LE, Beckerman H, Collette EH, Eijssen ICJM, Dekker J, de Groot V: Effectiveness of cognitive behavioral therapy for the treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research* 2016, 90:33-42.

**Qualità delle evidenze.** Le evidenze erano in genere di qualità molto bassa o bassa. Inoltre, sulla maggior parte dei risultati di una determinata terapia, vi erano solo uno o due studi. È stato notato che la popolazione esaminata era limitata a casi di SM a ricadute e remissione con un EDSS inferiore a 7 nella maggior parte degli studi, e quindi con risultati meno applicabili ad altri pazienti con SM

**Altre considerazioni.** La fatica è stata riconosciuta come un sintomo rilevante nella SM e sembra essere differente rispetto alla fatica fisiologica. Tuttavia non c'è una definizione accettata della fatica e gli studi non definiscono la fatica o differenziano fra i diversi tipi di fatica. Il GLM ha guardato al programma di terapia utilizzato e non al tipo di personale o ai professionisti della sanità utilizzati negli studi. Si ritiene che ognuna delle terapie che sono state consigliate siano state somministrate da una persona o da persone competenti in quel determinato settore. L'umore è stato individuato come una componente importante della fatica. Lo stress, la depressione e i disturbi del sonno possono contribuire ad aumentare la fatica e devono essere considerati quando si gestiscono persone con SM e con fatica. Altri problemi medici, come ad esempio l'ipotiroidismo, devono anche essere tenuti in considerazione. Interventi che riducono la fatica legata all'ipersensibilità al caldo sono stati considerati dal GLM. Non è stato effettuato nessuno studio di alta qualità nella gestione della fatica sensibile al calore nelle persone con SM. Il GLM è del parere che questa è una importante area e che è necessario sviluppare attività di ricerca in questo campo.

7.6. Considerare la possibilità di prescrivere l'amantadina o altre terapie farmacologiche per trattare l'affaticamento nelle persone con SM.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** È stato riconosciuto che non esiste una buona modalità per misurare un miglioramento della fatica e sono quindi stati utilizzati un numero di risultati collegati alla fatica negli studi

più importanti eseguiti su questo tema<sup>611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619</sup>. I risultati degli studi sulla fatica includevano valutazioni soggettive del grado di fatica da parte dello stesso paziente o di un medico, l'utilizzo di una scala visiva analogica, la *Fatigue Severity Scale* o la *Modified Fatigue Impact Scale*. Alcuni studi hanno utilizzato una gradazione soggettiva del miglioramento complessivo o delle misure sulle funzioni cognitive o sulla depressione. La *Fatigue Severity Scale* è usata primariamente come uno strumento di screening con un cut-off >4 per coloro che necessitano di ulteriori valutazioni, tuttavia i trial riportano dati che possono essere analizzati come variabili continue. Questo tipo di analisi potrebbe essere stata meno sensibile nell'evidenziare cambiamenti importanti e clinicamente significativi nella fatica. La qualità della vita e gli effetti collaterali sono stati considerati anche come risultati critici degli studi.

**Profilo rischi-benefici.** L'amantadina, confrontata con il placebo, ha fornito benefici clinici con una riduzione della fatica (misurata con la *Modified Fatigue Scale*) e un miglioramento della qualità della vita, sebbene gli effetti sulla fatica erano discordanti e dipendenti dalle scale utilizzate<sup>620</sup>. Uno studio<sup>621</sup> ha evidenziato che l'aspirina era probabilmente equivalente all'amantadina ma non esistevano altri dati rilevanti in letteratura. Vi era un piccolo studio sull'uso della paroxetina nelle persone con SM e un disturbo depressivo maggiore<sup>622</sup>. Questo studio ha evidenziato miglioramenti clinicamente importanti nel punteggio per la fatica e nel

---

<sup>611</sup> Hader W, Duquette P, Auty A, Hashimoto S, Noseworthy J, Sawa G et al. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1987; 14(3):273-278.

<sup>612</sup> Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1989; 46(6):676-680.

<sup>613</sup> Ehde DM, Kraft GH, Chwastiak L, Sullivan MD, Gibbons LE, Bombardier CH et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry*. 2008; 30(1):40-48.

<sup>614</sup> Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1996; 53(2):185-188.

<sup>615</sup> Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology*. 1995; 45(11):1956-1961.

<sup>616</sup> Ledinek AH, Sajko MC, Rot U. Evaluating the effects of amantadin, modafinil and acetyl-L-carnitine on fatigue in multiple sclerosis--result of a pilot randomized, blind study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013; 115 Suppl 1:S86-S89.

<sup>617</sup> Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 1985; 12(3):251-254.

<sup>618</sup> Shaygannejad V, Ashtari F. A randomized controlled crossover trial of aspirin and amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(2):274.

<sup>619</sup> Shaygannejad V, Ashtari F, Vaezi A. Effect of oral vitamin D (Calcitriol) therapy on clinical course of relapsing remitting MS. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(2):273-274.

<sup>620</sup> Cohen JA, Hunter SF, Brown TR, Gudesblatt M, Thrower BW, Llorens L, Souza-Prien CJ, Ruby AE, Chernoff DN, Patni R. Safety and efficacy of ADS-5102 (amantadine) extended release capsules to improve walking in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Mult Scler*. 2019 Apr;25(4):601-609.

<sup>621</sup> Shaygannejad V, Ashtari F. A randomized controlled crossover trial of aspirin and amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(2):274.

<sup>622</sup> Ehde DM, Kraft GH, Chwastiak L, Sullivan MD, Gibbons LE, Bombardier CH et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry*. 2008; 30(1):40-48.

questionario relativo ai deficit percepiti. Il GLM ritiene che tali miglioramenti siano specifici della popolazione di pazienti arruolati nello studio e quindi non siano generalizzabili ai pazienti senza un disturbo depressivo maggiore. Possibili eventi avversi sono stati identificati per tutti i farmaci presi in considerazione. Per l'amantadina, una meta-analisi di tre studi ha evidenziato una aumentata incidenza di effetti avversi rispetto al placebo. Tuttavia quando viene esaminata in due studi la sospensione del farmaco a causa di effetti avversi, l'amantadina non era peggio del placebo. Complessivamente i piccoli benefici ottenuti con l'amantadina erano superiori rispetto ai potenziali effetti avversi<sup>623</sup>. Il GLM ritiene che ulteriori ricerche sull'aspirina siano giustificate, dati gli effetti simili a quelli dell'amantadina, nonostante i suoi possibili effetti avversi.

**Qualità delle evidenze.** Quattro studi hanno valutato il miglioramento soggettivo complessivo con la stessa dose di amantadina (200 mg al dì) e consistentemente hanno trovato un beneficio<sup>624, 625, 626, 627</sup>. Quando questi studi vengono combinati, questa evidenza di qualità moderata diventa un risultato ampio e significativo, con 407 persone su 1.000 che hanno un miglioramento complessivo se trattati con l'amantadina rispetto al placebo. Vi era un altro studio sull'amantadina<sup>628</sup> che non ha evidenziato differenze significative rispetto al placebo sulle funzioni cognitive e sulla *Fatigue Severity Scale*. Riguardo all'aspirina e alla paroxetina, vi era solo uno studio per ciascun prodotto<sup>629, 630</sup>. Per la verità lo studio con la paroxetina aveva la fatica solo come un endpoint secondario.

**Altre considerazioni.** Altri autori hanno suggerito una terapia con iniezioni di Vitamina B12 e Modafinil, per i quali non vi sono evidenze. Il Modafinil non deve essere utilizzato per trattare la fatica nella SM. Questa posizione segue una direttiva dell'EMA del 2010 dove viene ribadito che vi possono essere importanti effetti

---

<sup>623</sup> Cohen JA, Hunter SF, Brown TR, Gudesblatt M, Thrower BW, Llorens L, Souza-Prien CJ, Ruby AE, Chernoff DN, Patni R. Safety and efficacy of ADS-5102 (amantadine) extended release capsules to improve walking in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Mult Scler*. 2019 Apr;25(4):601-609.

<sup>624</sup> Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1989; 46(6):676-680.

<sup>625</sup> Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1996; 53(2):185-188.

<sup>626</sup> Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology*. 1995; 45(11):1956-1961.

<sup>627</sup> Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 1985; 12(3):251-254 .

<sup>628</sup> Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1996; 53(2):185-188.

<sup>629</sup> Shaygannejad V, Ashtari F. A randomized controlled crossover trial of aspirin and amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(2):274.

<sup>630</sup> Ehde DM, Kraft GH, Chwastiak L, Sullivan MD, Gibbons LE, Bombardier CH et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry*. 2008; 30(1):40-48



collaterali legati all'uso del farmaco. Il GLM riferisce che le iniezioni di Vitamina B12 sono talvolta utilizzate nella pratica clinica anche per persone che non hanno carenza di Vitamina B12. Storicamente la Vitamina B12 è stata utilizzata in generale per la fatica ma il GLM non è a conoscenza di alcun razionale per il suo uso nella SM e ritiene che attualmente non sia più una pratica di uso comune. La ricerca per le evidenze relative all'uso della Vitamina B12 non ne ha trovata alcuna, ha dei costi e determina un consumo di risorse e, in assenza di evidenze, il GLM ha fatto la raccomandazione di non offrire la Vitamina B12 per il trattamento della fatica.

7.10. Assicurarsi che le persone con SM e problemi di mobilità abbiano accesso ad una valutazione per stabilire gli obiettivi individuali e discutere le modalità con cui conseguirli. Questo coinvolge solitamente il fisiatra, il neuroriabilitatore e il fisioterapista esperti di SM.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Non disponibile per assenza di evidenze.

**Profilo rischi-benefici.** Non disponibile per assenza di evidenze.

**Qualità delle evidenze.** Non disponibile per assenza di evidenze.

**Altre considerazioni.** Il GLM ha utilizzato l'esperienza e le conoscenze dei suoi componenti per formulare queste raccomandazioni.

Mobilità e/o fatica con problemi di equilibrio

7.11. Considerare programmi di esercizio sorvegliato che includano esercizi di resistenza progressiva di intensità moderata e esercizio aerobico per trattare le persone con SM che hanno problemi di mobilità e/o affaticamento. In casi particolari considerare anche la terapia farmacologica con 4-aminopiridina o fampridina.

*Raccomandazione debole*

7.12. Considerare la riabilitazione vestibolare, la riabilitazione dell'equilibrio nelle persone con SM che hanno fatica e/o problemi di mobilità associati ad un disturbo dell'equilibrio.

*Raccomandazione debole*

7.13. Incoraggiare le persone con SM a continuare gli esercizi dopo la fine dei programmi di trattamento per ottenere benefici a lungo termine.

*Raccomandazione debole*

7.14. Aiutare le persone con SM a continuare gli esercizi, ad esempio fornendo schemi di esercizi personalizzati.

*Raccomandazione debole*

7.15. Se più di uno degli interventi raccomandati per la mobilità o l'affaticamento sono adeguati, prescrivere il trattamento in base alle preferenze della persona e alla possibilità di continuare l'attività dopo la fine del programma terapeutico.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Riguardo alla mobilità, negli studi valutati<sup>631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640,</sup>

<sup>631</sup> Ahmadi, Nikbakh, Arastoo A., Habibi A-H. The Effects of a Yoga Intervention on Balance, Speed and Endurance of Walking, Fatigue and Quality of Life in People with Multiple Sclerosis. *Journal of Human Kinetics*. 2010; 23(-1):71-78.

<sup>632</sup> Bjarnadottir OH, Konradsdottir AD, Reynisdottir K, Olafsson E. Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(6):776-782.

<sup>633</sup> Bombardier CH, Cunniffe M, Wadhvani R, Gibbons LE, Blake KD, Kraft GH. The efficacy of telephone counseling for health promotion in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008; 89(10):1849-1856.

<sup>634</sup> Cakit BD, Nacir B, Genc H, Saracoglu M, Karagoz A, Erdem HR et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2010; 89(6):446-457.

<sup>635</sup> Claerbout M, Gebara B, Ilsbrouckx S, Verschueren S, Peers K, Van Asch P et al. Effects of 3 weeks' whole body vibration training on muscle strength and functional mobility in hospitalized persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):498-505.

<sup>636</sup> DeBolt LS, McCubbin JA. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2004; 85(2):290-297.

<sup>637</sup> Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plossl A, Gutler R, Vieten M. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009; 120(4):251-257.

<sup>638</sup> Dodd KJ, Taylor NF, Shields N, Prasad D, McDonald E, Gillon A. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(11):1362-1374.

<sup>639</sup> Garrett M, Hogan N, Larkin A, Saunders J, Jakeman P, Coote S. Exercise in the community for people with minimal gait impairment due to MS: an assessor-blind randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(6):782-789.

<sup>640</sup> Garrett M, Hogan N, Larkin A, Saunders J, Jakeman P, Coote S. Exercise in the community for people with multiple sclerosis--a follow-up of people with minimal gait impairment. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(6):790-798.

641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656 è stato misurato un ampio spettro di esiti. Questi includono scale per la fatica, la qualità di vita, il tempo di cammino su certe distanze note, e l'equilibrio. Gli outcome della mobilità includono misure validate come il tempo impiegato a percorrere una determinata distanza. La maggior parte degli studi ha valutato un programma o un corso di terapia/trattamento/attività. Quando possibile il GLM ha valutato anche i miglioramenti a distanza ottenuti dopo che il trial era terminato, anche se tuttavia solo pochi studi hanno riportato gli esiti a lungo termine. Un certo numero di studi non ha riportato dati sulla qualità di vita, ma uno studio ha mostrato importanti benefici nell'SF-36 con gli esercizi supervisionati di resistenza controllata più l'equilibrio paragonata agli esiti ottenuti a domicilio con esercizi di resistenza più l'equilibrio ed anche rispetto a nessun tipo di trattamento. Inoltre il GLM ha ritenuto che vi era evidenza di

---

<sup>641</sup> Fuller KJ, Dawson K, Wiles CM. Physiotherapy in chronic multiple sclerosis: A controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 1996; 10(3):195-204.

<sup>642</sup> Harvey L, Smith AD, Jones R. The Effect of Weighted Leg Raises on Quadriceps Strength, EMG Parameters and Functional Activities in People with Multiple Sclerosis. *Physiotherapy*. 1999; 85(3):154-161.

<sup>643</sup> Hayes KC. Impact of extended-release dalfampridine on walking ability in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011; 7:229-239.

<sup>644</sup> Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M. Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: A randomized controlled trial. *Annals of Neurology*. 2012; 72:S34-S35.

<sup>645</sup> Learmonth YC, Paul L, Miller L, Mattison P, McFadyen AK. The effects of a 12-week leisure centre-based, group exercise intervention for people moderately affected with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. *Clinical Rehabilitation*. 2012; 26(7):579-593.

<sup>646</sup> Lord SE, Wade DT, Halligan PW. A comparison of two physiotherapy treatment approaches to improve walking in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled study. *Clinical Rehabilitation*. 1998; 12(6):477-486.

<sup>647</sup> Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2002; 8(2):161-168.

<sup>648</sup> Plow M, Bethoux F, McDaniel C, McGlynn M, Marcus B. Randomized controlled pilot study of customized pamphlets to promote physical activity and symptom self-management in women with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*. 2014; 28(2):139-148.

<sup>649</sup> Prosperini L, Fortuna D, Gianni C, Leonardi L, Marchetti MR, Pozzilli C. Home-based balance training using the Wii balance board: a randomized, crossover pilot study in multiple sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2013; 27(6):516-525.

<sup>650</sup> Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Physical Therapy*. 2007; 87(5):545-555.

<sup>651</sup> Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2005; 252(7):839-845.

<sup>652</sup> Solari A, Filippini G, Gasco P, Colla L, Salmaggi A, La Mantia L et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology*. 1999; 52(1):57-62.

<sup>653</sup> Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2013; 27(9):813-822.

<sup>654</sup> van den Berg M, Dawes H, Wade DT, Newman M, Burridge J, Izadi H et al. Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2006; 77(4):531-533.

<sup>655</sup> Wiles CM, Newcombe RG, Fuller KJ, Shaw S, Furnival-Doran J, Pickersgill T P et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. JoRietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(4) *urnal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. United Kingdom 2001; 70(2):174-179

<sup>656</sup> Kalb R, Brown TR, Coote S, Costello K, Dalgas U, Garmon E, Giesser B, Halper J, Karpatkin H, Keller J, Ng AV, Pilutti LA, Rohrig A, Van Asch P, Zackowski K, Motl RW. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler*. 2020;26(12):1459-1469.

efficacia per un numero di studi che hanno confrontato gli esercizi aerobici verso altri trattamenti. Nessuno studio ha valutato come esito le modificazioni dell'attività della vita di tutti i giorni, e il GLM ritiene che questa sarebbe una utile misura di valutazione ed esito negli studi futuri.

**Profilo rischi-benefici.** Il GLM ritiene che programmi di esercizi non controllati e sorvegliati portino con sé un rischio di danni o peggioramento di alcune funzioni. Altre terapie hanno rischi minimi o questi non sono stati misurati. È stato considerato un beneficio clinico accettabile, se presente, un miglioramento nelle scale della fatica o della mobilità o del funzionamento generale. Il GLM non ha fatto graduatorie dei differenti outcome ma ha elencato tutte le terapie effettuate, con evidenza di beneficio in uno o più rilevanti esiti.

**Qualità delle evidenze.** Le evidenze erano quasi tutte di qualità bassa o molto bassa. Inoltre, per la maggior parte degli esiti di una determinata terapia, vi erano solo uno o due studi. È stato notato che nella maggior parte degli studi la popolazione esaminata era limitata ai casi di SM a ricadute e remissione con un EDSS inferiore a 7, e quindi potrebbero essere meno applicabili ad altri pazienti con SM. In alcuni casi la terapia farmacologica con 4-aminopiridina o fampridina può essere di aiuto nel facilitare la mobilità<sup>657, 658</sup>.

**Altre considerazioni.** Il GLM ha guardato al programma di terapia in sé stesso e non al tipo di staff presente nello studio o ai professionisti sanitari coinvolti nella ricerca. Si presuppone che ognuna delle terapie raccomandate siano effettuate da persone o sanitari competenti nel settore.

7.16. Nelle persone con SM valutare e intervenire sui fattori che possono aggravare la spasticità come stipsi, infezioni del tratto urinario o altre infezioni, ulcere da pressione, alterazioni posturali e dolore, ausili per la mobilità inadeguati.

*Raccomandazione forte*

7.17. Incoraggiare le persone con SM a gestire i loro sintomi da spasticità spiegando come i dosaggi dei farmaci possano essere aggiustati entro limiti concordati.

*Raccomandazione forte*

<sup>657</sup> Filli L, Zörner B, Kapitza S, Reuter K, Lörincz L, Weller D, Sutter T, Killeen T, Gruber P, Petersen J *et al*: Monitoring long-term efficacy of fampridine in gait-impaired patients with multiple sclerosis. In: *Neurology*. vol. 88; 2017: 832-841.

<sup>658</sup> Pickering H, Murray J, Lin C, Cormack C, Martin A, Kiernan M, Krishnan A: Fampridine treatment and walking distance in multiple sclerosis: a randomised controlled trial. In: *Clinical neurophysiology*. vol. 128; 2017: 93-99.

7.18. Assicurarsi che la persona con SM:

- abbia provato il farmaco ad un dosaggio ottimale, o al dosaggio massimo tollerato
- sospenda il farmaco in assenza di benefici alla dose massima tollerata
- segua ogni speciale precauzione legata all'interruzione di specifici farmaci
- abbia una rivalutazione della terapia farmacologica almeno una volta l'anno dopo il raggiungimento della dose ottimale.

*Raccomandazione forte*

7.19. Considerare il baclofene o il gabapentin come farmaci di prima linea per trattare la spasticità nella SM sulla base di controindicazioni, comorbidità e preferenze della persona. In caso di intolleranza ad uno di questi farmaci considerare di passare all'altro.

*Raccomandazione forte*

7.20. Considerare una combinazione di baclofen e gabapentin per le persone con SM se:

- i singoli farmaci non determinano un adeguato miglioramento *oppure*
- gli effetti collaterali del singolo farmaco impediscono di aumentare il dosaggio.

*Raccomandazione debole*

7.21. Considerare come terapia di seconda linea la tizanidina per trattare la spasticità nella SM.

*Raccomandazione debole*

7.22. Considerare le benzodiazepine per trattare la spasticità nella SM tenendo conto del loro potenziale beneficio nel trattamento degli spasmi notturni.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** La qualità della vita è in genere considerata come il più importante esito, e questa può mostrare miglioramenti se una riduzione della spasticità o degli spasmi riducono il dolore o migliorano le attività della vita di tutti i giorni o il carico assistenziale della persona che si prende cura del paziente. Gli outcomes più comunemente utilizzati sono quelli che valutano le modificazioni nella spasticità, come la scala di Ashworth o le scale sulla spasticità riferite dallo stesso paziente (*patient reported outcomes*)

che spaziano da una soddisfazione generale a scale di valutazione specifiche per gli spasmi e la spasticità. La scala di Ashworth e la scala di Ashworth modificata tuttavia sono note per avere seri limiti. I miglioramenti funzionali sono considerati come indicatori importanti e sensibili, poiché anche piccoli cambiamenti nella spasticità possono avere importanti ricadute sul funzionamento.

**Profilo rischi-benefici.** Il Gabapentin è in grado di dare i benefici clinici maggiori, seguito da baclofen, tizanidina e dantrolene. Questi effetti positivi sono tuttavia spesso molto incerti. La maggior parte dei trattamenti per la spasticità ha effetti collaterali, in particolare la tizanidina, il dantrolene il gabapentin. Il GLM ha ritenuto che tali eventi avversi non siano tuttavia sufficientemente gravi da contrastare i potenziali benefici di questi farmaci. Per esempio, sebbene un trattamento della spasticità che fornisce risultati positivi è spesso seguito da una debolezza muscolare, questo effetto collaterale è giustificato spesso dai benefici ottenuti. Il baclofen intratecale ha mostrato benefici superiori al placebo in alcuni studi sottodimensionati. Gli eventi avversi non sono stati riportati da nessuno di questi studi e quindi non è possibile commentare adeguatamente sui possibili danni della terapia intratecale con baclofen. Il nabiximols è utile in un certo numero di pazienti nel diminuire la spasticità<sup>659, 660</sup> ma talvolta ha effetti collaterali come sonnolenza o rallentamento ideomotorio.

---

<sup>659</sup>Markova J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, Silvan CV: Sativex as Add-on therapy Vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *International Journal of Neuroscience* 2018:1-26.

<sup>660</sup>Comi G, Solari A, Leocani L, Centonze D, Otero-Romero S; Italian Consensus Group on treatment of spasticity in multiple sclerosis. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020 Mar;27(3):445-453.

**Qualità delle evidenze.** La qualità delle evidenze dei 33 studi randomizzati<sup>661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671,</sup>

---

<sup>661</sup> Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clinical Neuropharmacology*. 2009; 32(1):41-47.

<sup>662</sup> Brar SP, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1991; 72(3):186-189.

<sup>663</sup> Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2007; 14(3):290-296.

<sup>664</sup> Collin C, Ehler E, Waberzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological Research*. 2010; 32(5):451-459.

<sup>665</sup> Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000; 81(2):164-169.

<sup>666</sup> Eyssette M, Rohmer F, Serratrice G, Warter JM, Boisson D. Multi-centre, double-blind trial of a novel antispastic agent, tizanidine, in spasticity associated with multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*. 1988; 10(10):699-708.

<sup>667</sup> From A, Heltberg A. A double-blind trial with baclofen (Lioresal) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1975; 51(2):158-166.

<sup>668</sup> Gelenberg AJ, Poskanzer DC. The effect of dantrolene sodium on spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*. 1973; 23(12):1313-1315.

<sup>669</sup> Gusev YI, Banach M, Simonow A, Skoromets A, Czlonkowska A, Shmidt T et al. Efficacy and safety of botulinum type a toxin in adductor spasticity due to multiple sclerosis. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2008; 16(3):175-188.

<sup>670</sup> Hoogstraten MC, Van Der Ploeg RJO, Burg W, Vreeling A, Van MS, Minderhoud JM. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1988; 77(3):224-230.

<sup>671</sup> Hugenholtz H, Nelson RF, Dehoux E, Bickerton R. Intrathecal baclofen for intractable spinal spasticity--a double-blind cross-over comparison with placebo in 6 patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1992; 19(2):188-195.

672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692 era in genere bassa o molto bassa, con i maggiori limiti metodologici dovuti a una mancanza di mascheramento dei gruppi in esame, insufficiente cecità e inadeguata gestione nell'analisi dei drop-outs. Molti studi avevano un numero limitato di partecipanti,

- 
- <sup>672</sup> Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy K et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of upper leg adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double-blind, placebo controlled, dose ranging study. *European Journal of Neurology*. 1997; 4 Suppl 1:S82.
- <sup>673</sup> Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2000; 68(6):707-712.
- <sup>674</sup> Lapiere Y, Bouchard S, Tansey C, Gendron D, Barkas WJ, Francis GS. Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1987; 14(3 Suppl):513-517.
- <sup>675</sup> Loubser PG, Narayan RK, Sandin KJ, Donovan WH, Russell KD. Continuous infusion of intrathecal baclofen: long-term effects on spasticity in spinal cord injury. *Paraplegia*. 1991; 29(1):48-64.
- <sup>676</sup> Meythaler JM, DeVivo MJ, Hadley M. Prospective study on the use of bolus intrathecal baclofen for spastic hypertonia due to acquired brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1996; 77 (5):461-466.
- <sup>677</sup> Middel B, Kuipers-Upmeijer H, Bouma J, Staal M, Oenema D, Postma T et al. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997; 63(2):204-209.
- <sup>678</sup> Notcutt W. Results of a randomised withdrawal study of subjects with spasticity due to multiple sclerosis who were receiving long-term Sativex. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9 Suppl):S258.
- <sup>679</sup> Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex((R))), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology : the Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011; 18(9):1122-1131.
- <sup>680</sup> Ordia JI, Fischer E, Adamski E, Spatz EL. Chronic intrathecal delivery of baclofen by a programmable pump for the treatment of severe spasticity. *Journal of Neurosurgery*. 1996; 85(3):452-457.
- <sup>681</sup> Orsnes GB, Sørensen PS, Larsen TK, Ravnborg M. Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2000; 101(4):244-248.
- <sup>682</sup> Rinne U. Tizanidine treatment of spasticity in multiple sclerosis and chronic myelopathy. *Current Therapeutic Research*. 1980; 28:827-836.
- <sup>683</sup> Roussan M, Terrence C, Fromm G. Baclofen versus diazepam for the treatment of spasticity and long-term follow-up of baclofen therapy. *Pharmatherapeutica*. 1985; 4(5):278-284.
- <sup>684</sup> Sachais BA, Logue JN, Carey MS. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1977; 34(7):422-428.
- <sup>685</sup> Sawa GM, Paty DW. The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1979; 6(3):351-354
- <sup>686</sup> Schmidt RT, Lee RH, Spehlmann R. Comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1976; 39(4):350-356
- <sup>687</sup> Smith C, Birnbaum G, Carter JL, Greenstein J, Lublin FD. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group. *Neurology*. 1994; 44(11 Suppl 9):S34-S42
- <sup>688</sup> Smolenski C, Muff S, Smolenski-Kautz S. A double-blind comparative trial of new muscle relaxant, tizanidine (DS 103-282), and baclofen in the treatment of chronic spasticity in multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*. 1981; 7(6):374-383
- <sup>689</sup> Stien R, Nordal HJ, Oftedal SI, Slettebo M. The treatment of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind clinical trial of a new anti-spastic drug tizanidine compared with baclofen. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1987; 75(3):190-194
- <sup>690</sup> The United Kingdom Tizanidine Trial Group. A double-blind, placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. *Neurology*. 1994; 44 Suppl 9(11):S70-S78
- <sup>691</sup> Tolosa ES, Soll RW, Loewenson RB. Letter: Treatment of spasticity in multiple sclerosis with dantrolene. *JAMA*. 1975; 233(10):1046
- <sup>692</sup> Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis*. 2004; 10(4):434-441



con possibili rischi di errori di tipo II. Una meta-analisi degli studi non era possibile, a causa delle difformità delle popolazioni esaminate e della mancanza di esiti comuni agli studi effettuati. Sono stati valutati anche studi più recenti che hanno preso in considerazione diversi farmaci, la tossina botulinica, i cannabinoidi e il nabiximols<sup>693, 694, 695, 696</sup>.

**Altre considerazioni.** Per il trattamento della spasticità sono a disposizione evidenze limitate e questo si applica di più ai vecchi farmaci di uso consolidato piuttosto che ai farmaci più nuovi. Le raccomandazioni derivano quindi dall'esperienza del GLM. La spasticità è un sintomo molto comune della SM ed un'alta proporzione di pazienti assume farmaci per il suo trattamento. Il baclofen è stato scelto come terapia di prima linea a causa dei costi, della tollerabilità e dell'efficacia osservata negli studi verso placebo e nei trial comparativi. Attualmente rappresenta la prima scelta nel trattamento della spasticità e vi è una notevole esperienza nel suo uso fra i pazienti e i professionisti della sanità. Il Gabepentin è anche usato per il dolore neuropatico e potrebbe essere considerato come una opzione migliore da usare prima nei pazienti con spasticità e dolore neuropatico. Le benzodiazepine sono comunemente utilizzate per il trattamento della spasticità in tutte le situazioni muscolo-scheletriche ma il loro uso può essere limitato dalla sonnolenza. Questo può essere un problema particolare per le persone con SM che possono avere necessità di alte dosi per il trattamento della spasticità. Questo effetto collaterale può essere usato positivamente somministrando le benzodiazepine per la spasticità alla notte, quando possono essere anche di aiuto per favorire il sonno. È importante che ogni farmaco sia utilizzato ad una dose adeguata e tollerata prima che sia giudicato come inefficace. Il coinvolgimento dei pazienti in queste decisioni migliorerà l'aderenza al trattamento e il controllo dei sintomi. Il GLM ritiene che vi siano alcuni importanti principi relativamente all'uso dei farmaci anti-spastici. I componenti del GLM ritengono che le persone con SM debbano essere proattivamente coinvolte nell'uso dei farmaci anti spastici.

---

<sup>693</sup> Fu X, Wang Y, Wang C, Wu H, Li J, Li M, Ma Q, Yang W: A mixed treatment comparison on efficacy and safety of treatments for spasticity caused by multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Clinical Rehabilitation* 2018, 32(6):713-721.

<sup>694</sup> da Rovare VP, Magalhaes GPA, Jardini GDA, Beraldo ML, Gameiro MO, Agarwal A, Luvizutto GJ, Paula-Ramos L, Camargo SEA, de Oliveira LD et al: Cannabinoids for spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine* 2017, 34:170-185.

<sup>695</sup> Markova J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, Silvan CV: Sativex as Add-on therapy Vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *International Journal of Neuroscience* 2018:1-26.

<sup>696</sup> Comi G, Solari A, Leocani L, Centonze D, Otero-Romero S; Italian Consensus Group on treatment of spasticity in multiple sclerosis. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020 Mar;27(3):445-453.

La spasticità è un sintomo e lo scopo del trattamento è quello di aiutare il paziente a gestire i sintomi nel miglior modo possibile. L'esperienza della spasticità può essere differente a seconda del soggetto. Fattori ambientali possono influenzare la spasticità e gli orari appropriati della terapia possono variare a seconda degli stili di vita, degli impegni e della gestione delle attività di tutti i giorni. Il GLM vuole sottolineare che alcuni pazienti possono essere stimolati ed autorizzati a piccoli aggiustamenti delle dosi dei farmaci assunti, sulla base delle loro specifiche necessità. L'esperienza clinica è che l'uso dei farmaci può essere limitato dai loro effetti collaterali e le persone possono avere necessità di assumere più di un farmaco a dosaggi che sono in grado di tollerare. Il GLM ha esperienza sia di persone che non hanno ricevuto un dosaggio adeguato di farmaco sia di persone che hanno continuato per un lungo periodo di tempo ad assumere farmaci che non hanno poi trovato essere utili. Il GLM ha considerato che è necessaria una maggiore attività di ricerca nella valutazione della efficacia e tollerabilità dei trattamenti per la spasticità con una particolare attenzione per gli esiti funzionali e per quelli riportati direttamente dai pazienti (*patient reported outcomes*). Il GLM ha ritenuto che l'utilizzo di baclofen intratecale e della tossina botulinica possano essere utilizzati in setting altamente specializzati per il trattamento della spasticità, in quelle persone in cui il grado di spasticità è talmente elevato da associarsi spesso a frequenti complicazioni. Una raccomandazione legata alla ricerca sull'uso del baclofen intratecale e sull'utilizzo della tossina botulinica è stata fatta dal GLM. Un servizio specialistico dedicato alla spasticità è formato da una struttura multidisciplinare ambulatoriale, in genere situata in Ospedali di II livello o in Centri specializzati in riabilitazione neurologica. Il team è tipicamente costituito da un neurologo, uno specialista in medicina fisica e riabilitazione, un fisioterapista con competenze neuro-riabilitative, un terapeuta occupazionale e una infermiera specializzata nella gestione delle malattie neurologiche. Il servizio tipicamente fornisce una valutazione completa e una gestione delle persone con problemi complessi di spasticità o distonie dovute a malattie neurologiche, compresa la SM. Gli interventi possono riguardare la postura e il posizionamento, sedute adattate ai diversi casi, protesi, ortesi, revisione della terapia farmacologica, somministrazione di tossina botulinica<sup>697</sup> o infiltrazioni di fenolo. Più recentemente sono stati evidenziati i benefici dell'esercizio terapeutico sulla gestione della spasticità<sup>698</sup>. Le persone possono essere indirizzate a

---

<sup>697</sup> Safarpour Y, Mousavi T, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment in Multiple Sclerosis-a Review. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(10):33.

<sup>698</sup> Etoom M, Khraiwesh Y, Lena F, Hawamdeh M, Hawamdeh Z, Centonze D, Foti C. Effectiveness of Physiotherapy Interventions on Spasticity in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018

questi servizi quando i loro bisogni non possono essere gestiti dai servizi locali o quando non rispondono alle usuali terapie farmacologiche o ad altri interventi terapeutici o quando la loro spasticità, gli spasmi o il dolore perdurano causando difficoltà e problemi alla loro indipendenza, alla qualità di vita e al carico assistenziale di chi si prende cura dei loro bisogni.

7.23. Considerare il nabiximols per trattare la spasticità come terapia aggiuntiva nelle persone con SM.

*Raccomandazione debole*

7.24. Considerare il trattamento riabilitativo fisioterapico come opzione terapeutica efficace per la spasticità.

*Raccomandazione debole*

7.25. Se la spasticità non può essere gestita con nessuno dei farmaci sopramenzionati, inviare la persona ad uno specialista esperto nella gestione della spasticità, per valutare l'utilizzo di tossina botulinica e/o pompa intratecale di baclofene.

*Raccomandazione debole*

7.26. Non utilizzare la Stimolazione Elettrica Nervosa Transcutanea (TENS) e la Stimolazione Transcranica con Correnti Dirette (TDCS) per il trattamento della spasticità. In casi selezionati considerare l'utilizzo della Stimolazione Magnetica Transcranica Ripetitiva (rTMS).

*Raccomandazione debole*

7.27. In casi di spasticità focale prevedere l'uso della Tossina Botulinica.

*Raccomandazione debole*

7.28. In caso di grave spasticità agli arti inferiori prevedere l'uso di Baclofen Intratecale.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Non raramente i pazienti con SM non traggono un importante beneficio della spasticità con i farmaci di prima o seconda linea o non riescono ad usarli al dosaggio adeguato per la presenza di effetti collaterali. In tali pazienti si possono utilizzare degli estratti standardizzati di cannabis, come

il nabiximols, che è un prodotto farmaceutico a contenuto pre-determinato di principi attivi come il tetraidrocannabinolo e il cannabidiolo. Dopo uno studio che ne ha dimostrato l'efficacia sulla spasticità con un disegno che aveva prima selezionato i pazienti che mostravano un miglioramento della spasticità almeno del 20% con successiva randomizzazione di tale popolazione<sup>699</sup>, altri studi ed una revisione Cochrane ne hanno stabilito l'utilità in una popolazione di pazienti con SM<sup>700,701,702,703,704</sup>, spesso somministrato in associazione ad altri antispastici. Il trattamento riabilitativo, spesso associato al trattamento farmacologico è in grado di migliorare frequentemente la spasticità e le contratture, come riportato in una recente revisione sistematica della letteratura<sup>705</sup>. In casi resistenti la tossina botulinica, specie in situazioni di accentuata spasticità focale, può essere particolarmente utile come dimostrato da studi randomizzati e controllati<sup>706,707</sup> o da review sull'argomento<sup>708</sup>. In pazienti selezionati con grave spasticità agli arti inferiori si può utilizzare una pompa al

---

<sup>699</sup> Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P; Sativex Spasticity Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011 Sep;18(9):1122-31.

<sup>700</sup> Iachenecker P, Henze T, Zettl UK. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol.* 2014;71(5-6):271-9.

<sup>701</sup> Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, Vila C. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci.* 2019 Feb;129(2):119-128.

<sup>702</sup> Comi G, Solari A, Leocani L, Centonze D, Otero-Romero S; Italian Consensus Group on treatment of spasticity in multiple sclerosis. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020 Mar;27(3):445-453.

<sup>703</sup> Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 May 5;5(5):CD013444.

<sup>704</sup> Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult Scler.* 2012 Feb;18(2):219-28.

<sup>705</sup> Etoom M, Khraiweh Y, Lena F, Hawamdeh M, Hawamdeh Z, Centonze D, Foti C. Effectiveness of Physiotherapy Interventions on Spasticity in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018 Nov;97(11):793-807.

<sup>706</sup> Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, Poewe W, Wissel J, Bain P, Glickman S, Sayer A, Richardson A, Dott C. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Jun;68(6):707-12.

<sup>707</sup> Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, Varelas M, Hashimoto SA, Calne DB. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol.* 1990 Oct;28(4):512-5.

<sup>708</sup> Comi G, Solari A, Leocani L, Centonze D, Otero-Romero S; Italian Consensus Group on treatment of spasticity in multiple sclerosis. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020 Mar;27(3):445-453.

baclofen intratecale<sup>709,710,711</sup>. Riguardo all'utilizzo della Stimolazione Elettrica Nervosa Transcutanea (TENS) e della Stimolazione Transcranica con Correnti Dirette (TDCS) non esistono al momento dati di efficacia per il trattamento della spasticità<sup>712</sup>. Riguardo alla Stimolazione Magnetica Transcranica Ripetitiva (rTMS) esistono deboli evidenze a favore<sup>713,714</sup>.

**Profilo rischi-benefici.** Il trattamento della spasticità porta con sé certamente alcuni rischi, il più frequente del quale è che spesso i pazienti utilizzano la spasticità per il mantenimento della stazione eretta e una diminuzione della spasticità può essere responsabile di un peggioramento della ipostenia. Il nabiximols è tollerato da circa il 40-50% dei pazienti<sup>715</sup> ed ha effetti collaterali come la sonnolenza, il rallentamento psicomotorio, e talvolta anche la confusione mentale<sup>716</sup>. Il trattamento riabilitativo è scevro di effetti collaterali di una certa importanza mentre la tossina botulinica ha un effetto prolungato nel tempo e sono riportati effetti collaterali e debolezza nei settori trattati in alcuni casi<sup>717</sup>. La pompa intratecale può causare complicanze, non frequenti, di tipo

---

<sup>709</sup> Stevenson VL. Intrathecal baclofen in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2014;72 Suppl 1:32-4.

<sup>710</sup> Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, Kroin JS. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med.* 1989 Jun 8;320(23):1517-21.

<sup>711</sup> Nielsen JF, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler.* 1996 Dec;2(5):227-32.

<sup>712</sup> Comi G, Solari A, Leocani L, Centonze D, Otero-Romero S; Italian Consensus Group on treatment of spasticity in multiple sclerosis. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020 Mar;27(3):445-453.

<sup>713</sup> Centonze D, Koch G, Versace V, Mori F, Rossi S, Brusa L, Grossi K, Torelli F, Prosperetti C, Cervellino A, Marfia GA, Stanzione P, Marciari MG, Boffa L, Bernardi G. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 Mar 27;68(13):1045-50.

<sup>714</sup> Nielsen JF, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler.* 1996 Dec;2(5):227-32.

<sup>715</sup> Chisari CG, Solaro C, Annunziata P, Bergamaschi R, Bianco A, Bonavita S, Brescia Morra V, Bruno Bossio R, Capello E, Castelli L, Cavalla P, Costantino G, Centonze D, Cottone S, Danni MC, Esposito F, Gajofatto A, Gasperini C, Guareschi A, Lanzillo R, Lus G, Maniscalco GT, Matta M, Paolicelli D, Petrucci L, Pontecorvo S, Righini I, Rovaris M, Sessa E, Spinicci G, Spitaleri D, Valentino P, Zaffaroni M, Zappia M, Patti F. Nabiximols discontinuation rate in a large population of patients with multiple sclerosis: a 18-month multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Sep;91(9):914-920.

<sup>716</sup> Patti F, Messina S, Solaro C, Amato MP, Bergamaschi R, Bonavita S, Bruno Bossio R, Brescia Morra V, Costantino GF, Cavalla P, Centonze D, Comi G, Cottone S, Danni M, Francia A, Gajofatto A, Gasperini C, Ghezzi A, Iudice A, Lus G, Maniscalco GT, Marrosu MG, Matta M, Mirabella M, Montanari E, Pozzilli C, Rovaris M, Sessa E, Spitaleri D, Trojano M, Valentino P, Zappia M; SA.FE. study group. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Sep;87(9):944-51.

<sup>717</sup> Esquenazi A, Bavikatte G, Bandari DS, Jost WH, Munin MC, Tang SFT, Largent J, Adams AM, Zuzek A, Francisco GE. Long-Term Observational Results from the ASPIRE Study: OnabotulinumtoxinA Treatment for Adult Lower Limb Spasticity. *PM R.* 2021 Oct;13(10):1079-1093.

meccanico<sup>718</sup> e più raramente infettivo<sup>719</sup>. La Stimolazione Magnetica Transcranica Ripetitiva (rTMS) è un trattamento non invasivo e sostanzialmente privo di effetti collaterali.

**Qualità delle evidenze.** Gli studi che hanno valutato i prodotti a base di cannabis e in particolare il Nabiximols sono randomizzati, controllati verso placebo e considerati di buona qualità, con le limitazioni intrinseche alla valutazione della spasticità, effettuata con scale non particolarmente sensibili e precise, come sono in genere quelle utilizzate nella valutazione di tale disturbo. Gli altri trattamenti, a parte la tossina botulinica dove le evidenze sono forti, soffrono tutti il problema della bassa numerosità campionaria, l'assenza in alcuni casi di studi randomizzati e controllati e la scarsa attendibilità delle scale e la forza delle evidenze può essere considerata debole.

**Altre considerazioni.** Il GLM ha prodotto le raccomandazioni basandosi sulla evidenza della letteratura ed anche sulla esperienza dei propri componenti. In generale gli studi sulla spasticità soffrono tutti per la modesta numerosità dei pazienti coinvolti e per la difficoltà della valutazione degli esiti. Inoltre la spasticità è un sintomo variabile nel tempo e il suo trattamento conseguentemente può variare molto nelle diverse fasi della malattia. I problemi legati alla spasticità diventano molto importanti specie quando i pazienti usano la carrozzina o sono allettati e gli studi in questa tipologia di casi non sono numerosi. Il GLM ritiene necessario affrontare appena possibile le problematiche legate alla spasticità nei pazienti più gravi. IL GLM ritiene che in casi selezionati il coinvolgimento di uno specialista del settore con competenze neurofisiologiche e dell'uso della tossina botulinica sia molto importante.

7.29. Considerare il gabapentin come farmaco di prima linea per trattare l'oscillopsia nelle persone con SM.

*Raccomandazione debole*

7.30. Considerare la memantina come trattamento di seconda linea per trattare l'oscillopsia nelle persone con SM.

*Raccomandazione debole*

<sup>718</sup> Sammarraice Y, Yardley M, Keenan L, Buchanan K, Stevenson V, Farrell R. Intrathecal baclofen for multiple sclerosis related spasticity: A twenty year experience. Mult Scler Relat Disord. 2019 Jan;27:95-100.

<sup>719</sup> Ordia JJ, Fischer E, Adamski E, Spatz EL. Chronic intrathecal delivery of baclofen by a programmable pump for the treatment of severe spasticity. J Neurosurg. 1996 Sep;85(3):452-7.

**Valori relativi dei differenti esiti.** I più importanti obiettivi del trattamento dell'oscillopsia erano il miglioramento dell'acuità visiva e la riduzione della velocità della fase lenta. Anche il miglioramento soggettivo era ugualmente importante. L'acuità visiva nello sguardo diretto era più rilevante dell'acuità visiva nello sguardo laterale. Obiettivi meno importanti erano la frequenza e la ampiezza del nistagmo

**Profilo rischi-benefici.** Il GLM ha fatto suo il parere di un neuro-oftalmologo esperto e cioè che gli effetti dell'oscillopsia possono variare da un disturbo solo fastidioso a un disturbo critico e molto importante. Per esempio una grave oscillopsia può portare a un deterioramento dell'equilibrio che richiede l'utilizzo di una carrozzina per muoversi e/o può rendere impossibile la capacità di leggere o di guardare la televisione. Tende ad essere presente nelle forme gravi o nella fase progressiva di malattia. La Memantina sembra essere lievemente più efficace del Gabapentin ed ambedue sono più efficaci del Vigabatrin e del Baclofen. Il cloruro di triesil (tetradecil) fosfonio È più attivo del triessifenidile. La Ioscina e la benzatropina sono più efficaci del glicopirrolato. I farmaci utilizzati per il trattamento dell'oscillopsia possono avere importanti effetti collaterali. Studi suggeriscono che il Gabapentin può causare sonnolenza, nausea, fatica e vertigini. È stato riportato che la Memantina può causare nella SM un reversibile deterioramento delle condizioni neurologiche. L'opinione degli esperti era che il Gabapentin può alterare l'equilibrio e che la tossina botulinica può aumentare la disabilità, richiedendo la chiusura di un occhio per superare la diplopia e per ridurre l'effetto sulla normale funzionalità dei riflessi oculo-vestibolari.

**Qualità delle evidenze.** Tutti e 5 i trial inclusi<sup>720, 721, 722, 723, 724</sup> erano piccoli studi interventistici di cross-over, con lo studio più ampio che includeva 15 persone. Un limite significativo è che tali studi non erano controllati verso placebo. Questo ha reso difficile valutarne l'efficacia, perché i benefici relativi del farmaco in sperimentazione rispetto al farmaco di confronto potevano essere semplicemente dovuti al fatto che il farmaco

---

<sup>720</sup> Averbuch-Heller L, Tusa RJ, Fuhry L, Rottach KG, Ganser GL, Heide W et al. A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Annals of Neurology*. 1997; 41(6):818-825.

<sup>721</sup> Bandini F, Castello E, Mazzella L, Mancardi GL, Solaro C. Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2001; 71(1):107-110.

<sup>722</sup> Barton JJ, Huaman AG, Sharpe JA. Muscarinic antagonists in the treatment of acquired pendular and downbeat nystagmus: a double-blind, randomized trial of three intravenous drugs. *Annals of Neurology*. 1994; 35(3):319-325.

<sup>723</sup> Leigh RJ, Burnstine TH, Ruff RL, Kasmer RJ. Effect of anticholinergic agents upon acquired nystagmus: a double-blind study of trihexyphenidyl and tridihexethyl chloride. *Neurology*. 1991; 41(11):1737-1741.

<sup>724</sup> Starck M, Albrecht H, Pollmann W, Dieterich M, Straube A. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. *Journal of Neurology*. 2010; 257(3):322-327.

confrontato determinava un peggioramento delle condizioni cliniche. In una tale situazione, il farmaco sperimentale potrebbe avere una efficacia modesta o anche nessuna efficacia. Per esempio, non è chiaro se il Vigabatrin ha peggiorato l'acuità visiva o se il Gabapentin ha migliorato l'acuità visiva nello studio di Bandini et al 2001<sup>725</sup>.

**Altre considerazioni.** IL GLM ha prodotto le raccomandazioni utilizzando le evidenze e i consigli di un esperto co-optato. L'esperienza del GLM è che le persone che presentano l'oscillopsia siano abbastanza disturbati e funzionalmente limitati dalla presenza di questo sintomo. Mentre la ricerca basata sulle evidenze è modesta nell'oscillopsia, i neurologi hanno tuttavia esperienza nell'uso del Gabapentin e della Memantina per altre condizioni morbose e quindi uno studio terapeutico utilizzando tali farmaci deve considerarsi come appropriato. Se il paziente sta già assumendo il Gabapentin per altre indicazioni, allora sembra ragionevole aumentarne la dose come prima misura per il controllo dell'oscillopsia. Le persone che non rispondono a questi due farmaci devono essere indirizzate a uno specialista, come un neuro-oftalmologo, in base alla disponibilità locale di specialisti.

7.31. Considerare l'amitriptilina o altri antidepressivi per trattare la labilità emotiva nelle persone con SM.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Le misure per il trattamento della labilità emotiva sono essenziali anche in considerazione che sono importanti per rispondere alla domanda relativa al trattamento e alla gestione dei disturbi emozionali. La qualità di vita, i sintomi psicologici, l'impatto sulle persone che prestano assistenza e cura, le funzioni cognitive e gli eventi avversi sono considerati come esiti importanti.

**Profilo rischi-benefici.** L'amitriptilina determina benefici rilevanti sui disturbi emozionali, e nessun rischio o danno importante è stato riportato nelle evidenze ricavate dagli studi

**Qualità delle evidenze.** Erano a disposizione pochi studi randomizzati e controllati. Il singolo studio

---

<sup>725</sup> Bandini F, Castello E, Mazzella L, Mancardi GL, Solaro C. Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis? Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2001; 71(1):107-110.



considerato<sup>726</sup> era a serio rischio di bias a causa del tasso di abbandono, ed era basato su un numero molto piccolo di partecipanti, con nessun dato sugli eventi avversi.

**Altre considerazioni.** Il GLM ha discusso se era appropriato fare una raccomandazione per il trattamento dei disturbi emozionali. Il GLM ritiene che i disturbi emozionali debbano essere distinti dai disturbi dell'umore, che devono essere trattati appropriatamente. I disturbi emozionali possono essere un problema seriamente disabilitante per coloro che ne soffrono, ed hanno anche un impatto funzionale rilevante. Il GLM ritiene che vi sia esperienza sull'uso dell'amitriptilina per i disturbi emozionali e che uno studio su tale farmaco sia appropriato. L'amitriptilina è un farmaco comunemente utilizzato per un numero rilevante di diversi problemi sanitari e quindi i neurologi e gli altri professionisti della sanità hanno molta esperienza nel suo utilizzo e sugli effetti collaterali che ne possono derivare.

7.32. Trattare il dolore neuropatico nelle persone con SM in accordo con le LG Europee EAN e inviare la persona al servizio di terapia del dolore, se appropriato.

*Raccomandazione forte*

7.33. Essere consapevoli che il dolore muscolo-scheletrico è comune nelle persone con SM ed è solitamente secondario a problemi di mobilità e postura. Valutare il dolore muscolo-scheletrico, prescrivere il trattamento e indirizzare la persona ai servizi specialistici appropriati.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Nel rivedere le evidenze per il trattamento non farmacologico e per la gestione del dolore il GLM ha notato che gli esiti utilizzati erano prevalentemente soggettivi e non includevano in nessuno studio misure validate sulla qualità della vita. L'importanza di misurare gli esiti a medio-lungo termine dopo il trattamento era ritenuta rilevante, ma tali esiti non erano riportati nella maggior parte degli studi.

**Profilo rischi-benefici.** Vi era una bassa probabilità di eventi avversi con gli interventi riportati negli studi.

---

<sup>726</sup> Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA. Treatment of pathologic laughing and weeping with amitriptyline. *New Eng J Med* 1985; 312(23):1480-1482.

Una riduzione del dolore probabilmente migliora la qualità di vita di una persona, la salute e la condizione di benessere. Sebbene le evidenze relative al trattamento farmacologico del dolore non sono state formalmente riviste, considerato anche che questo aspetto era fuori dagli obiettivi delle Linee Guida, bisogna tenere presente che la gestione farmacologica del dolore deve essere bilanciata con i potenziali effetti avversi del trattamento farmacologico.

**Qualità delle evidenze.** Gli studi sulla gestione non farmacologica del dolore erano ad alto rischio di bias per mancanza di adeguata randomizzazione e cecità nella valutazione. Cinque dei sei studi esaminati erano sotto-dimensionati<sup>727, 728, 729, 730, 731, 732</sup>. Quattro degli studi non erano appropriati nel riportare i dati utilizzando il sistema GRADE e i quesiti erano riportati con elementi di medicina narrativa. Tali studi hanno riportato la significatività statistica del calcolo dell'effetto ma non è stato possibile valutare correttamente tali informazioni e quindi ricavarne l'importanza clinica. Per questa ragione una raccomandazione sulla riflessologia non è stata fatta, nonostante le evidenze di alta qualità. Più recentemente sono stati pubblicati alcuni studi sulle TENS che hanno fornito risultati interessanti<sup>733,734</sup>. Inoltre, la gestione farmacologica del dolore era fuori degli obiettivi di queste Linee Guida e quindi il GLM non è stato in grado di paragonare l'efficacia degli interventi non farmacologici con quelli di natura farmacologica.

**Altre considerazioni.** Il GLM ha ritenuto che le persone con SM dovrebbero avere accesso a esperti nella gestione del dolore e che i pazienti possono trarre beneficio da specifici professionisti della sanità, per accertare la causa del dolore e per utilizzare adeguate terapie. I componenti del GLM non vogliono fare raccomandazioni

---

<sup>727</sup> Al-Smadi J, Warke K, Wilson I, Cramp AFL, Noble G, Walsh DM et al. A pilot investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon low back pain in people with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*. 2003; 17(7):742-749.

<sup>728</sup> Castro-Sanchez AM, Mataran-Penarrocha GA, Lara-Palomo I, Saavedra-Hernandez M, Arroyo-Morales M, Moreno-Lorenzo C. Hydrotherapy for the treatment of pain in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012; 2012:473963.

<sup>729</sup> Hughes CM, Smyth S, Lowe-Strong AS. Reflexology for the treatment of pain in people with multiple sclerosis: a double-blind randomised sham-controlled clinical trial. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(11):1329-1338.

<sup>730</sup> Masoudi R, Sharifi FA, Mobasheri M, Moghadasi J. Evaluating the effectiveness of using a progressive muscle relaxation technique in reducing the pain of multiple sclerosis patients. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2013; 21(4):350-357.

<sup>731</sup> Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *Journal of Pain*. 2010; 11(5):436-442.

<sup>732</sup> Warke K, Al SJ, Walsh DM, Lowe-Strong AS. Use of self-applied TENS for low back pain in people with multiple sclerosis... including commentary by Armutlu K. *International Journal of Therapy and Rehabilitation*. 2004; 11(6):275-280.

<sup>733</sup> Sawant A, Dadurka K, Overend T, Kremenchtzky M: Systematic review of efficacy of TENS for management of central pain in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015, 4(3):219-227.

<sup>734</sup> Jawahar R, Oh U, Yang S, Lapane KL: Alternative approach: a systematic review of non-pharmacological non-spastic and non-trigeminal pain management in multiple sclerosis. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2014, 50(5):567-577.

sulla gestione non farmacologica del dolore associata alla SM ma sono consapevoli che esistono delle Linee Guida sul trattamento farmacologico del dolore neuropatico, che sono rilevanti per le persone con SM. Il GLM concorda che le persone con SM che hanno dolore dovrebbero essere indirizzate a servizi dedicati alla terapia del dolore, se i sintomi persistono dopo le terapie di prima linea. Una raccomandazione di consenso è stata quindi fatta che rinforza la corrente buona pratica di seguire le Linee Guida dell'EAN e di indirizzare il paziente ai servizi di terapia del dolore, quando appropriato.

7.34. Essere consapevoli che i sintomi della SM possono includere problemi cognitivi, come ad esempio problemi di memoria o di attenzione, che la persona potrebbe non riconoscere o non associare alla SM.

*Raccomandazione debole*

7.35. Essere consapevoli che l'ansia, la depressione, le difficoltà nel sonno e la fatica possono influire sulle prestazioni cognitive. Se una persona con SM presenta questi sintomi ed ha problemi cognitivi e di memoria, eseguire una valutazione ed eventualmente prescrivere un trattamento.

*Raccomandazione debole*

7.36. Richiedere un consulto con un neuropsicologo o uno specialista esperto nella gestione dei disturbi cognitivi nelle persone con SM e persistenti problemi di memoria o di altre funzioni cognitive, al fine di valutare e gestire questi sintomi.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Gli studi sulla funzione cognitiva nella SM sono assai eterogenei con pochi punti in comune tra loro per modalità e strategie di trattamento. Mentre negli outcomes sono stati utilizzati test cognitivi validati, tuttavia gli studi mancavano di validazione ecologica e non sono stati considerati gli aspetti che avrebbero portato a miglioramenti nelle attività di vita giornaliera. La maggior parte dei trattamenti utilizzati non hanno riportato alcun dato sulla qualità della vita.

**Profilo rischi-benefici.** È improbabile che la riabilitazione neuropsicologica possa peggiorare la performance cognitiva del paziente, ma è stato notato che gli interventi terapeutici utilizzati in alcuni studi hanno richiesto un considerevole investimento di tempo nonostante un certo numero di trattamenti fossero eseguiti a domicilio.

**Qualità delle evidenze.** 14 trial randomizzati e controllati con gruppi paralleli o con crossover dei pazienti sono stati inclusi nella review<sup>735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752</sup>. Tali studi hanno coperto un ampio raggio di interventi incluso strategie per migliorare l'apprendimento, le funzioni esecutive e l'utilizzo di programmi computerizzati, con lo scopo di migliorare un ampio spettro di funzioni cognitive. Gli esiti sono stati considerati come di qualità bassa o molto bassa. L'esercizio fisico ha determinato in alcuni casi un miglioramento delle funzioni cognitive<sup>753</sup>. I programmi di riabilitazione generale non sono stati in grado di migliorare le funzioni cognitive, ma più recenti review hanno evidenziato possibili benefici del training

---

<sup>735</sup>mato MP, Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E, Nicolai C, Hakiki B et al. Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis: Results of a randomized, double-blind trial. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):91-98.

<sup>736</sup> Cerasa A, Gioia MC, Valentino P, Nistico R, Chiriaco C, Pirritano D et al. Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2013; 27(4):284-295.

<sup>737</sup> Chiaravalloti ND, Moore NB, Niekshpur OM, DeLuca J. An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. *Neurology*. 2013; 81(24):2066-2072.

<sup>738</sup> Fink F, Rischkau E, Butt M, Klein J, Eling P, Hildebrandt H. Efficacy of an executive function intervention programme in MS: a placebo-controlled and pseudo-randomized trial. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(9):1148-1151.

<sup>739</sup> Mantynen A, Rosti-Otajarvi E, Koivisto K, Lilja A, Huhtala H, Hamalainen P. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: A randomised, controlled, multi-centre trial. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):99-107.

<sup>740</sup> Mattioli F, Stampatori C, Zanotti D, Parrinello G, Capra R. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 288(1-2):101-105.

<sup>741</sup> Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK, Hoffmann E, Schwarze B, Schwendemann G et al. Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2007; 25(1):33-43.

<sup>742</sup> Jonsson A, Korfitzen EM, Heltberg A, Ravnborg MH, Byskov-Ottosen E. Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1993; 88(6):394-400.

<sup>743</sup> Lincoln NB, Dent A, Harding J, Weyman N, Nicholl C, Blumhardt LD et al. Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2002; 72(1):93-98.

<sup>744</sup> Mattioli F, Stampatori C, Zanotti D, Parrinello G, Capra R. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 288(1-2):101-105.

<sup>745</sup> Mendozzi L, Pugnetti L, Motta A, Barbieri E, Gambini A, Cazzullo CL. Computer-assisted memory retraining of patients with multiple sclerosis. *Italian Journal of Neurological Sciences*.: Springer-Verlag. 1998; 19(6):S431-S438.

<sup>746</sup> Rosti-Otajarvi E, Mantynen A, Koivisto K, Huhtala H, Hamalainen P. Neuropsychological rehabilitation has beneficial effects on perceived cognitive deficits in multiple sclerosis during nine-month follow-up. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013; 334(1-2):154-160.

<sup>747</sup> Shatil E, Metzger A, Horvitz O, Miller A. Home-based personalized cognitive training in MS patients: a study of adherence and cognitive performance. *Neurorehabilitation*. 2010; 26(2):143-153.

<sup>748</sup> Solari A, Motta A, Mendozzi L, Pucci E, Forni M, Mancardi G et al. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*. 2004; 222(1-2):99-104.

<sup>749</sup> Stuifbergen AK, Becker H, Perez F, Morison J, Kullberg V, Todd A. A randomized controlled trial of a cognitive rehabilitation intervention for persons with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*. 2012; 26(10):882-893.

<sup>750</sup> Tesar N, Bandion K, Baumhackl U. Efficacy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis -- a randomised controlled trial. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2005; 117(21-22):747-754.

<sup>751</sup> Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stocklin M, Gschwind L, Opwis K et al. Working memory training in patients with multiple sclerosis - comparison of two different training schedules. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2009; 27(3):225-235.

<sup>752</sup> Rosti-Otajarvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD009131. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD009131

<sup>753</sup> Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychology review* 2016, 26(3):271-294.

riabilitativo<sup>754, 755, 756</sup>. I pazienti che hanno partecipato a programmi di training computerizzato<sup>757, 758, 759, 760</sup> Rehacom, sono migliorati in alcuni outcomes come la memorizzazione di cifre o il test delle coppie di parole associate ma vi era incertezza sulle stime dell'effetto ottenuto. Tale dato, associato alla mancanza di informazioni sugli esiti funzionali di tali studi, ha portato il GLM a fare una raccomandazione sulla ricerca in tale area.

**Altre considerazioni.** IL GLM ha discusso l'importanza di affrontare alcuni problemi come la qualità del sonno e la fatica e di avere appropriate valutazioni e terapie dei disturbi dell'umore, poiché tutti questi aspetti possono influenzare le funzioni cognitive. Questo riflette la corretta buona pratica clinica e una raccomandazione è stata fatta proprio per rinforzare questo aspetto della ricerca sui disturbi cognitivi. Il GLM riconosce che i sintomi cognitivi impattano in maniera significativa il lavoro, la vita familiare, le attività sociali e le persone che si prendono cura dei pazienti. Il GLM ha considerato che le evidenze a disposizione mancavano di una valutazione sugli esiti funzionali dei trattamenti che fossero di rilevanza per le persone con SM. Le attività usuali della vita di tutti i giorni e la capacità di raggiungere specifici obiettivi sono verosimilmente importanti per le persone con SM. Il GLM ha ritenuto che gli interventi per migliorare tali funzioni sono già effettuati dai terapisti occupazionali, attraverso la identificazione degli obiettivi possibili e utilizzando la tecnologia per raggiungerli. Il GLM è d'accordo nel ritenere che le persone con SM che hanno problemi cognitivi o di memoria dovrebbero potere accedere per una appropriata valutazione da parte di un neuropsicologo o di un logopedista o di un servizio dedicato o di esperti del settore, a seconda delle disponibilità locali. Tali servizi dovrebbero essere considerati come parte dell'assistenza multidisciplinare che

---

<sup>754</sup> Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI: Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2014.

<sup>755</sup> das NR, Martin K-J, Lincoln NB: Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016.

<sup>756</sup> Klein OA, Drummond A, Mhizha-Murira JR, Mansford L, dasNair R: Effectiveness of cognitive rehabilitation for people with multiple sclerosis: a meta-synthesis of patient perspectives. *Neuropsychological Rehabilitation* 2017;1-22.

<sup>757</sup> Amato MP, Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E, Nicolai C, Hakiki B et al. Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis: Results of a randomized, double-blind trial. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):91-98.

<sup>758</sup> Cerasa A, Gioia MC, Valentino P, Nistico R, Chiriaco C, Pirritano D et al. Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2013; 27(4):284-295.

<sup>759</sup> Mantynen A, Rosti-Otajarvi E, Koivisto K, Lilja A, Huhtala H, Hamalainen P. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: A randomised, controlled, multi-centre trial. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):99-107.

<sup>760</sup> Rosti-Otajarvi E, Mantynen A, Koivisto K, Huhtala H, Hamalainen P. Neuropsychological rehabilitation has beneficial effects on perceived cognitive deficits in multiple sclerosis during nine-month follow-up. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013; 334(1-2):154-160.

è richiesta per le persone con SM e appropriati canali di comunicazione di tali disponibilità dovrebbero essere a disposizione. Una raccomandazione è stata fatta proprio per rinforzare tale buona pratica clinica. Dovrebbe anche essere a disposizione un supporto psicologico nell'aiutare le persone ad elaborare la diagnosi di SM/ e a gestire la sofferenza legata alla presenza di disabilità cognitiva o fisica. IL GLM è stato concorde nel fare raccomandazioni indirizzate alla ricerca su:

- Esiti orientati sulle funzioni e sui pareri dei pazienti
- Misure di esito focalizzate sui disturbi cognitivi
- Numerosità campionaria dei pazienti arruolati negli studi adeguata
- Includere negli studi persone con SM lieve o moderata
- Gli studi dovrebbero essere ripetuti e controllati
- Gli studi dovrebbero essere indirizzati verso specifici obiettivi.

### **3.8. Altre terapie**

8.1. Non considerare la somministrazione di sola vitamina D per il trattamento della SM.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Non vi è stata alcuna misura diretta relativa alla qualità della vita, che è considerata l'esito più rilevante degli studi. Il numero di ricadute (valutato come numero assoluto o come tasso annualizzato) è stato anche ritenuto un outcome cruciale. Allo stesso modo l'EDSS e la velocità del cammino sono ritenute misure molto importanti della progressione della SM, con un impatto funzionale sulle attività di tutti i giorni.

**Profilo rischi-benefici.** Il trattamento con la vitamina D non modificava la frequenza delle ricadute rispetto al placebo. Tuttavia, due studi che hanno valutato l'alta e la bassa dose di Vitamina D, hanno trovato che il tasso di ricadute era significativamente più alto con le alte dosi di Vitamina D, suggerendo quindi un possibile effetto dannoso della vitamina D ad alto dosaggio. La vitamina D rispetto al placebo ha dimostrato benefici importanti per quanto riguarda la mobilità ma questo miglioramento non era mantenuto nel tempo. In aggiunta, la vitamina D era seguita da un miglioramento dell'EDSS in una proporzione più alta di persone rispetto al placebo. Gli

studi hanno confrontato l'EDSS nei diversi gruppi tramite statistica parametrica, dimostrando ancora un certo effetto benefico della vitamina D rispetto al placebo; tuttavia questo tipo di analisi è inappropriata per una variabile ordinale e quindi i risultati devono essere valutati con prudenza. IL GLM ha valutato che non sono stati descritti effetti dannosi seri a causa dell'uso della vitamina D, sebbene fossero riportate problematiche gastrointestinali importanti come una aumentata frequenza di diarrea, dispepsia e stipsi. Complessivamente, i benefici derivati dall'uso della vitamina D non sono stati ritenuti sufficientemente rilevanti da controbilanciare i possibili effetti collaterali.

**Qualità delle evidenze.** La qualità degli studi e degli esiti valutati variava da molto bassa ad alta, ma la maggior parte era di alta qualità, con una chiara randomizzazione dei pazienti, una adeguata cecità e un buon trattamento dei dati mancanti. È stato osservato che vi erano solo 7 studi che avevano i criteri per potere essere inclusi nell'analisi. Cinque hanno confrontato la vitamina D col placebo<sup>761, 762, 763, 764, 765</sup> e due hanno paragonato due diversi dosaggi di vitamina D<sup>766, 767</sup>. Una più recente meta-analisi è stata anche considerata<sup>768</sup>. Gli studi hanno utilizzato differenti dosaggi e diverse preparazioni di vitamina D: ergocalciferolo (D2) o colecalciferolo (D3), con o senza supplementazione di calcio. Il GLM ha osservato che, al baseline, i livelli di vitamina D erano nei limiti della norma in tutti i partecipanti, ma non è noto se i pazienti randomizzati nel gruppo placebo assumevano comunque vitamina D al di fuori dello studio. Allo stesso modo non era nota la terapia modificante il decorso della malattia assunta dai partecipanti allo studio e se questa terapia era differente all'interno dello stesso studio o fra i diversi studi. La maggior parte degli studi ha incluso un basso numero di partecipanti,

---

<sup>761</sup>Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 74(23):1852-1859.

<sup>762</sup>Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, Jorgensen L. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(8):1144-1151.

<sup>763</sup>Mosayebi G, Ghazavi A, Ghasami K, Jand Y, Kokhaei P. Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunological Investigations*. 2011; 40(6):627-639.

<sup>764</sup>Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Dehghan H. Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. *Multiple Sclerosis International*. 2012; 2012:452541.

<sup>765</sup>Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Farkkila M et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2012; 83(5):565-571.

<sup>766</sup>Golan D, Halhal B, Glass-Marmor L, Staun-Ram E, Rozenberg O, Lavi I et al. Vitamin D supplementation for patients with multiple sclerosis treated with interferon-beta: A randomized controlled trial assessing the effect on flu-like symptoms and immunomodulatory properties. *BMC Neurology*. 2013; 13(60).

<sup>767</sup>Stein MS, Liu Y, Gray OM, Baker JE, Kolbe SC, Ditchfield MR et al. A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2011; 77(17):1611-1618.

<sup>768</sup>Zheng C, He L, Liu L, Zhu J, Jin T: The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018, 23:56-61.

meno di 100 in ogni studio, e in un trial il numero era solo di 23. Il GLM ha ritenuto che il piccolo numero di soggetti inclusi abbia potuto causare un errore di tipo II e la conseguente impossibilità di evidenziare un effetto benefico della vitamina D.

**Altre considerazioni.** Il GLM ha discusso la prevalenza della SM in funzione della latitudine e l'ipotesi che la vitamina D possa essere associata alla patogenesi della malattia. Sul piano clinico tale possibile dato è stato interpretato come se la vitamina D potesse avere un ruolo nella gestione della SM. Il GLM aveva la preoccupazione di non fare raccomandazioni troppo generalizzate sulla vitamina D, perché vi sono altre importanti ragioni per utilizzare tale terapia. In particolare il suo utilizzo è raccomandato in gravidanza e per il mantenimento della salute delle ossa. La raccomandazione pertanto si riferisce unicamente all'uso della vitamina D nella SM. Sono necessari altri studi per valutare i possibili benefici o i possibili eventi avversi legati all'uso della vitamina D. Gli studi fino ad ora condotti hanno escluso le persone con SM secondariamente o primariamente progressiva, e queste tipologie di pazienti dovrebbero essere studiate separatamente.

8.2. Non considerare composti a base di acidi grassi omega-3 o omega-6 per il trattamento della SM. Spiegare che non vi sono evidenze del loro impatto sulla frequenza di riacacerbazioni o sulla progressione della SM.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** La qualità della vita era l'esito più rilevante. Importanti outcomes erano la disabilità funzionale (cioè l'EDSS), il dolore, l'incidenza di eventi avversi e la frequenza delle ricadute

**Profilo rischi-benefici.** I risultati degli studi sugli Omega 6 non hanno complessivamente mostrato benefici rispetto al placebo pur suggerendo un possibile beneficio nel ridurre il numero e la gravità delle ricadute. Gli studi degli Omega 3 verso placebo hanno mostrato che gli Omega 3 miglioravano i punteggi all'SF36 (componente fisica) a 6 mesi, ma peggioravano la fatica e causavano alcuni eventi avversi. Tuttavia, la maggior parte degli studi non ha evidenziato, per quanto riguarda gli Omega 3 rispetto ai controlli, importanti effetti clinicamente rilevanti.

**Qualità delle evidenze.** La qualità dell'evidenza è stata ritenuta come bassa o molto bassa per gli 8 studi



inclusi nella valutazione<sup>769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777</sup>. La maggior parte degli studi non ha fornito evidenze sufficienti relative al mascheramento della assegnazione dei pazienti ai diversi gruppi in esame e sebbene la maggior parte degli studi hanno riferito che la cecità era stata adottata e rispettata, non era tuttavia chiaro quale dei diversi partecipanti agli studi fosse realmente cieco.

**Altre considerazioni.** Le evidenze derivano da studi degli anni 70 quando le terapie per la SM erano molto diverse, in particolare riguardo ai farmaci modificanti il decorso della malattia. I dati degli studi quindi non forniscono informazioni utili relative all'utilizzo dei composti contenenti acidi grassi nell'attuale contesto clinico. Tuttavia, non essendovi altre evidenze a disposizione, questi studi sono stati inclusi in questa review. Il GLM ritiene che, poiché i composti contenenti gli acidi grassi Omega 3 e 6 non hanno dimostrato effetti apprezzabili ma hanno un costo relativamente alto, questi non dovrebbero essere raccomandati ai pazienti. Il GLM è consapevole che le persone con SM possano acquistare direttamente questi composti e ritiene che comunque le persone debbano essere informate che non vi sono evidenze di buona qualità sulla loro efficacia.

**8.3. Non proporre alle persone con SM il trattamento con angioplastica per correggere l'insufficienza venosa cerebrospinale cronica (CCSVI) perché**

- non è stata dimostrata alcuna associazione fra la CCSVI e la SM;
- l'intervento di angioplastica non determina benefici sulla progressione della disabilità, le ricadute, le funzioni cognitive e la qualità di vita.

<sup>769</sup> Millar JH, Zilkha KJ, Langman MJ, Wright HP, Smith AD, Belin J et al. Double-blind trial of linoleate supplementation of the diet in multiple sclerosis. *BMJ*. 1973; 1(5856):765-768.

<sup>770</sup> Paty DW. Double-blind trial of linoleic acid in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1983; 40(11):693-694.

<sup>771</sup> Paty DW, Cousin HK, Read S, Adlakha K. Linoleic acid in multiple sclerosis: failure to show any therapeutic benefit. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1978; 58(1):53-58.

<sup>772</sup> Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, Weightman D. Trial of polyunsaturated fatty acids in non-relapsing multiple sclerosis. *BMJ*. 1977; 2(6092):932-933.

<sup>773</sup> Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, Weightman D. Polyunsaturated fatty acids in treatment of acute remitting multiple sclerosis. *BMJ*. 1978; 2(6149):1390-1391.

<sup>774</sup> Bates D, Cartledge NE, French JM, Jackson MJ, Nightingale S, Shaw DA et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1989; 52(1):18-22.

<sup>775</sup> Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E et al. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*. 2005; 73(5):397-404.

<sup>776</sup> Torkildsen O, Wergeland S, Bakke S, Beiske AG, Bjerve KS, Hovdal H et al. Omega-3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of Neurology*. 2012; 69(8):1044-1051.

<sup>777</sup> Ramirez-Ramirez V, Macias-Islas MA, Ortiz GG, Pacheco-Moises F, Torres-Sanchez ED, Sorto-Gomez TE et al. Efficacy of fish oil on serum of TNF alpha, IL-1 beta, and IL-6 oxidative stress markers in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013; 2013:709493.

*Raccomandazione forte*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Gli outcomes rilevanti sono la qualità della vita, la progressione della malattia e la frequenza di ricadute.

**Profilo rischi-benefici.** Gli studi effettuati non hanno evidenziato benefici sugli outcomes più importanti. Sono stati al contrario evidenziati effetti collaterali, alcuni anche rilevanti

**Qualità delle evidenze.** Una revisione sistematica Cochrane, basata su tre studi randomizzati controllati, ha fornito una evidenza di qualità moderata che la procedura dell'angioplastica non produce effetti favorevoli sui principali esiti clinici quali disabilità, tasso di ricadute, disturbi cognitivi, qualità della vita<sup>778</sup>. Un recente studio longitudinale di buona qualità per il mantenimento della cecità ed il controllo delle possibili distorsioni ha mostrato che non esiste nessuna correlazione fra presenza della CCSVI e andamento della malattia dopo 5 anni<sup>779</sup>. La qualità degli studi e gli esiti valutati variava da molto bassa ad alta. Le evidenze degli studi di maggiore qualità non hanno dimostrato benefici clinici sul decorso della malattia e sui più importanti outcomes della SM<sup>780</sup>.

**Altre considerazioni.** Il GLM ritiene che nella SM non vi siano dimostrazioni dell'esistenza di stenosi venose a livello delle giugulari o delle vene azygos<sup>781</sup>. Poiché il trattamento con angioplastica non determina effetti benefici e possibili sono gli effetti collaterali di tale terapia<sup>782</sup>, il GLM ritiene che i pazienti debbano essere sconsigliati di sottoporsi a tale tipo di intervento.

---

<sup>778</sup> Jagannath VA, Pucci E, Asokan GV, Robak EW. Percutaneous transluminal angioplasty for treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May 31;5(5):CD009903.

<sup>779</sup> Gandhi S, Marr K, Mancini M, Caprio MG, Jakimovski D, Chandra A, Hagemeyer J, Hojnacki D, Kolb C, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. No association between variations in extracranial venous anatomy and clinical outcomes in multiple sclerosis patients over 5 years. *BMC Neurol.* 2019 Jun 11;19(1):121.

<sup>780</sup> Tsvigoulis G, Faissner S, Voumvourakis K, Katsanos AH, Triantafyllou N, Grigoriadis N, Gold R, Krogias C. "Liberation treatment" for chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: the truth will set you free. *Brain Behav.* 2015 Jan;5(1):3-12.

<sup>781</sup> Comi G, Battaglia MA, Bertolotto A, Del Sette M, Ghezzi A, Malferrari G, Salvetti M, Sormani MP, Tesio L, Stolz E, Mancardi G. Italian multicentre observational study of the prevalence of CCSVI in multiple sclerosis (CoSMo study): rationale, design, and methodology. *Neurol Sci.* 2013 Aug;34(8):1297-307.

<sup>782</sup> Ghezzi A, Annovazzi P, Amato MP, Capello E, Cavalla P, Cocco E, Falcini M, Gallo A, Patti F, Perini P, Rodegher ME, Rovaris M, Rottoli MR, Comi G; MS Study Group-Italian Society of Neurology. Adverse events after endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Jun;19(7):961-3. Erratum in: *Mult Scler.* 2014 May;20(6):768.

8.4. Non esiste un regime dietetico raccomandato per i pazienti con SM e, pertanto, valgono le medesime raccomandazioni della popolazione generale. Alcune diete potrebbero avere conseguenze negative sullo stato di salute. I neurologi dei centri clinici dovrebbero chiedere alle persone con SM se seguono una specifica dieta ed informarle su possibili effetti avversi.

*Raccomandazione forte*

8.5. Non considerare trattamenti per i quali non esistono prove di efficacia: terapia chelante, terapia iperbarica, ozonoterapia, rimozione delle amalgame dentarie, naltrexone a basse dosi e integratori alimentari.

*Raccomandazione forte*

### **Ossigenoterapia iperbarica**

Una meta-analisi del 2010<sup>783</sup> conferma quanto precedentemente riportato da una Revisione Cochrane del 2004<sup>784</sup> degli stessi autori che non ci sono evidenze di beneficio dell'ossigeno terapia iperbarica nella sclerosi multipla. Non ci sono in letteratura studi successivi a tale data.

### **Antiossidanti ed altri schemi dietetici**

Una revisione sistematica Cochrane del 2020<sup>785</sup> non ha mostrato effetti benefici sulla frequenza delle ricadute, andamento della disabilità o stato clinico complessivo di nessuno di questi interventi

### **Terapia chelante**

Non ci sono studi di buona qualità (randomizzati) che dimostrino un effetto benefico nella Sclerosi Multipla. Sono invece noti da tempo gli effetti avversi<sup>786</sup>.

<sup>783</sup> Bennett M, Heard R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. CNS Neurosci Ther. 2010 Apr;16(2):115-24.

<sup>784</sup> Bennett M, Heard R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2004(1):CD003057.

<sup>785</sup> Parks NE, Jackson-Tarlton CS, Vacchi L, Merdad R, Johnston BC. Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2020 May 19;5(5):CD004192

<sup>786</sup> Lanigan RS, Yamarik TA. Final report on the safety assessment of EDTA, calcium disodium EDTA, diammonium EDTA, dipotassium EDTA, disodium EDTA, TEA-EDTA, tetrasodium EDTA, tripotassium EDTA, trisodium EDTA, HEDTA, and trisodium HEDTA. Int J Toxicol. 2002;21 Suppl 2:95-142

### 3.9. Rivalutazione generale

9.1. Assicurarsi che tutte le persone con SM abbiano una rivalutazione generale di tutti gli aspetti della loro assistenza almeno una volta all'anno.

*Raccomandazione forte*

9.2. Assicurarsi che la rivalutazione generale sia effettuata da neurologi e professionisti sanitari e socio-sanitari esperti di SM e delle sue complicanze. Coinvolgere diversi professionisti sanitari con esperienza in specifici aspetti della rivalutazione se necessario.

*Raccomandazione forte*

9.3. Adattare la valutazione generale ai bisogni della persona con SM valutando:

- Sintomi:
  - disturbi della mobilità e dell'equilibrio, incluse le cadute
  - alterazioni nella funzione degli arti superiori e inferiori
  - spasmi muscolari, spasticità
  - tremore
  - alterazioni della funzione urinaria, intestinale e sessuale
  - alterazioni della sensibilità e dolore
  - disartria, disfagia
  - disturbi visivi
  - disturbi cognitivi
  - fatica
  - depressione e ansia
  - disturbi del sonno
  - disturbi respiratori
- Decorso della malattia:

- ricadute e progressione nell'ultimo anno.
- Stato di salute generale:
  - peso
  - abitudine al fumo, consumo di alcolici e sostanze stupefacenti
  - esercizio fisico
  - accesso agli screening di routine e alla contraccezione
  - cura di altre condizioni croniche
- Attività sociali e partecipazione:
  - situazione familiare e sociale
  - guida e accesso ai trasporti
  - lavoro
  - accesso alle attività quotidiane e del tempo libero
- Assistenza e caregiver:
  - necessità di ortesi e ausili, inclusa la valutazione della carrozzina
  - necessità di assistenza personale
  - necessità di assistenza sociale
  - accesso ad adeguamenti strutturali ed attrezzature a domicilio
  - formazione e training del caregiver

*Raccomandazione forte*

9.4. Condividere tutte le problematiche identificate nel corso della rivalutazione generale della persona con SM con i professionisti del centro SM al fine di garantirne una corretta gestione.

*Raccomandazione forte*

9.5. Assicurarsi che alle persone con SM sia offerta una periodica revisione dei trattamenti con l'obiettivo di favorire l'aderenza terapeutica.

*Raccomandazione forte*

9.6. Assicurarsi che le persone con SM siano sottoposte a regolare rivalutazione delle condizioni dell'apparato scheletrico

*Raccomandazione forte*

9.7. Assicurarsi che le persone con SM e mobilità gravemente ridotta siano regolarmente rivalutate per il rischio di contratture e retrazioni articolari.

*Raccomandazione forte*

9.8. Controllare ad ogni valutazione nelle persone con SM e mobilità gravemente ridotta le aree a rischio di ulcere da pressione.

*Raccomandazione forte*

9.9. Discutere l'assistenza fornita dai caregiver e operatori sanitari come parte del piano assistenziale personale.

*Raccomandazione debole*

9.10. Concordare con lo specialista neurologo l'accesso della persona con SM ai servizi di cure palliative per il controllo dei sintomi e la gestione del "fine vita", quando necessario.

*Raccomandazione debole*

**Valori relativi dei differenti esiti.** Un ampio spettro di esiti sono stati considerati come rilevanti per misurare il successo di valutazioni strutturate. La qualità della vita (scale generiche come la EQ-5D o specifiche scale per la SM come la scala della Qualità della vita di Leeds) e l'impatto su coloro che prestano cura e assistenza sono stati considerati come esiti importanti. Le scale funzionali di disabilità e la valutazione neuropsicologica sono anche rilevanti. Altri esiti includevano la gravità della SM, il numero di ospedalizzazioni, il numero di appuntamenti utilizzati dai pazienti ambulatoriali, la frequenza di accesso o l'uso dei servizi assistenziali e il numero di ricadute.

**Profilo rischi-benefici.** Le rivalutazioni assicurano che i punti importanti e i sistemi funzionali vengono affrontati e discussi con i pazienti. Il GLM ritiene che i risultati siano migliori con l'uso di un programma

quadro piuttosto che attraverso una lista esaustiva. Un certo numero di potenziali possibili danni sono stati identificati. Una rivalutazione strutturata potrebbe essere effettuata in un contesto limitato, ristretto e rigido e non rispondente ai bisogni del paziente. I problemi importanti possono variare a seconda del tipo e della gravità della SM. I pazienti immobilizzati devono essere valutati per la presenza di ulcere da decubito e i pazienti in fase terminale per i bisogni assistenziali tipici delle cure palliative, ma questi aspetti non sono rilevanti per i pazienti neo-diagnosticati. In relazione a questo, una lista strutturata potrebbe preoccupare i pazienti sulla possibilità che essi si devono aspettare la comparsa di tutti i problemi elencati nella lista. Vi era anche un timore, che nonostante esistano un grande numero di scale differenti nella SM, solo alcune sono state validate.

**Qualità delle evidenze.** Solo uno studio randomizzato relativo a rivalutazioni strutturate è stato identificato<sup>787</sup>. Questo è avvenuto nonostante che la ricerca in letteratura fosse stata estesa a qualunque condizione neurologica cronica. Lo studio si è occupato solo di una valutazione strutturata di 3 ore delle funzioni cognitive nelle persone con SM (prevalentemente forme a ricadute e remissione o secondariamente progressive) e i risultati sono stati comunicati ai professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza dei pazienti. Questi dati sono stati confrontati con una valutazione di screening meno dettagliata e dove i risultati non sono stati condivisi con alcun professionista della sanità. Lo studio includeva 24 outcomes. Nessun esito era meglio di una valutazione cognitiva strutturata. Per due esiti, la qualità della vita dopo 8 mesi e la soddisfazione della qualità della vita a 8 mesi, la valutazione di screening era associata a un beneficio clinicamente importante paragonato a una rivalutazione strutturata (qualità moderata). IL GLM ha ritenuto che tale dato poteva essere in relazione al fatto che ai pazienti non era stato offerto un adeguato periodo di follow-up o di terapia per i diversi problemi identificati.

**Altre considerazioni.** I portatori di interesse hanno identificato nella appropriata rivalutazione del paziente un punto importante nella gestione della malattia. Il GLM ha ritenuto che una regolare rivalutazione dei sintomi del paziente e della loro gestione sia necessaria e tutto questo vada deciso su base individuale. Molte persone trattate con farmaci modificanti il decorso della malattia o che hanno problemi di gestione di altri sintomi devono essere visitati frequentemente. Il GLM ha ritenuto che, a parte la gestione di sintomi e problemi particolari, le persone con SM dovrebbero giovare di avere, almeno una volta all'anno, una rivalutazione

---

<sup>787</sup> Lincoln NB, Dent A, Harding J, Weyman N, Nicholl C, Blumhardt LD et al. Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2002; 72(1):93-98

generale, comprensiva di tutti i diversi aspetti della malattia. Le persone con un problema medico cronico spesso non ricevono una sufficiente attenzione a possibili altre problematiche mediche e vi sono aspetti, come la cura delle ossa e della cute, che possono essere trascurate se c'è una focalizzazione dell'attenzione solo su uno specifico problema sanitario. Alcune problematiche associate alla SM come i disturbi cognitivi o i sintomi urinari possono non essere riconosciute dal paziente come collegati alla SM. Alcuni aspetti medici sono particolarmente importanti come la necessità di prestare attenzione al peso quando le persone hanno problemi di mobilità, e l'importanza di incoraggiare le persone con SM a fare esercizi fisici per il miglioramento delle condizioni generali e per l'effetto benefico che possono avere sulla forza muscolare. Il GLM era consapevole che le persone possono fare uso di farmaci a scopo ricreativo come la cannabis, utilizzata per il sollievo che può dare su alcuni sintomi della malattia e i professionisti sanitari che si occupano di SM devono essere consapevoli di queste possibilità. Vi sono sintomi che non sono facilmente discussi, come quelli relativi alle funzioni sessuali o ai sintomi cognitivi, e i sanitari devono essere pronti a richiedere ai pazienti informazioni su tali possibili disturbi. Il GLM ha preparato la lista elencando i sintomi della SM, le condizioni di salute generali, le attività sociali e la partecipazione ad esse, la situazione dei familiari che prestano assistenza e cura ai pazienti stessi. Il GLM ritiene che la lista che ha preparato debba essere usata come un pro-memoria e non vuole che sia una lista rigida e prestabilita che non permetta ai professionisti di rispondere a specifici problemi e necessità dei singoli pazienti. Essi hanno considerato che molti professionisti che sono in costante contatto con le persone con SM potrebbero occuparsi dei punti riportati nella lista nell'ambito di una rivalutazione generale dei pazienti. Il GLM ha considerato che tali schemi sono utilizzati per malattie croniche come il diabete e che la assistenza alle persone con SM deve essere organizzata nella stessa maniera. Il GLM ha utilizzato l'esperienza dei suoi componenti per redigere una lista di punti rilevanti per una rivalutazione generale e strutturata nei pazienti con SM. Sono stati anche valutati un certo numero di elenchi di sintomi utilizzati in riabilitazione o da gruppi di pazienti. È probabile che la rilevanza dei punti elencati nella lista possa cambiare nel tempo e che differenti professionisti sanitari possano eseguire le valutazioni riportate nella lista o siano comunque coinvolti nell'assistenza alle persone con SM. Mentre i professionisti sanitari potrebbero non essere in grado di effettuare una valutazione dei bisogni sociali del paziente, questi però devono essere attenti alle possibili problematiche sociali e quindi è importante indirizzare le persone che ne hanno necessità a professionisti competenti sul tema per una valutazione di tali bisogni. L'impatto sui familiari che



si occupano della cura e dell'assistenza ai pazienti è un punto rilevante anche se non nella stessa misura per tutti i pazienti. In tutte queste aree elencate, il GLM ritiene che i professionisti sanitari debbano poi prendere delle decisioni sulla base di quanto riscontrato nella rivalutazione del paziente. Le persone con SM, per la gestione dei propri sintomi, possono trarre beneficio di usufruire dell'esperienza dei servizi di cure palliative. Devono essere attivati dei meccanismi per assicurare una comunicazione corretta e che, come risultato della rivalutazione, il paziente sia eventualmente indirizzato al professionista più indicato. In altre aree di differenti malattie questi meccanismi sono supportati anche dalla valutazione della qualità della vita, dagli standard di qualità o dai contratti di servizio.

## **4. RACCOMANDAZIONI CLINICHE**

Le LG NICE non riportano la forza delle raccomandazioni, ma utilizzano verbi differenti per esprimerla: prescrivere, somministrare, suggerire, etc. Il GLM ha tentato di “tradurre” tali termini in “forza delle raccomandazioni” (forte, debole, etc.). Il test è stato effettuato su un campione rappresentativo di raccomandazioni estratte in maniera casuale dai differenti capitoli in due step: valutazione indipendente da parte dei 3 gruppi e gestione dell'eventuale disaccordo con il consenso dell'intero GLM. L'accordo insufficiente, sia intra-gruppo, sia inter-gruppo, ha dimostrato l'impossibilità di assegnare la forza delle raccomandazioni laddove non prevista dalla LG originale.

Le LGECTRIMS/EAN, che hanno utilizzato il metodo GRADE, riportano la forza delle raccomandazioni come “forte”, “debole” e “basata sul consenso”.

La direzione di tutte le raccomandazioni cliniche (positive o negative) si evince sempre dal testo.

### **1. Diagnosi**

1.1. Essere consapevoli che la presentazione clinica della sclerosi multipla (SM) spesso comprende:

- perdita o riduzione monolaterale della vista, con dolore che compare durante i movimenti oculari
- visione doppia
- disturbi sensitivi
- perdita di forza ad uno o più arti,
- problemi di equilibrio, instabilità o disturbi della coordinazione
- sensazione di scarica elettrica lungo la schiena e talvolta agli arti quando si piega il collo in avanti (segno di Lhermitte)
- turbe progressive della deambulazione

*Raccomandazione debole*

1.2. Essere consapevoli che di solito le persone con SM si presentano con i sintomi o segni neurologici descritti nella raccomandazione 1.1 e:

- hanno spesso meno di 50 anni
- possono avere una storia di sintomi neurologici
- presentano sintomi da oltre 24 ore
- presentano sintomi che possono persistere per diversi giorni o settimane e poi migliorare.

*Raccomandazione debole*

1.3. Non sospettare di routine la SM in persone i cui sintomi principali sono fatica, depressione o vertigini a meno che non abbiano una storia o un'evidenza di sintomi o segni neurologici focali.

*Raccomandazione forte*

1.4. Prima di richiedere un consulto neurologico per una persona con sospetta SM, eseguire un esame obiettivo generale e prescrivere i seguenti esami ematochimici:

- emocromo completo
- marker dell'inflammazione (es. VES, proteina C-reattiva)
- test di funzionalità epatica
- test di funzionalità renale
- calcio
- glucosio
- test di funzionalità tiroidea
- vitamina B12
- sierologia per HIV

*Raccomandazione forte*

1.5. Non porre diagnosi di SM esclusivamente sulla base dei risultati della RM.

*Raccomandazione forte*

1.6. Richiedere un consulto specialistico neurologico per le persone con sospetto di SM.

*Raccomandazione forte*

1.7. Solo lo specialista neurologo dovrebbe porre diagnosi di SM sulla base di criteri aggiornati stabiliti, come i criteri rivisti di McDonald del 2017, dopo avere:

- valutato che gli episodi siano coerenti con un processo infiammatorio
- escluso diagnosi alternative
- stabilito che le lesioni si sono sviluppate in tempi diversi (disseminazione temporale) e si trovano in localizzazioni anatomiche diverse (disseminazione spaziale) per una diagnosi di SM a ricadute e remissione
- riscontrato un deterioramento neurologico progressivo di almeno 6 mesi che segue un periodo di ricadute, con o senza remissione, per una diagnosi di SM secondariamente progressiva
- riscontrato un deterioramento neurologico progressivo in un arco di tempo  $\geq 1$  anno per una diagnosi di SM primariamente progressiva

*Raccomandazione forte*

1.8. Se si sospetta una SM, ma non sono soddisfatti i criteri diagnostici, programmare una rivalutazione. Discutere i tempi della rivalutazione con la persona e assicurarsi che sappia chi contattare per consigli, in caso di ulteriori sintomi neurologici o di peggioramento della sintomatologia attuale.

*Raccomandazione forte*

1.9. Offrire alle persone con sospetta SM informazioni su gruppi di supporto e associazioni di pazienti.

*Raccomandazione forte*

### **Neurite ottica e disturbi dello spettro della neuromielite ottica**

1.10. Se una persona ha un episodio isolato di neurite ottica confermato da un oculista, richiedere un consulto neurologico per un'ulteriore valutazione.

*Raccomandazione forte*

1.11. La diagnosi di neuromielite ottica/disturbi dello spettro della neuromielite ottica deve essere posta dallo specialista neurologo sulla base di criteri riconosciuti ed aggiornati.

*Raccomandazione forte*

## **2. Informazioni e supporto**

2.1. Nella comunicazione alla persona con SM tenere sempre conto delle sue preferenze, aspettative e valori, al fine di pervenire ad un processo decisionale condiviso in tutte le scelte diagnostico-terapeutiche-assistenziali.

*Raccomandazione debole*

### **Informazioni al momento della diagnosi**

2.2. Lo specialista neurologo dovrebbe assicurarsi che le persone con SM e, con il loro consenso, i loro familiari o caregiver, ricevano informazioni orali e/o scritte al momento della diagnosi. Questo dovrebbe includere (in via non esaustiva) informazioni su:

- che cos'è la SM
- il decorso clinico della malattia (a ricadute/remissioni o progressiva, attiva o non attiva)
- le terapie che modificano il decorso della malattia
- la gestione farmacologica e non farmacologica dei sintomi
- la certificazione di esenzione ticket

Successivamente alla persona dovrebbero essere fornite informazioni su:

- come sono organizzati i gruppi di supporto, servizi locali, servizi sociali e associazioni di pazienti nazionali e come mettersi in contatto con loro;
- aspetti legali, quali la notifica della patologia per il rinnovo della patente e i diritti legali, compresi l'assistenza sociale, i diritti e le agevolazioni sul lavoro.

*Raccomandazione forte*

2.3. Discutere con la persona con SM e i suoi familiari o caregiver eventuali bisogni di assistenza sociale e, nel caso, richiedere la valutazione dei servizi sociali.

*Raccomandazione forte*

2.4. Richiedere un consulto per la persona con SM presso un centro SM o uno specialista neurologo esperto in SM entro 6 settimane dalla diagnosi.

*Raccomandazione forte*

### **Informazioni continue e supporto**

2.5. Rivedere periodicamente la necessità di informazioni, supporto e assistenza sociale. Continuare ad offrire informazioni e supporto alle persone con SM e ai loro familiari o caregiver, anche in caso di precedenti rifiuti in tal senso.

*Raccomandazione debole*

2.6. Assicurarsi che le persone con SM e i loro familiari o caregiver ricevano adeguate informazioni su come contattare un centro SM o specialista neurologo esperto in SM in caso di rilevanti cambiamenti della sintomatologia.

*Raccomandazione forte*

2.7. Spiegare alle persone con SM che le possibili cause di cambiamento dei sintomi comprendono:

- una comorbidità (es. infezione)
- una ulteriore ricaduta
- un cambiamento di stato della malattia (es. progressione)
- possibili effetti avversi del trattamento

*Raccomandazione forte*

2.8. Considerare di comunicare alle persone con SM e ai loro familiari o caregiver l'eventualità che la malattia determini problemi di tipo cognitivo.

*Raccomandazione debole*

2.9. Quando appropriato, spiegare alle persone con SM (e ai loro familiari o caregiver, se richiesto) la possibilità di esprimere le disposizioni anticipate di trattamento e, soprattutto, una pianificazione condivisa delle cure, inclusa la nomina di un fiduciario e la designazione di un eventuale amministratore di sostegno.

*Raccomandazione debole*

### **3. Coordinamento dell'assistenza**

3.1. Garantire alla persona con SM un'assistenza multidisciplinare, coinvolgendo i professionisti in grado di soddisfare al meglio le sue necessità e che abbiano le adeguate competenze per gestire la SM:

- neurologi, compresi i neurologi territoriali
- fisiatristi/neuroriabilitatori
- neuroradiologi
- infermieri
- fisioterapisti
- logopedisti
- dietisti

- psicologi
- terapisti occupazionali
- medici di medicina generale
- eventuali altri specialisti in relazione a specifici sintomi/segni: urologo, infettivologo, cardiologo, oftalmologo, otorinolaringoiatra, endocrinologo, ginecologo, dermatologo, pneumologo, dietologo, igienista, etc.

*Raccomandazione forte*

3.2. Offrire alla persona con SM o al suo caregiver un punto di contatto appropriato in grado di coordinare la sua assistenza e aiutarlo nell'accesso ai servizi, anche nei casi con grave disabilità che necessitano di assistenza domiciliare.

*Raccomandazione forte*

#### **4. Recidive e riesacerbazioni**

##### **Trattamento della riesacerbazione acuta di SM con steroidi**

4.1. Sviluppare percorsi clinico-assistenziali locali per un trattamento tempestivo della riesacerbazione della SM, includendo anche il follow-up.

*Raccomandazione forte*

4.2. Gli operatori non specialisti di SM dovrebbero discutere con uno specialista neurologo esperto di SM la diagnosi di riesacerbazione e se considerare il trattamento con steroidi, poiché non tutte le ricadute di malattia necessitano di terapia steroidea.

*Raccomandazione forte*



### **Riconoscere una ricaduta**

4.3. Diagnosticare una riesacerbazione di SM se la persona:

- sviluppa nuovi sintomi *oppure*
- presenta un peggioramento di sintomi esistenti

e questi sintomi durano più di 24 ore in assenza di febbre o infezione o di altra causa dopo un periodo di stabilità di almeno 1 mese.

*Raccomandazione forte*

4.4. Prima di diagnosticare una riesacerbazione di SM:

- escludere una infezione, in particolare del tratto urinario e respiratorio *e*
- distinguere tra riesacerbazione e fluttuazione/progressione della malattia

*Raccomandazione forte*

4.5. Valutare e prescrivere il prima possibile il trattamento per le riesacerbazioni di SM che impattano sulle capacità della persona di svolgere le attività quotidiane.

*Raccomandazione forte*

4.6. Non diagnosticare di routine una riesacerbazione di SM se i sintomi sono presenti da oltre 3 mesi.

*Raccomandazione forte*

### **Trattamento della riesacerbazione**

4.7. Prescrivere metilprednisolone 1 gr per 3-5 gg e.v. o, in relazione alla gravità della ricaduta, sino a 7-10 gg, da effettuarsi sotto controllo medico

*Raccomandazione forte*

4.8. In caso di difficoltà ad eseguire somministrazione e.v., considerare di trattare la ricaduta di SM con metilprednisolone per via orale 0.5-1g/die per 3-5 gg.

*Raccomandazione debole*

4.9. Non prescrivere alle persone con SM una supplementazione steroidea da autosomministrarsi a casa in caso di nuove riesacerbazioni.

*Raccomandazione forte*

#### **Informazioni sul trattamento della ricaduta con steroidi**

4.10. Discutere con le persone con SM benefici e rischi della terapia con steroidi, considerando gli effetti della riesacerbazione sulla capacità di svolgere attività quotidiane e sul loro benessere.

*Raccomandazione forte*

4.11. Spiegare le potenziali complicanze di elevate dosi di steroidi, quali l'effetto transitorio sulle condizioni psichiche (es. depressione, confusione, agitazione, insonnia), peggioramento del controllo glicemico nelle persone diabetiche, e altri potenziali effetti avversi quali, ipertensione, tachiaritmia, disturbi gastro-intestinali, infezioni.

*Raccomandazione forte*

4.12. Fornire alla persona con SM e ai familiari o caregiver informazioni sugli effetti avversi di elevate dosi di steroidi.

*Raccomandazione forte*

4.13. Assicurarsi che lo specialista neurologo o del Centro SM sia messo a conoscenza della riesacerbazione di SM, poiché la frequenza delle ricadute può influenzare la scelta delle terapie modificanti il decorso e l'opportunità di eventuali modifiche.

*Raccomandazione forte*

**Bisogni medici, di terapia e sociali al momento della ricaduta**

4.14. Verificare eventuali necessità di assistenza sociale per la persona con riasacerbazione di SM o per i suoi familiari o caregiver e, nel caso, indirizzarli ai servizi sociali per una valutazione.

*Raccomandazione debole*

4.15. Quando necessario, spiegare alla persona con SM che una riasacerbazione della malattia può avere effetti a breve e a lungo termine sulle funzioni cognitive.

*Raccomandazione debole*

4.16. Valutare la necessità di un ulteriore trattamento della sintomatologia e di riabilitazione nella persona con SM con riasacerbazione in corso.

*Raccomandazione debole*

**5. Fattori modificabili del rischio di recidiva o di progressione della SM**

**Attività fisica**

5.1. Incoraggiare le persone con SM a praticare attività fisica. Informarle che una regolare attività fisica può avere effetti benefici sulla SM e non presenta effetti avversi.

*Raccomandazione debole*

**Vaccinazioni**

5.2. Essere consapevoli che le vaccinazioni con vaccini vivi possono essere controindicate nelle persone con SM in terapia con farmaci modificanti il decorso della malattia.

*Raccomandazione forte*

5.3. Discutere con la persona con SM benefici ed eventuali rischi della vaccinazione anti-influenzale.

*Raccomandazione forte*

5.4. Proporre la vaccinazione anti-influenzale alle persone con SM, secondo un approccio personalizzato, in accordo con le migliori evidenze disponibili e in relazione ai bisogni della persona.

*Raccomandazione forte*

5.5. In caso di inizio di terapie con farmaci ad alta efficacia valutare, in collaborazione con l'infettivologo/igienista, eventuali problematiche e/o pregresse malattie infettive e predisporre un piano vaccinale o altra profilassi adeguata.

*Raccomandazione forte*

## **Gravidanza**

5.6. Spiegare alle donne in età fertile con SM che:

- la frequenza delle ricadute può ridursi in corso di gravidanza, può aumentare nei 3-6 mesi dopo il parto, per poi tornare ai valori pre-gravidanza
- la gravidanza non aumenta il rischio di progressione della malattia

*Raccomandazione forte*

5.7. Offrire alle donne con SM che pianificano una gravidanza l'opportunità di discutere con il neurologo del centro clinico che fornirà informazioni su:

- fertilità
- rischio per il nascituro di sviluppare la SM
- assunzione di vitamina D prima del concepimento e durante la gravidanza
- analgesia durante il parto (inclusa l'analgesia epidurale)

- capacità di prendersi cura del bambino
- allattamento
- utilizzo dei farmaci sintomatici e modificanti il decorso della malattia, prima durante e dopo la gravidanza (post-partum e allattamento)

*Raccomandazione forte*

## **Fumo**

5.8. Consigliare alle persone con SM di non fumare, spiegando che il fumo di sigaretta può determinare un aumento del rischio di ricadute e di progressione della disabilità.

*Raccomandazione debole*

## **6. Farmaci modificanti la malattia**

6.1. Tutti i farmaci efficaci nel modificare il decorso della malattia — *disease modifying drugs* (DMDs) — devono essere prescritti solo nei Centri autorizzati e dotati di infrastrutture adeguate a fornire:

- Appropriato monitoraggio dei pazienti
- Valutazione clinica e strumentale
- Identificazione degli effetti collaterali e capacità di gestirli tempestivamente

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.2. Proporre il trattamento precoce con DMD alle persone con una SM a ricadute e remissione — *relapsing remitting* (RR) — attiva, definita dalla presenza di ricadute cliniche e/o attività alla RM:

- lesioni che prendono contrasto, oppure
- nuove lesioni o lesioni con inequivocabile aumento di volume nelle sequenze T2 pesate, rispetto ad una RM precedente effettuata almeno una volta all'anno.

*Raccomandazione forte.*

6.3. Nei casi di SM RR attiva la scelta tra i farmaci attualmente disponibili di efficacia da moderata a elevata (interferone beta-1b, interferone beta-1a, interferone beta-1a in forma pegilata, glatiramer acetato o glatiramoidi, teriflunomide, dimetilfumarato, cladribina, alemtuzumab fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab dipenderà dai seguenti fattori da discutere con la persona con SM:

- Caratteristiche, preferenze e aspettative della persona con SM
- Desiderio di maternità o paternità
- Eventuali comorbidità
- Gravità della malattia e sua attività
- La eventuale presenza di sottostante progressione clinica
- Profilo di sicurezza del farmaco
- Accessibilità e disponibilità del farmaco

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.4. Considerare il trattamento con siponimod nelle persone con SM secondariamente progressiva attiva, discutendo della sua efficacia e del profilo di sicurezza e tollerabilità.

*Raccomandazione debole.*

6.5. Considerare il trattamento con interferone beta-1b nelle persone con SM secondariamente progressiva, discutendo della limitata efficacia e del profilo di sicurezza e tollerabilità.

*Raccomandazione debole.*

6.6. Considerare il trattamento con mitoxantrone nelle persone con SM secondariamente progressiva attiva, discutendo della sua efficacia e in particolare del suo profilo di sicurezza e tollerabilità.

*Raccomandazione debole.*

6.7. Considerare il trattamento con azatioprina in persone con SM RR e con ciclofosfamide nelle forme di SM recidivante (la SM recidivante include sia le forme recidivanti-remittenti che le forme secondariamente progressive con ricadute) in casi selezionati per i quali siano da preferire alle altre opzioni terapeutiche.

*Raccomandazione debole.*

6.8. Considerare il trattamento con ocrelizumab o cladribina<sup>788</sup> nelle persone con SM recidivante (la SM recidivante include sia le forme recidivanti-remittenti che le forme secondariamente progressive con ricadute).

*Raccomandazione debole.*

6.9. Proporre il trattamento con ocrelizumab in persone con SM primariamente progressiva, in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria.

*Raccomandazione debole.*

6.10. Consultare sempre la scheda tecnica del prodotto per il dosaggio, le avvertenze specifiche e le precauzioni per l'utilizzo, le controindicazioni e il monitoraggio degli effetti collaterali e i possibili eventi avversi.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.11. Valutare periodicamente il decorso della malattia nelle persone con SM in terapia con DMDs integrando i dati RM con quelli clinici.

*Raccomandazione debole.*

6.12. Quando si trattano pazienti con SM con natalizumab, il rischio di PML deve essere valutato

---

<sup>788</sup> La cladribina è autorizzata per tale indicazione terapeutica ma attualmente non rimborsata dal SSN per le forme di SM recidivante a decorso secondariamente progressivo con ricadute.

periodicamente misurando il titolo degli anticorpi anti JCV, e il rapporto rischio/beneficio di continuare la terapia deve essere discusso con il paziente. Dopo l'inizio della terapia, considerare di passare a un regime di intervallo tra le somministrazioni ogni 6 settimane, al fine di minimizzare il rischio di PML

*Raccomandazione basata sul consenso*

6.13. Per monitorare la risposta terapeutica ai DMDs eseguire una RM encefalica con metodologia standardizzata, in genere entro 6 mesi dopo l'inizio della terapia e confrontarla con una successiva effettuata dopo 6-12 mesi. Adattare le tempistiche delle RM tenendo conto di:

- meccanismo di azione del farmaco, in particolare la rapidità d'azione
- attività di malattia, valutando sia gli aspetti clinici che di RM

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.14. Per monitorare la risposta terapeutica in persone in cura con DMD, il dato RM più accurato è la valutazione di nuove lesioni o lesioni con inequivocabile aumento di volume nelle sequenze T2 pesate, eventualmente integrato da lesioni che prendono contrasto al gadolinio. La valutazione di questi parametri richiede:

- Scansioni RM standardizzate di alta qualità
- Interpretazione da parte di medici neuroradiologi/specialisti esperti nella lettura di imaging di SM

La RM deve essere confrontata con quella eseguita in precedenza.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.15. Nel monitoraggio della sicurezza terapeutica in persone trattate con DMDs, eseguire una RM encefalica con metodologia standardizzata:

- ogni anno, in persone a basso rischio di sviluppare una leuco-encefalopatia multifocale progressiva – progressive multifocal leukoencephalopathy (PML);



- ogni 3-6 mesi in persone con anticorpi positivi ad alto titolo ( $> 1,5$ ) per John Cunningham virus (JCV) in terapia con natalizumab da più di 18 mesi;
- in persone ad alto rischio di PML a cui viene cambiato farmaco, al momento della sua sospensione e dopo l'inizio del nuovo trattamento.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.16. Proporre un DMD potenzialmente più efficace o con un diverso meccanismo di azione a persone con SM in trattamento con altri DMD che mostrano evidenza di attività di malattia.

*Raccomandazione forte.*

6.17. Per decidere quale diverso DMD proporre alla persona con SM considerare i seguenti fattori:

- La eventuale presenza di sottostante progressione clinica/attività di malattia
- Caratteristiche, preferenze e aspettative della persona con SM
- Desiderio di maternità o paternità
- Eventuali comorbidità
- Gravità della malattia e sua attività
- Profilo di sicurezza del farmaco
- Accessibilità e disponibilità del farmaco

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.18. Quando il trattamento con un farmaco ad elevata efficacia viene sospeso per inefficacia o per problemi di sicurezza, proporre un differente DMD ad elevata efficacia tenendo conto di:

- attività di malattia clinica e alla RM: maggiore è l'attività di malattia, più è urgente iniziare la nuova terapia;
- caratteristiche farmacocinetiche, emivita e attività biologica del farmaco sospeso;

- possibilità di una riattivazione della malattia o di un fenomeno di *rebound* (*particolarmente con natalizumab e i modulatori della SIP*).

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.19. Nel passaggio tra i diversi DMDs, si dovrebbero osservare periodi di wash-out, differenti a seconda del farmaco utilizzato, considerando le diverse farmacocinetiche ed i differenti meccanismi di azione.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.20. Considerare di proseguire il DMD se la malattia è stabile (clinicamente e alla RM) e non ci sono problemi di sicurezza e tollerabilità.

*Raccomandazione debole.*

6.21. In casi selezionati, con decorso particolarmente aggressivo e che non rispondono anche a terapie ad alta efficacia, valutare la possibilità di un trapianto autologo con cellule staminali ematopoietiche, indirizzando la persona con SM ad un centro emato-neurologico con esperienza nella procedura e discutendo i possibili benefici e i possibili rischi ed effetti collaterali della terapia.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.22. Avvisare tutte le donne con SM in età fertile di pianificare prima la loro gravidanza. Informare che i DMD non sono approvati per l'uso in gravidanza, ad eccezione del glatiramer acetato e degli interferoni.

*Raccomandazione debole.*

6.23. Nelle donne con SM che pianificano una gravidanza, se esiste un alto rischio di riattivazione di malattia, considerare l'utilizzo degli interferoni o del glatiramer acetato fino alla conferma della gravidanza. In casi selezionati di donne con attività di malattia, considerare la prosecuzione della terapia durante la gravidanza con glatiramer acetato o interferoni, dopo valutazione dei rischi e benefici.

*Raccomandazione debole.*

6.24. Nelle donne con SM e persistente elevata attività di malattia, in generale è opportuno consigliare di posticipare la gravidanza. Nelle donne che decidano comunque di intraprendere una gravidanza o abbiano una gravidanza non pianificata considerare la terapia con farmaci ad alta efficacia, in base alle evidenze più aggiornate sulla sicurezza del farmaco e previa approfondita discussione e condivisione dei possibili rischi.

*Raccomandazione debole.*

6.25. Tenendo conto del profilo rischi-benefici, opzioni terapeutiche quali alemtuzumab, cladribina, ocrelizumab, natalizumab nei casi molto attivi in fase di pianificazione della gravidanza, considerando i diversi periodi di wash-out, possono essere valutati caso per caso, con approfondita discussione, condivisione dei possibili rischi e sulla base dei dati più recenti della letteratura

*Raccomandazione debole.*

6.26. Riguardo all'allattamento fare riferimento alle diverse schede tecniche dei farmaci.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

6.27 Durante l'attuale pandemia Covid-19, quando si programma di iniziare una terapia DMDs, discutere con il paziente i fattori di rischio attualmente noti relativi alla malattia da Covid 19, così come l'influenza possibile delle terapie sulla possibilità di contrarre l'infezione e sul suo eventuale decorso. Se possibile, vaccinare il paziente con vaccino anti Covid prima di iniziare la terapia.

*Raccomandazione basata sul consenso.*

## **7. Terapia sintomatica e riabilitazione**

Le linee guida non forniscono raccomandazioni per tutti i sintomi che si manifestano nelle persone con SM.

### **Raccomandazioni generali sulla riabilitazione multidisciplinare**

7.1. Garantire una valutazione multidimensionale della persona con SM, secondo segni, sintomi e bisogni, per pianificare il trattamento sintomatico e riabilitativo.

*Raccomandazione forte*

7.2. Considerare che il trattamento sintomatico e riabilitativo individualizzato multidisciplinare migliora l'attività e la partecipazione delle persone con SM.

*Raccomandazione forte*

7.3. Stabilire con quale frequenza rivalutare le persone con SM in base a:

- i loro bisogni e quelli di familiari e caregiver
- i diversi tipi di trattamento (es. rivalutazione delle terapie modificanti il decorso della malattia, la riabilitazione e la gestione dei sintomi)

*Raccomandazione forte*

## **Fatica**

7.4. Valutare ed eventualmente prescrivere una terapia alle persone con SM che lamentano fatica correlata ad ansia, depressione, difficoltà del sonno, ed a potenziali comorbidità come anemia o patologie della tiroide.

*Raccomandazione debole*

7.5. Spiegare che la fatica correlata alla SM può essere precipitata da calore, iperaffaticamento e stress o può essere legata a specifici momenti nella giornata.

*Raccomandazione debole*

7.6. Considerare la possibilità di prescrivere l'amantadina o altre terapie farmacologiche per trattare l'affaticamento nelle persone con SM.

*Raccomandazione debole*

7.7. Considerare gli esercizi di mindfulness, la terapia cognitivo-comportamentale o la gestione delle energie per trattare la fatica correlata alla SM.

*Raccomandazione debole*

7.8. Informare le persone che gli esercizi aerobici, di equilibrio e di allungamento muscolare incluso lo yoga possono essere d'aiuto nel trattamento della fatica correlata alla SM.

*Raccomandazione debole*

7.9. Considerare un programma completo di attività aerobica e di esercizi di resistenza progressiva di intensità moderata, in combinazione con tecniche cognitivo-comportamentali per la fatica nelle persone con SM con deficit lieve-moderato della mobilità.

*Raccomandazione debole*

## **Mobilità**

7.10. Assicurarsi che le persone con SM e problemi di mobilità abbiano accesso ad una valutazione per stabilire gli obiettivi individuali e discutere le modalità con cui conseguirli. Questo coinvolge solitamente il fisiatra, il neuroriabilitatore e il fisioterapista esperti di SM.

*Raccomandazione forte*

## **Mobilità e affaticamento**

7.11. Considerare programmi di esercizio sorvegliato che includano esercizi di resistenza progressiva di intensità moderata e esercizio aerobico per trattare le persone con SM che hanno problemi di mobilità e/o affaticamento. In casi particolari considerare anche la terapia farmacologica con 4- aminopiridina o fampridina.

Mobilità e/o fatica con problemi di equilibrio

*Raccomandazione debole*

7.12. Considerare la riabilitazione vestibolare, la riabilitazione dell'equilibrio nelle persone con SM che hanno fatica e/o problemi di mobilità associati ad un disturbo dell'equilibrio.

*Raccomandazione debole*

### **Programmi terapeutici per mobilità e/o fatica**

7.13. Incoraggiare le persone con SM a continuare gli esercizi dopo la fine dei programmi di trattamento per ottenere benefici a lungo termine.

*Raccomandazione debole*

7.14. Aiutare le persone con SM a continuare gli esercizi, ad esempio fornendo schemi di esercizi personalizzati.

*Raccomandazione debole*

7.15. Se più di uno degli interventi raccomandati per la mobilità o l'affaticamento sono adeguati, prescrivere il trattamento in base alle preferenze della persona e alla possibilità di continuare l'attività dopo la fine del programma terapeutico.

*Raccomandazione debole*

### **Spasticità**

7.16. Nelle persone con SM valutare e intervenire sui fattori che possono aggravare la spasticità come stipsi, infezioni del tratto urinario o altre infezioni, ulcere da pressione, alterazioni posturali e dolore, ausili per la mobilità inadeguati.

*Raccomandazione forte*

7.17. Incoraggiare le persone con SM a gestire i loro sintomi da spasticità spiegando come i dosaggi dei farmaci possano essere aggiustati entro limiti concordati.

*Raccomandazione forte*

7.18. Assicurarsi che la persona con SM:

- abbia provato il farmaco ad un dosaggio ottimale, o al dosaggio massimo tollerato
- sospenda il farmaco in assenza di benefici alla dose massima tollerata
- segua ogni speciale precauzione legata all'interruzione di specifici farmaci
- abbia una rivalutazione della terapia farmacologica almeno una volta l'anno dopo il raggiungimento della dose ottimale.

*Raccomandazione forte*

7.19. Considerare il baclofene o il gabapentin come farmaci di prima linea per trattare la spasticità nella SM sulla base di controindicazioni, comorbidità e preferenze della persona. In caso di intolleranza ad uno di questi farmaci considerare di passare all'altro.

*Raccomandazione forte*

7.20. Considerare una combinazione di baclofen e gabapentin per le persone con SM se:

- i singoli farmaci non determinano un adeguato miglioramento *oppure*
- gli effetti collaterali del singolo farmaco impediscono di aumentare il dosaggio.

*Raccomandazione debole*

7.21. Considerare come terapia di seconda linea la tizanidina per trattare la spasticità nella SM.

*Raccomandazione debole*

7.22. Considerare le benzodiazepine per trattare la spasticità nella SM tenendo conto del loro potenziale beneficio nel trattamento degli spasmi notturni.

*Raccomandazione debole*

7.23. Considerare il nabiximols per trattare la spasticità come terapia aggiuntiva nelle persone con SM.

*Raccomandazione debole*

7.24. Considerare il trattamento riabilitativo fisioterapico come opzione terapeutica efficace per la spasticità.

*Raccomandazione debole*

7.25. Se la spasticità non può essere gestita con nessuno dei farmaci sopramenzionati, inviare la persona ad uno specialista esperto nella gestione della spasticità, per valutare l'utilizzo di tossina botulinica e/o pompa intratecale di baclofene.

*Raccomandazione debole*

7.26. Non utilizzare la Stimolazione Elettrica Nervosa Transcutanea (TENS) e la Stimolazione Transcranica con Correnti Dirette (TDCS) per il trattamento della spasticità. In casi selezionati considerare l'utilizzo della Stimolazione Magnetica Transcranica Ripetitiva (rTMS).

*Raccomandazione debole*

7.27. In casi di spasticità focale prevedere l'uso della Tossina Botulinica.

*Raccomandazione debole*

7.28. In caso di grave spasticità agli arti inferiori prevedere l'uso di Baclofen Intratecale.

*Raccomandazione debole*

**Oscillopsia**

7.29. Considerare il gabapentin come farmaco di prima linea per trattare l'oscillopsia nelle persone con SM.



*Raccomandazione debole*

7.30. Considerare la memantina come trattamento di seconda linea per trattare l'oscillopsia nelle persone con SM.

*Raccomandazione debole*

### **Labilità emotiva**

7.31. Considerare l'amitriptilina o altri antidepressivi per trattare la labilità emotiva nelle persone con SM.

*Raccomandazione debole*

### **Dolore**

7.32. Trattare il dolore neuropatico nelle persone con SM in accordo con le LG Europee EAN e inviare la persona al servizio di terapia del dolore, se appropriato.

*Raccomandazione forte*

7.33. Essere consapevoli che il dolore muscolo-scheletrico è comune nelle persone con SM ed è solitamente secondario a problemi di mobilità e postura. Valutare il dolore muscolo-scheletrico, prescrivere il trattamento e indirizzare la persona ai servizi specialistici appropriati.

*Raccomandazione debole*

### **Disturbi cognitivi**

7.34. Essere consapevoli che i sintomi della SM possono includere problemi cognitivi, come ad esempio problemi di memoria o di attenzione, che la persona potrebbe non riconoscere o non associare alla SM.

*Raccomandazione debole*

7.35. Essere consapevoli che l'ansia, la depressione, le difficoltà nel sonno e la fatica possono influire sulle prestazioni cognitive. Se una persona con SM presenta questi sintomi ed ha problemi cognitivi e di memoria, eseguire una valutazione ed eventualmente prescrivere un trattamento.

*Raccomandazione debole*

7.36. Richiedere un consulto con un neuropsicologo o uno specialista esperto nella gestione dei disturbi cognitivi nelle persone con SM e persistenti problemi di memoria o di altre funzioni cognitive, al fine di valutare e gestire questi sintomi.

*Raccomandazione debole*

## **8. Altre terapie**

### **Vitamina D**

8.1. Non considerare la somministrazione di sola vitamina D per il trattamento della SM.

*Raccomandazione forte*

### **Composti a base di acidi grassi omega**

8.2. Non considerare composti a base di acidi grassi omega-3 o omega-6 per il trattamento della SM. Spiegare che non vi sono evidenze del loro impatto sulla frequenza di riacacerbazioni o sulla progressione della SM.

*Raccomandazione forte*

### **Angioplastica**

8.3. Non proporre alle persone con SM il trattamento con angioplastica per correggere l'insufficienza venosa cerebrospinale cronica (CCSVI) perché

- non è stata dimostrata alcuna associazione fra la CCSVI e la SM;
- l'intervento di angioplastica non determina benefici sulla progressione della disabilità, le ricadute, le funzioni cognitive e la qualità di vita.

*Raccomandazione forte*

## **Altro**

8.4. Non esiste un regime dietetico raccomandato per i pazienti con SM e, pertanto, valgono le medesime raccomandazioni della popolazione generale. Alcune diete potrebbero avere conseguenze negative sullo stato di salute. I neurologi dei centri clinici dovrebbero chiedere alle persone con SM se seguono una specifica dieta ed informarle su possibili effetti avversi.

*Raccomandazione forte*

8.5. Non considerare trattamenti per i quali non esistono prove di efficacia: terapia chelante, terapia iperbarica, ozonoterapia, rimozione delle amalgame dentarie, naltrexone a basse dosi e integratori alimentari.

*Raccomandazione forte*

## **9. Rivalutazione generale**

9.1. Assicurarsi che tutte le persone con SM abbiano una rivalutazione generale di tutti gli aspetti della loro assistenza almeno una volta all'anno.

*Raccomandazione forte*

9.2. Assicurarsi che la rivalutazione generale sia effettuata da neurologi e professionisti sanitari e socio-sanitari esperti di SM e delle sue complicanze. Coinvolgere diversi professionisti sanitari con esperienza in specifici aspetti della rivalutazione se necessario.

*Raccomandazione forte*

9.3. Adattare la valutazione generale ai bisogni della persona con SM valutando:

- Sintomi:
  - disturbi della mobilità e dell'equilibrio, incluse le cadute

- alterazioni nella funzione degli arti superiori e inferiori
- spasmi muscolari, spasticità
- tremore
- alterazioni della funzione urinaria, intestinale e sessuale
- alterazioni della sensibilità e dolore
- disartria, disfagia
- disturbi visivi
- disturbi cognitivi
- fatica
- depressione e ansia
- disturbi del sonno
- disturbi respiratori
- Decorso della malattia:
  - ricadute e progressione nell'ultimo anno.
- Stato di salute generale:
  - peso
  - abitudine al fumo, consumo di alcolici e sostanze stupefacenti
  - esercizio fisico
  - accesso agli screening di routine e alla contraccezione
  - cura di altre condizioni croniche
- Attività sociali e partecipazione:
  - situazione familiare e sociale
  - guida e accesso ai trasporti
  - lavoro
  - accesso alle attività quotidiane e del tempo libero

- Assistenza e caregiver:
  - necessità di ortesi e ausili, inclusa la valutazione della carrozzina
  - necessità di assistenza personale
  - necessità di assistenza sociale
  - accesso ad adeguamenti strutturali ed attrezzature a domicilio
  - formazione e training del caregiver

*Raccomandazione forte*

9.4. Condividere tutte le problematiche identificate nel corso della rivalutazione generale della persona con SM con i professionisti del centro SM al fine di garantirne una corretta gestione.

*Raccomandazione forte*

9.5. Assicurarsi che alle persone con SM sia offerta una periodica revisione dei trattamenti con l'obiettivo di favorire l'aderenza terapeutica.

*Raccomandazione forte*

9.6. Assicurarsi che le persone con SM siano sottoposte a regolare rivalutazione delle condizioni dell'apparato scheletrico

*Raccomandazione forte*

9.7. Assicurarsi che le persone con SM e mobilità gravemente ridotta siano regolarmente rivalutate per il rischio di contratture e retrazioni articolari.

*Raccomandazione forte*

9.8. Controllare ad ogni valutazione nelle persone con SM e mobilità gravemente ridotta le aree a rischio di ulcere da pressione.

*Raccomandazione forte*

9.9. Discutere l'assistenza fornita dai caregiver e operatori sanitari come parte del piano assistenziale personale.

*Raccomandazione debole*

9.10. Concordare con lo specialista neurologo l'accesso della persona con SM ai servizi di cure palliative per il controllo dei sintomi e la gestione del "fine vita", quando necessario.

*Raccomandazione debole*