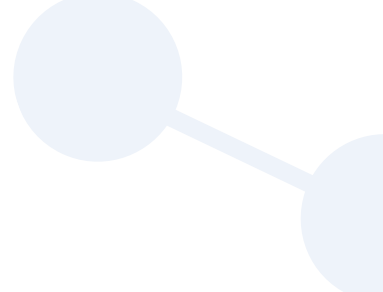




REGISTRO ITALIANO SCLEROSI MULTIPLA E PATOLOGIE CORRELATE



REGISTRO ITALIANO SCLEROSI MULTIPLA E PATOLOGIE CORRELATE



Autori: Michela Ponzio, Paola Mosconi, Vito Lepore, Marco Salivetto, Pasquale Paletta
Area Ricerca in Sanità Pubblica, Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM)

Si ringraziano: Sabrina Rutigliano (RISM Assistant); Antonio D'Ettorre (Data Analyst), Donatella Corrado (CIT), Ivan Burelli (IT FISM), Andrea D'Amico e Lorenzo Marfisi (DMS Lab)

Progetto e coordinamento editoriale:
Manuela Capelli
Area Comunicazione e Ufficio Stampa AISM

© Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register Project
Technical Operational and Coordinating Structure

Pubblicato ottobre 2026 e distribuito da:
Associazione Italiana Sclerosi Multipla - APS/ETS
Via Operai, 40 - 16149 Genova

Tutti i diritti sono riservati.
È vietata la riproduzione con qualsiasi mezzo, anche se parziale,
senza il permesso scritto dell'editore.

Progetto grafico e impaginazione:
Carlo Alberto Liga

registroitalianosm@aism.it

Introduzione:

1. Un'alleanza per il futuro della cura

L'integrazione tra competenze e discipline diverse nonché la partecipazione attiva di tutti gli attori della sanità stanno trasformando l'approccio alla cura, con benefici per il singolo paziente, la collettività e la sostenibilità del servizio sanitario.

In questo scenario, la disponibilità di database epidemiologici completi e dettagliati rappresenta una svolta strategica: permette di analizzare la complessità della malattia attraverso dati di alta qualità, trasformando le informazioni in scelte di salute pubblica efficaci.

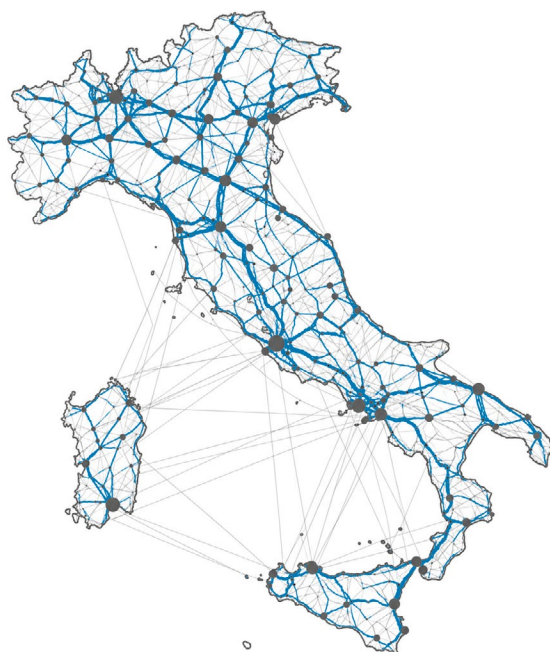
Il Registro della Sclerosi Multipla e Patologie Correlate (RISM) nasce proprio da questa visione multidisciplinare. È uno strumento che unisce l'esperienza clinica alle aspettative reali dei pazienti. Perché il futuro della sanità ha bisogno di una visione condivisa, capace di guardare nella stessa direzione: quella di una cura personalizzata, accessibile e sostenibile.

1.1 Il valore della condivisione

Il progresso nel campo delle malattie neurodegenerative non può prescindere dalla raccolta sistematica e dall'analisi di dati clinici di alta qualità. La condivisione delle informazioni rappresenta il motore primario per comprendere la storia naturale della malattia, valutare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti nel mondo reale e accelerare il percorso verso una cura definitiva. Il RISM nasce con l'obiettivo di trasformare la storia clinica di ogni paziente in un patrimonio di conoscenza collettiva, garantendo che i dati di ciascun paziente siano valorizzati in modo responsabile anche per migliorare la cura e l'assistenza nella sclerosi multipla. Maggiori informazioni sono disponibili sul sito web dedicato all'iniziativa www.registroitalianosm.it/.



Il RISM è uno dei principali Progetti Speciali di Ricerca sostenuti dall'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) e dalla sua Fondazione (FISM). È stato avviato con l'obiettivo di creare un'infrastruttura multicentrica organizzata per raccogliere i dati di tutte le persone con sclerosi multipla e patologie correlate seguite nei Centri SM in Italia.¹



Il Registro Italiano Sclerosi Multipla
non è un semplice archivio.
È un'infrastruttura dinamica che unisce
le storie cliniche e i dati di decine di
migliaia di pazienti in tutto il territorio
italiano, creando una rete condivisa senza
precedenti.

Figura 1: da singole storie a una Rete Nazionale Viva

1. Trojano M, Bergamaschi R, Amato MP, Comi G, Ghezzi A, Lepore V, Marrosu MG, Mosconi P, Patti F, Ponzio M, Zaratin P, Battaglia MA; Italian Multiple Sclerosis Register Centers Group. The Italian multiple sclerosis register. *Neurol Sci.* 2019 Jan;40(1):155-165. doi: 10.1007/s10072-018-3610-0. Epub 2018 Nov 13. Erratum in: *Neurol Sci.* 2019 Apr;40(4):907. doi: 10.1007/s10072-019-03772-z.

1.2 Definizione delle patologie

Il Registro raccoglie i dati relativi a sclerosi multipla e patologie correlate, condizioni complesse che richiedono un approccio diagnostico e terapeutico altamente specializzato.

- **Sclerosi Multipla (SM):** malattia autoimmune cronica del sistema nervoso centrale. Colpisce prevalentemente i giovani adulti (20-40 anni), con una maggiore incidenza nel sesso femminile.
- **Disturbi dello Spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD):** patologie demielinizzanti rare, un tempo confuse con la SM, caratterizzate da attacchi ai nervi ottici e al midollo spinale.
- **Patologia Associata agli Anticorpi anti-MOG (MOGAD):** condizione infiammatoria del sistema nervoso centrale distinta dalla SM e dalla NMOSD, che richiede monitoraggio specifico per ottimizzare la gestione clinica.

BOX INFORMATIVO

La Sclerosi Multipla e le Patologie Correlate in Italia

La SM è una malattia neurologica che conta in Italia circa 3.600 nuove diagnosi all'anno: 6 nuovi casi ogni 100.000 persone, 12 nella regione Sardegna. La prevalenza è intorno ai 240 casi per 100.000 abitanti nell'Italia continentale, con eccezione della regione Sardegna (stima di circa 440 casi per 100.000 abitanti). Si stima che, nel 2026, in Italia circa 150.000 persone convivano con la sclerosi multipla (SM). Si tratta di una patologia che colpisce maggiormente la popolazione femminile rispetto alla maschile e generalmente con esordio in età giovanile, tra i 20 e i 40 anni, anche se con l'aumentare dell'età media della popolazione italiana e il miglioramento dell'assistenza e della gestione dei sintomi, l'età media delle persone con SM sta au-

mentando nel tempo. Le persone con NMOSD o MOGAD sono stimate da AISM tra 1.500 e 2.000 in tutta Italia. Le patologie colpiscono anche in questo caso maggiormente la popolazione femminile rispetto alla maschile (rapporto femmine-maschi con NMOSD: 4-9 a 1) e generalmente con esordio in età giovanile, tra i 35 e 45 anni. Si tratta di patologie rare molto simili alla SM che vengono seguite negli stessi Centri clinici. Nella maggioranza dei casi la SM è curata con un approccio terapeutico e assistenziale multidisciplinare che ancora non è finalizzato alla guarigione, altrettanto vale per i casi di NMOSD (per i quali recentemente sono stati approvati farmaci specifici) e MOGAD (che non ha ancora farmaci specifici).

Per saperne di più:

Barometro della Sclerosi Multipla e Patologie Correlate 2026



1.3 Il ruolo di AISM e della sua Fondazione (FISM)

L'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) è stata fondata nel 1968 da persone con SM e loro familiari. Da oltre 50 anni è l'unica organizzazione in Italia che si occupa in modo strutturato e organico di tutti gli aspetti legati alla SM, patologie correlate e altre gravi patologie e disabilità, attraverso una prospettiva d'insieme che abbraccia il tema dei diritti delle persone, i servizi sanitari e socio-sanitari, e la promozione, l'indirizzo e il finanziamento della ricerca scientifica tramite la sua Fondazione FISM, istituita nel 1998.

FISM è il promotore e il principale finanziatore del Registro. La sua missione è garantire un'infrastruttura di ricerca permanente che favorisca l'equità di accesso alle cure e supporti i decisori istituzionali nella programmazione sanitaria basata su evidenze scientifiche solide.

1.4 Finalità: tra salute pubblica e ricerca

Il RISM nasce e opera su due piani di intervento.

Sanità pubblica

A questo livello l'obiettivo è istituire un censimento universale dei pazienti, aggiornato in modo sistematico e continuo, al fine di ottenere stime accurate della prevalenza e dell'incidenza della malattia a livello regionale e nazionale, con l'obiettivo di migliorare la qualità dell'assistenza, l'ottimizzazione della salute, le informazioni in ambito sociale e assistenziale, nonché l'accesso alle cure e ai servizi sanitari.

Un'infrastruttura per promuovere l'equità di accesso alle cure

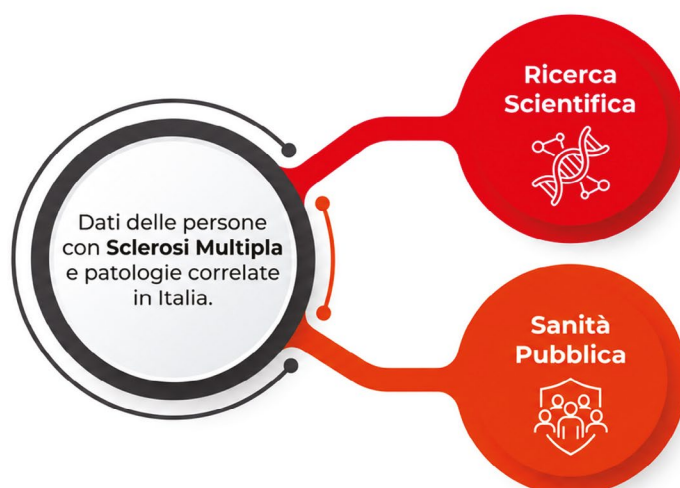


Figura 2: le due priorità strategiche del RISM

Uno degli impegni prioritari di questi anni è il riconoscimento da parte del Ministero della Salute del RISM come **Registro Nazionale di Patologia**.

Parallelamente, va promossa l'integrazione dei dati clinici con i flussi amministrativi regionali (proposta supportata da **AGENAS** – Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali), che rappresenta una leva fondamentale per la definizione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) equi ed efficaci.

Ricerca

In campo scientifico raccogliere informazioni utili per la pianificazione di studi di ricerca per progetti specifici. In particolare, studi sull'epidemiologia e la prognosi, l'ottimizzazione del trattamento (efficacia e sicurezza), il decorso della malattia, le fasi precoci e precliniche/subcliniche della malattia (Sindrome Clinicamente Isolata - CIS e Sindrome Radiologicamente Isolata - RIS).

Per la Scienza (Obiettivi di Ricerca)

- Supportare i medici nella diagnosi e nella cura continua.
- Osservare il decorso longitudinale e i modelli epidemiologici.
- Studiare le forme estremamente rare di Sclerosi Multipla.
- Valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci nella pratica reale.

Per la Comunità (Sanità Pubblica)

- Fornire dati concreti per orientare le scelte delle Istituzioni sanitarie.
- Monitorare l'accesso equo ai trattamenti e ai servizi in tutte le regioni.
- Contribuire alla creazione di linee guida cliniche basate su dati italiani.
- Rappresentare la vera realtà italiana per promuovere politiche migliori.

Figura 3: gli obiettivi del RISM

2. Storia ed evoluzione del RISM

2.1 Dalle origini al decennale

La raccolta di dati clinici sulla SM in diversi Centri italiani specializzati è stata avviata nel 2000 nell'ambito dell'“Italian MS Database Network”.

Dal 2014, la FISM, in collaborazione con l'Università di Bari e i Centri clinici italiani specializzati nella SM, ha promosso e finanziato la creazione del RISM. Nel 2016 lo studio ha ottenuto l'approvazione del Comitato Etico del Centro Coordinatore di Bari. Nel 2025, il RISM ha raggiunto il traguardo

di dieci anni di attività, consolidando il proprio percorso grazie ad alcuni elementi strategici della governance e ai meccanismi di garanzia della qualità dei dati.

Nel 2021, per riflettere l'evoluzione delle conoscenze scientifiche, il progetto ha cambiato denominazione in "Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate". Questo ha permesso l'integrazione di moduli specifici per la raccolta di dati anche su NMOSD e MOGAD, garantendo attenzione e dignità di ricerca anche ad altre forme più rare di malattia.

Dal 2000 a oggi: l'evoluzione di RISM



Figura 4: le principali tappe del Registro Italiano Sclerosi Multipla e patologie correlate

2.2 La crescita in numeri

L'espansione del database riflette il costante impegno della rete dei Centri clinici italiani. Nell'ultimo decennio, il numero dei Centri aderenti al progetto è salito a 209 di cui 178 attivi <https://registroitalianosm.it/index.php?page=dettagliocentri>, con 19 regioni italiane attualmente rappresentate.

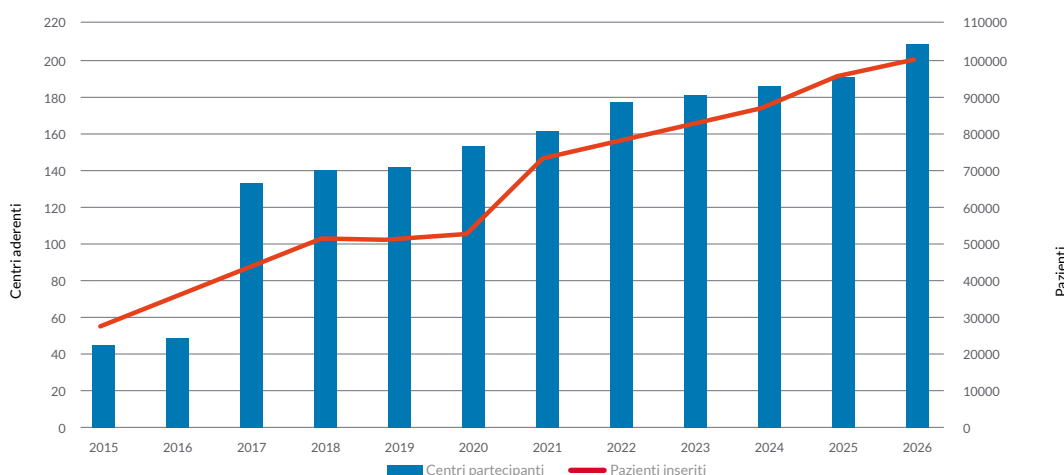


Figura 5: evoluzione temporale dei centri partecipanti e dei casi inclusi nel RISM, 2015-2026

Il RISM ha raccolto i dati demografici e clinici di oltre 100.000 persone in cura presso i Centri clinici italiani, partendo dalle iniziali 28.000. Le variabili considerate sono passate da 400 a 1.089, includendo ora i moduli relativi alla risonanza magnetica, alla gravidanza e al Covid-19. Sono stati registrati in totale 6.300 pazienti con esordio pediatrico, insieme a 1.141 casi di NMOSD e MOGAD. Il RISM consente di trasferire la storia clinica di un paziente da un Centro partecipante ad un altro quando, per diversi motivi, il paziente viene preso in carico da una nuova struttura. In questo modo,

le informazioni già raccolte nel Registro seguono il paziente nel suo percorso di cura, evitando la perdita di dati clinici e generando la continuità e la completezza della sua storia nel tempo. Attraverso questo sistema sono stati effettuati oltre 9.500 trasferimenti tra i Centri partecipanti. Il RISM ha quindi dimostrato di essere uno strumento concreto di ricerca scientifica in grado di rivelarsi utile per lo sviluppo di studi epidemiologici e clinici, nonché uno strumento valido nel campo della sanità pubblica per promuovere l'equità nell'accesso alle cure, mettendo a confronto le pratiche assistenziali dei diversi Centri e per studiare/valutare le politiche assistenziali a livello nazionale e locale.

2.3 2016: il salto di qualità

Nel 2016, con il passaggio dall'Italian MS Database Network all'attuale RISM, la struttura del Registro è stata radicalmente modificata sia negli aspetti di governance sia gestionali-organizzativi. Con l'obiettivo di allargare il numero di Centri partecipanti nonché la loro rappresentatività geografica, consolidare e migliorare la modalità di raccolta dati, FISM ha deciso di implementare e formare una rete di assistenti di ricerca (AR). Queste figure, a oggi 23 persone attive in 15 regioni, hanno il compito di affiancare clinici e personale sanitario nella registrazione di nuovi pazienti, aggiornare i dati dei pazienti già inseriti, nonché controllare e promuovere la qualità dei dati raccolti. Tutto ciò ha dato una spinta innovatrice al progetto, migliorando sensibilmente la quantità e qualità dei dati raccolti, come documentato in un articolo scientifico pubblicato nel 2023 su *Neurological Sciences*².

3. La Governance: un motore complesso tra grandi numeri e organizzazione

3.1 Chi siamo e come siamo organizzati (governance)

La governance del RISM è guidata da FISM, con la collaborazione scientifica dell'Università di Bari, e comprende la gestione amministrativa e organizzativa, nonché il coordinamento strategico del progetto.

Comitato Scientifico: supervisiona le iniziative di ricerca e approva l'accesso ai dati centralizzati. È costituito da:

- Presidente e Vicepresidente
- 1 Rappresentante dell'Università degli Studi di Bari
- 1 Rappresentante della Società Italiana di Neurologia (SIN)
- 1 Rappresentante della Società Italiana Sclerosi Multipla (AISM)
- 3 Rappresentanti dei Centri Clinici
- 1 Rappresentante della Struttura Tecnica Operativa e di Coordinamento (STOC)

Il Comitato Scientifico può inoltre avvalersi della collaborazione di uno o più esperti su tematiche specifiche.

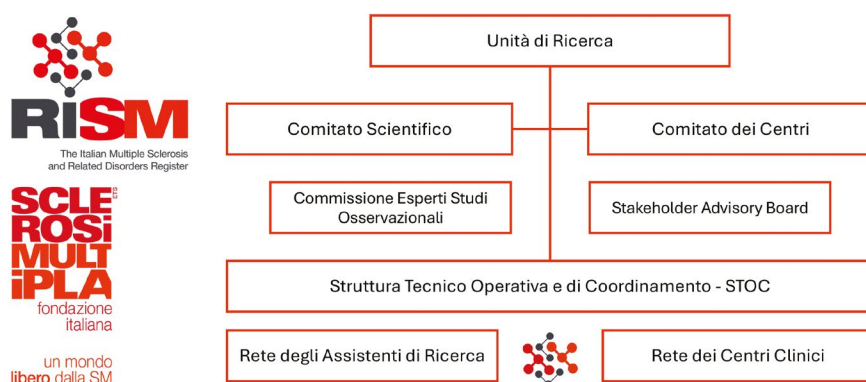


Figura 6: infrastruttura del RISM

2. Mosconi P, Guerra T, Paletta P, D'Ettore A, Ponzio M, Battaglia MA, Amato MP, Bergamaschi R, Capobianco M, Comi G, Gasperini C, Patti F, Pugliatti M, Olivelli M, Trojano M, Lepore V; Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register Centres Group. Data monitoring roadmap. The experience of the Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register. *Neurol Sci.* 2023 Nov;44(11):4001-4011. doi: 10.1007/s10072-023-06876-9.

- **Struttura Tecnico Operativa e di Coordinamento (STOC):** con sede a Genova presso FISM, unifica le funzioni tecnico-metodologiche e amministrative, gestendo l'operatività quotidiana e il monitoraggio dei dati.

3.2 Nuove competenze: la CESO

Istituita nel 2025, la **Commissione di Esperti di Studi Osservazionali (CESO)** <https://registroitalianosm.it/index.php?page=commissioneespertiso> supporta la crescita della ricerca indipendente e agisce in stretta collaborazione con il Comitato Scientifico. La commissione composta da neurologi (n=6) e statistici (n=3), oltre a un gruppo di consulenti con competenze specifiche, ha mandato triennale e la responsabilità di:

- offrire formazione avanzata a giovani neurologi e statistici nella progettazione e analisi di studi osservazionali,
- fornire consulenza specialistica per gli studi clinici basati sui dataset del Registro.

Nel corso del 2025 la Commissione ha organizzato un corso di formazione, con sessioni online e una in presenza, rivolto a giovani medici e statistici per rafforzare le competenze nella progettazione, esecuzione e analisi di studi osservazionali con dati *real world*.

L'obiettivo per il 2026 e il 2027 è di continuare a erogare questa formazione su tutto il territorio nazionale, infatti il 30 ottobre 2026 è prevista la partenza di un nuovo corso in modalità FAD per medici e statistici con interesse per gli studi osservazionali con dati del Registro.



PROGRAMMA

WEBINAR, 2 APRILE 2025
MODULO I - Allineamento e introduzione al Registro Italiano SM e patologie correlate

16.30 Presentazione e obiettivi del Corso
P. Iaffaldano

16.45 Come nasce e cosa è il Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate
P. Iaffaldano

17.05 Discussione

17.15 Quali dati raccogliere e in che modo
D. Ferraro

17.35 Discussione

17.55 Come presentare un progetto di ricerca al Comitato Scientifico del Registro
E. Portaccio

18.15 – 18.30 Discussione e conclusioni

WEBINAR, 13 MAGGIO 2025
MODULO II - Analisi pratica dei dati del Registro Italiano SM e patologie correlate

16.30 La struttura del database estratto dal Registro
L. Lorefice, G. Lucisano

17.00 Discussione

17.10 Come esplorare il database per la ricerca – esempi pratici
L. Proserpini, M. Copetti, C. Santucci

18.20 – 18.30 Discussione e conclusioni

WEBINAR, 26 GIUGNO 2025
MODULO III - Disegni di studio per la ricerca osservazionale

16.30 Disegni di studio nel campo degli studi osservazionali
M. Copetti

16.50 Discussione

17.00 Il punto di vista del neurologo
M.A. Rocca

17.20 Discussione

17.30 Il punto di vista dello statistico
G. Lucisano, C. Santucci

17.55 – 18.00 Discussione e conclusioni

WEBINAR, 10 SETTEMBRE 2025
MODULO IV - Metodologia statistica avanzata

16.30 Approcci metodologici avanzati per la ricerca statistica
G. Lucisano

16.50 Discussione

17.00 Il punto di vista dello statistico
M. Copetti, C. Santucci

17.40 Discussione

17.50 Il punto di vista del neurologo
L. Proserpini, E. Portaccio

18.25 – 18.30 Discussione e conclusioni

GENOVA, 3 OTTOBRE 2025
Modulo V - Generazione di un progetto di ricerca

9.00 Introduzione e obiettivi dell'incontro
P. Iaffaldano

9.15 Attività pratica di gruppo: stesura di un progetto di ricerca basato sui dati reali del Registro
Tutor: P. Iaffaldano, C. Santucci, L. Lorefice

11.15 Coffee break

11.30 Esercitazioni guidate su disegno dello studio, raccolta dati e analisi preliminare
Tutor: M. Copetti, D. Ferraro, G. Lucisano, E. Portaccio, L. Proserpini, M.A. Rocca

13.30 Lunch

14.30 Presentazione e discussione dei progetti elaborati dai partecipanti – verifica dell'apprendimento

16.00 Fine dei lavori

RESPONSABILE SCIENTIFICO
PIETRO IAFFALDANO
 Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze - DiBrain
 Università degli Studi di Bari Aldo Moro

RELATORI

MASSIMILIANO COPETTI
 Unit of Biostatistics
 Fondazione IRCCS – "Casa Sollievo della Sofferenza"
 San Giovanni Rotondo (FG)

DIANA FERRARO
 Centro Sclerosi Multipla
 Ospedale Civile di Baggiovara
 Modena

LORENA LOREFICE
 Centro SM
 P.O. Binaghi, ASL Cagliari

GIUSEPPE LUCISANO
 CORESEARCH - Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology
 Pescara

EMILIO PORTACCIO
 Dipartimento NEUROFARBA
 Università di Firenze

LUCA PROSPERINI
 U.O.C. Neurologia e Neurofisiopatologia
 A.O. San Camillo-Forlanini
 Roma

MARIA ASSUNTA ROCCA
 Unità di Neuroimaging Quantitativo
 Divisione di Neuroscienze
 IRCCS Ospedale San Raffaele
 Milano

CLAUDIA SANTUCCI
 Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità
 Università degli Studi di Milano

RAZIONALE SCIENTIFICO

Il Registro Italiano Sclerosi Multipla e patologie correlate rappresenta una risorsa unica per condurre studi osservazionali di alta qualità nel campo delle malattie demielinizzanti.

Questo corso mira a formare giovani ricercatori nella valorizzazione dei dati del Registro per la ricerca clinica, promuovendo competenze pratiche in analisi del database e metodologia statistica per condurre studi osservazionali di alta qualità.

Attraverso un approccio pratico e interattivo, i partecipanti apprenderanno come progettare studi innovativi, utilizzando i dati del Registro per generare evidenze scientifiche utili a migliorare la cura dei pazienti con SM e patologie correlate.

L'obiettivo finale è favorire una ricerca collaborativa e standardizzata tra i centri SM aderenti alla rete.

PROGRAMMA

MODULO I
Allineamento e introduzione al Registro Italiano SM e patologie correlate

Presentazione e obiettivi del Corso
P. Iaffaldano

Come nasce e cosa è il Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate
P. Iaffaldano

Quali dati raccogliere e in che modo
D. Ferraro

Come presentare un progetto di ricerca al Comitato Scientifico del Registro
E. Portaccio

MODULO II
Analisi pratica dei dati del Registro Italiano SM e patologie correlate

La struttura del database estratto dal Registro
L. Lorefice, G. Lucisano

Come esplorare il database per la ricerca – esempi pratici
M. Copetti, C. Santucci

MODULO III
Disegni di studio per la ricerca osservazionale

Disegni di studio nel campo degli studi osservazionali
M. Copetti

Il punto di vista del neurologo
L. Proserpini, M.A. Rocca

Il punto di vista dello statistico
G. Lucisano, C. Santucci

MODULO IV
Metodologia statistica avanzata

Approcci metodologici avanzati per la ricerca statistica
G. Lucisano

Il punto di vista dello statistico
M. Copetti, C. Santucci

Il punto di vista del neurologo
E. Portaccio

MODULO V
Progetti di ricerca

Presentazione di 3 progetti di ricerca basati sull'utilizzo dei dati del Registro Italiano Sclerosi Multipla
G. Liberatore, M. Pozzato, M. Simone

FACULTY

PIETRO IAFFALDANO - Responsabile Scientifico
 Dip. di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze - DiBrain, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari

MASSIMILIANO COPETTI
 Unit of Biostatistics, Fondazione IRCCS – "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

DIANA FERRARO
 Centro Sclerosi Multipla, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena

GIUSEPPE LIBERATORE
 U.O. Malattie Neuromuscolari e Neuroimmunologia, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

LORENA LOREFICE
 Centro Sclerosi Multipla, P.O. Binaghi, ASL Cagliari

GIUSEPPE LUCISANO
 CORESEARCH - Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara

EMILIO PORTACCIO
 Dip. NEUROFARBA, Università di Firenze

MATTIA POZZATO
 S.C. Neurologia ad indirizzo neuroimmunologico, Centro Sclerosi Multipla, Ospedale di Gallarate - ASST Valle Olona, Varese

LUCA PROSPERINI
 U.O.C. Neurologia e Neurofisiopatologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

MARIA ASSUNTA ROCCA
 Unità di Neuroimaging Quantitativo, Divisione di Neuroscienze, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

CLAUDIA SANTUCCI
 Dip. di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

MARTA SIMONE
 UOC Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Bari, Aldo Moro

Figura 7: programma dei due corsi FAD promossi dal RISM

3.3 Stakeholder

Il Registro collabora con un **Industry Advisory Board**, un forum non competitivo che coinvolge le principali aziende farmaceutiche. Questo dialogo permette di sostenere le priorità strategiche del Registro senza influenzare l'indipendenza e l'interpretazione dei dati scientifici.

Per l'elenco delle aziende coinvolte, visitare la pagina web dedicata:

<https://registroitalianosm.it/index.php?page=stakeholder>



4 Il Portale Web

Il RISM si presenta al pubblico con un sito web che comprende:

- **Area Pubblica:** con finalità divulgativa articolata in diverse sezioni tra cui una sulle analisi dei dati completate.
- **Area Riservata:** per soli medici e ricercatori, con accesso vincolato da password e doppia autenticazione, che consente di accedere alle sezioni di raccolta e consultazione dei dati, reportistica generale e scambio di documentazione con la STOC.

Nell'area pubblica sono disponibili una sezione dedicata a pazienti e caregiver con informazioni sul Registro, chi lo promuove, la riservatezza dei dati e una sezione dedicata ai Centri contenente protocollo, elenco Centri e moduli di raccolta dati. Di particolare interesse è la sezione Analisi dei dati, che riporta i risultati conseguiti nel tempo. In termini di trasparenza e condivisione dei dati, nella sezione "Andamento" si trovano dati e grafici sulla casistica in generale e su alcuni sottogruppi. Questi dati vengono aggiornati ogni due mesi in occasione dell'export dei dati.



Figura 8: sito web dedicato al RISM

5. Infrastruttura e Tecnologia: RISM-App, dove i dati prendono forma

5.1 Evoluzione digitale

Durante i primi anni, per la raccolta dati il Registro ha utilizzato un software di soluzione client-server: una cartella medica computerizzata offline che necessitava di un caricamento periodico da parte dei Centri clinici. Da aprile 2021, il Registro opera esclusivamente tramite la **RISM-App**, una piattaforma web-based sviluppata nel 2016 che consente un caricamento dei dati immediato e standardizzato, e ha permesso di superare tutti i limiti dei precedenti software offline.

L'accesso al software – oggi alla versione 4.0 – avviene attraverso l'area riservata del sito web del Registro <https://www.registroitalianosm.it/>.



5.2 Caratteristiche chiave

La **RISM-App** è focalizzata sul paziente, che viene registrato una sola volta nella banca dati attraverso il codice fiscale. Si tratta di una caratteristica cruciale, perché consente di assegnare un codice identificativo univoco alla persona con SM o patologie correlate, portando a un miglioramento significativo nella registrazione, analisi e condivisione dei dati.

La RISM-App è uno strumento pratico, perché permette l'inserimento dei dati attraverso diversi dispositivi (PC, cellulare, tablet) e permette la stampa del documento contenente le informazioni sul paziente, e modulare, perché consente di aggiungere ulteriori schede con nuove variabili.

Rispetta gli standard richiesti dal Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati dell'Unione Europea (GDPR) 2016/679: ogni utente accede alla piattaforma e inserisce i dati attraverso una password personalizzata. Utilizzando codifiche nazionali e internazionali standard, garantisce che i dati raccolti siano analizzabili e interpretabili in modo uniforme.

RISM-App: il cuore tecnologico



Figura 9: le caratteristiche principali della RISM-App

5.3 Quali dati vengono raccolti?

Il database del Registro raccoglie un set di dati essenziali per caratterizzare il profilo clinico delle persone registrate, più altre variabili incluse in specifici moduli:

- **Farmaci:** dedicato alla storia del trattamento del paziente, questo modulo include anche il piano di gestione del rischio clinico per tutti i trattamenti modificanti il decorso di malattia (DMD). Gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi sono codificati utilizzando il dizionario medico MedDRA che ne garantisce la standardizzazione, mentre le comorbidità sono codificate utilizzando la classificazione internazionale ICD9-CM.
- **Risonanza magnetica:** dedicato alle misure di risonanza magnetica convenzionale (RMN), raccoglie anche dettagli sul numero di lesioni cerebrali in T2 e in T1 e Gd+T1.
- **Strumentale:** raccoglie informazioni su test di laboratorio (es. virologici, immunologici, di funzionalità tiroidea e altri test specifici), liquor, potenziali evocati, elettroencefalogramma (EEG), elettrocardiogramma (ECG).
- **Covid-19:** raccoglie informazioni relative all'infezione da Covid-19 come: diagnosi, gravità, esito e correlazione con DMD e vaccinazioni.

Struttura del software RISM

Il database del registro raccoglie un set di dati essenziali per caratterizzare il profilo clinico delle persone partecipanti, insieme ad altre variabili incluse in moduli specifici, in blu i moduli di prossimo sviluppo



Figura 10: la struttura modulare della RISM-App

- **NMOSD e MOGAD:** dedicato alle forme rare di malattie demielinizzanti e disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e la patologia associata alla presenza di anticorpi anti-MOG (MOGAD).
- **Gravidanza:** raccoglie informazioni riguardanti la gravidanza, gli esiti materni e fetali delle pazienti con SM e patologie correlate e dei loro figli.
- **Esordio pediatrico:** raccoglie informazioni sulla SM, NMOSD e MOGAD a esordio pediatrico, includendo informazioni quali: fattori di rischio ambientale, vaccinazioni, funzionamento cognitivo nel tempo e caratteristiche specifiche legate alla risonanza magnetica.

Nel 2026 è in programma lo sviluppo e l'implementazione di un nuovo modulo riguardante la raccolta di informazioni sul trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (aHSCT- autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant). È inoltre in corso l'implementazione di nuove variabili relative ai criteri diagnostici aggiornati (McDonald 2024).

La STOC ha elaborato un documento (Moduli Raccolta Dati del RISM) che elenca tutte le variabili raccolte per ciascuna casistica, ed è disponibile online nell'area pubblica del sito web dedicato <https://registroitalianosm.it/index.php?page=moduliraccoltadati>.



5.4 Sicurezza e rispetto: la tutela della privacy e l'architettura tecnica a prova di futuro

I dati personali sono trattati in forma **pseudonimizzata** e criptata. Le informazioni anagrafiche sono separate logicamente da quelle cliniche, garantendo che l'identità del paziente rimanga protetta durante tutte le fasi della ricerca scientifica.

- **Pseudonimizzazione:** il nome del paziente viene sostituito da un codice numerico. Solo i medici del Centro di riferimento sapranno a chi è collegato.
- **Crittografia:** le informazioni anagrafiche sono "offuscate" da complessi algoritmi matematici, rendendole illeggibili a chiunque non sia autorizzato.
- **Proprietà locale:** i risultati delle analisi vengono condivisi per la ricerca globale ma i dati del paziente restano sempre di proprietà esclusiva del Centro medico di riferimento

La Privacy è integrata nel sistema

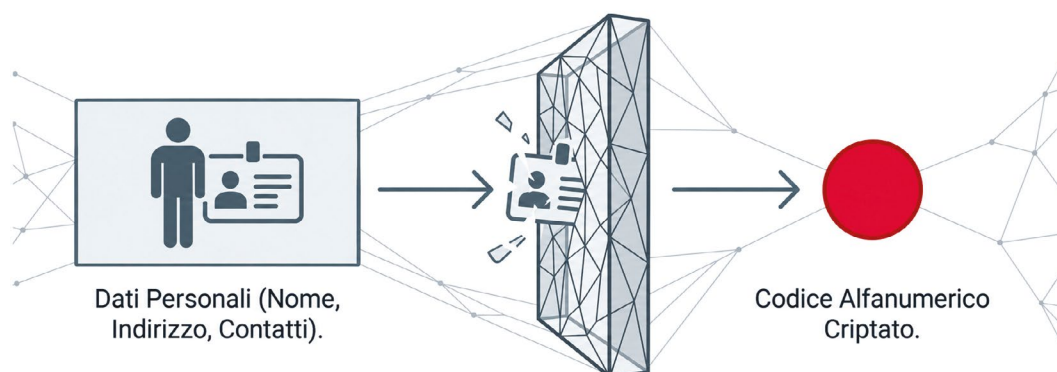


Figura 11: criptazione e pseudonimizzazione dei dati personali nel RISM

5.5 Cosa misuriamo: le dimensioni della raccolta dati

La RISM-App presenta una struttura **multidimensionale e molto articolata per gli aspetti clinici**, con un totale di **1.089 variabili**. Le variabili sono prevalentemente di tipo **clinico, anamnestico, laboratoristico e strumentale**, ma comprendono anche informazioni sociodemografiche, comportamentali e psicosociali. Le principali dimensioni possono essere ricondotte a quattro aree:

1. **Informazioni cliniche fondamentali:** comprendono dati anagrafici, caratteristiche dell'esordio e della diagnosi, visite di follow-up, ricadute, eventi clinici, trattamenti, gravidanza e COVID-19. Si tratta soprattutto di variabili utili a descrivere **storia e decorso della malattia**.
2. **Anamnesi e fattori di rischio:** raccolgono comorbidità, familiarità e diversi fattori ambientali e comportamentali. Questa sezione è particolarmente ampia nei pazienti con **esordio pediatrico** (prima dei 18 anni), nei quali vengono considerate anche dimensioni legate allo **sviluppo e al contesto di vita, come sviluppo psicomotorio, pubertà, storia scolastica e vaccinazioni**.
3. **Test e scale:** includono misure cognitive, psicologiche/psichiatriche, funzionali e di qualità della vita. Sono quindi variabili prevalentemente **quantitative o ordinali**, ottenute attraverso strumenti standardizzati.
4. **Esami strumentali e di laboratorio:** costituiscono una componente molto consistente del database e comprendono esami ematochimici, liquor, RMN, potenziali evocati, esami neurofisiologici, cardiologici e oftalmologici. Queste variabili permettono di caratterizzare **biomarcatori, attività di malattia e coinvolgimento di diversi sistemi**.

Un elemento particolarmente interessante è che la struttura non è semplicemente una raccolta di variabili cliniche sulla SM o patologie correlate, ma integra dati relativi alla persona, alla malattia, all'ambiente e allo sviluppo. La differenziazione sulla base dell'età di esordio consente infatti di adattare la raccolta dati alle caratteristiche specifiche dell'età di esordio.

	DIMENSIONI	No. Variabili EA EP			DIMENSIONI	No. Variabili EA EP	
Informazioni essenziali	• Dati anagrafici (general, residenza, contatti)	43	43	Anamnesi e fattori di rischio	• Comorbidità (ICD9-CM)	4	4
	• Esordio e diagnosi (con sintomi all'esordio)	15	23		• Anamnesi patologica familiare	6	6
	• Visite (EDSS, attività di malattia, sicurezza)	30	30		• Genitori e anamnesi familiare	0	143
	• Ricadute (presentazione, sistemi coinvolti)	18	18		• Anamnesi scolastica	0	21
	• Eventi clinici (MedDRA, esiti)	15	15		• Sviluppo puberale	0	10
	• Trattamenti (specifici, sintomatici, steroidei)	19	19		• Sviluppo psicomotorio	0	6
	• Trattamenti non farmacologici	9	9		• Vaccinazioni	0	56
	• Gravidanza (con complicanze e anomalie)	37	37		• Fattori di rischio (fumo, esposizione alla luce solare, BMI, allergie)	0	222
	• COVID-19	17	17		• Fattori di rischio legati al posto di residenza	0	6
Test e scale	• Valutazione cognitiva	9	11	Esami strumentali e di laboratorio	• Esami ematochimici di routine	117	117
	• Valutazione psicosociale	0	3		• Esami ematochimici specifici	121	121
	• Valutazione Numerical Rating Scale	6	6		• Altri esami specifici	25	25
	• Foot walk e ambulation index	3	3		• Liquor	22	22
	• Scala di Rankin modificata	2	2		• RMN – Risonanza Magnetica Nucleare	28	33
	• Scala sulla qualità della vita	2	2		• Potenziali evocati	18	18
	• Consulto dermatologico	0	4		• Elettroencefalogramma	4	4
					• Elettrocardiogramma	9	9
					• Pressione sanguigna	3	3
					• Visita oculistica	12	12
					• Tomografia ottica computerizzata	6	6
					• Altri esami	3	3

Tabella 1: EA = esordio in età adulta; EP = esordio prima dei 18 anni. In totale sono state raccolte 1.089 variabili. In grassetto sono indicate le dimensioni specifiche per i soggetti con esordio <18 anni; in corsivo le dimensioni comuni, ma con un numero diverso di variabili in relazione all'età di esordio.

Nei pazienti con esordio pediatrico vengono introdotte numerose variabili che non hanno senso o non sono applicabili nell'esordio da adulto, come quelle relative a genitori/famiglia, anamnesi scolastica, sviluppo puberale e psicomotorio. Dal punto di vista metodologico, quindi, il dataset appare eterogeneo, combinando variabili di diversa natura (nominali/categoriche, ordinali, quantitative continue o discrete), oltre a dati derivati da scale cliniche standardizzate e risultati di esami diagnostici. Questa eterogeneità è importante da considerare in eventuali analisi statistiche, perché le diverse tipologie di variabili richiedono modalità di codifica e trattamento differenti.

5.6 Le sottopopolazioni: chi partecipa al Registro

Coorti di interesse

La numerosità dei casi presenti nel RISM è di notevole interesse anche per la presenza di almeno tre ampie coorti di pazienti distinguibili in base ai tempi di presa in carico e monitoraggio: circa 37.499 casi hanno un follow up di almeno dieci anni, 57.253 hanno follow up di almeno 5 anni e 72.009 con follow up di almeno due anni.

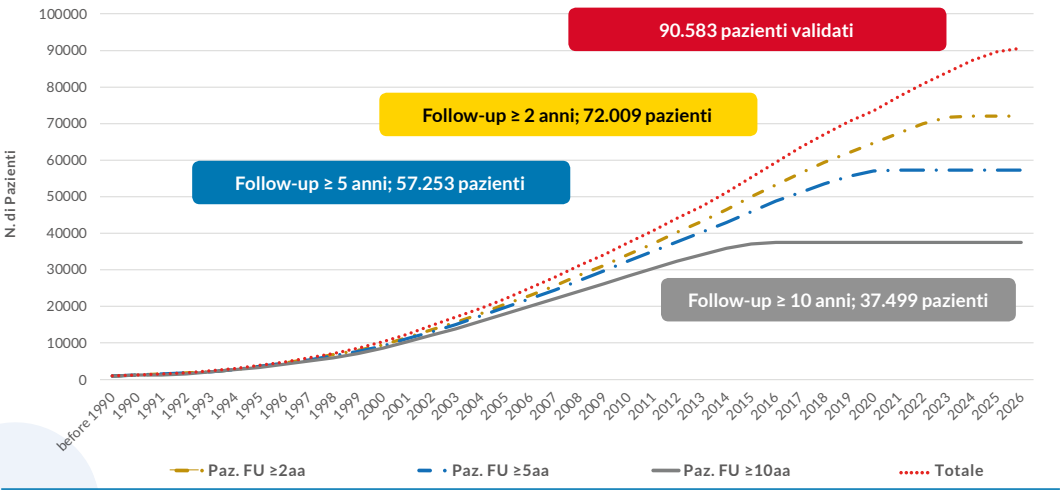


Figura 12: Trend temporale dal 1990 al 2026 - aggiornamento al 31/07/2026.
Coorti di pazienti con follow-up ≥2; ≥5 e ≥10 anni

5.6.1 Le sottopopolazioni NMOSD e MOGAD

Dal 2021, il Registro include un modulo dedicato alla raccolta prospettica di dati longitudinali real-world sulle malattie infiammatorie demielinizzanti rare, in particolare NMOSD e MOGAD. Attualmente, il RISM include dati relativi a 500 pazienti con NMOSD AQP4+, 265 con NMOSD AQP4- e 376 con MOGAD. Di seguito alcune caratteristiche relative alle tre coorti di pazienti:

		NMOSD AQP4+	NMOSD AQP4-	MOGAD
N. di casi		500	265	376
Sesso, n (%)	F	423 (84,6)	173 (65,3)	233 (62,0)
	M	77 (15,4)	92 (34,7)	143 (38,0)
Rapporto F:M		5,5:1	1,9:1	1,6:1
Età all'esordio in anni, media (DS)		43,2 (15,5)	41,9 (15,2)	33,5 (16,8)
Età alla diagnosi in anni, media (DS)		47,2 (14,5)	44,0 (15,2)	36,9 (17,1)
Età, media (DS)		56,1 (14,1)	51,6 (15,5)	41,7 (17,2)
Soggetti in trattamento con DMD, n (%)		448 (89,6)	218 (82,3)	240 (63,5)

Tabella 2: AQP4: Acquaporina-4; DMD: Farmaci modificanti la malattia (Disease-Modifying Drugs); DS: Deviazione Standard; MOGAD: Malattia associata agli anticorpi anti-glicoproteina mielinica oligodendrocitaria (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease); NMOSD: Disturbi dello spettro della neuromielite ottica (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder).

In tutte e tre le coorti, rituximab rappresenta il farmaco modificante il decorso (DMD) più frequentemente prescritto come primo trattamento, rispettivamente nel 49,8%, 52,1% e 37,8% dei pazienti trattati, nonché il DMD più frequentemente riportato come ultimo trattamento, rispettivamente nel 54,0%, 75,6% e 72,5% dei casi. Nella coorte MOGAD, il 36,2% dei pazienti non ha ricevuto alcuna DMD; 10,4% nei NMOSD AQP4+ e 17,8% nei NMOSD AQP4-.

5.6.2 Popolazione a esordio pediatrico

Il RISM raccoglie dati relativi a casi con esordio della malattia a qualsiasi età, dall'infanzia all'età adulta, attraverso una rete di Centri specializzati nella SM distribuiti su tutto il territorio italiano, inclusi Centri dedicati esclusivamente all'assistenza pediatrica (ad esempio, unità di neuropsichiatria infantile e di neurologia pediatrica). Questo ampio dataset offre un'opportunità unica per caratterizzare i pazienti con SM e patologie correlate a esordio pediatrico (POMS) e acquisire una conoscenza più approfondita delle caratteristiche cliniche e degli esiti a lungo termine di queste popolazioni. A luglio 2026, sono stati registrati 6.062 casi di POMS, con un rapporto tra i sessi di 2,2:1. Tra questi, 126 (2,1%) sono attualmente in età pediatrica (<18 anni). Per 734 pazienti (12,1%) non risultano riportate DMD, mentre la prima prescrizione più frequente è risultata l'interferone beta-1a (43,8%). Il DMD più frequentemente prescritto come ultimo trattamento è natalizumab (14,8%). Attualmente sono stati registrati degli esordi in età pediatrica anche per 24 persone con NMOSD AQP4+, 11 con NMOSD AQP4- e 75 con MOGAD.

Di seguito le caratteristiche dei soggetti con SM ad esordio pediatrico:

N. di soggetti		6062
Sesso, n (%)	F	4165 (68.7)
	M	1897 (31.3)
Rapporto F:M		2,2:1
Età in anni, media (DS)		41,1 (14,5)
Età all'esordio in anni, media (DS)		15,2 (2,5)
Età alla diagnosi in anni, media (DS)		21,1 (8,4)
Decorso di SM all'ultima visita, n. (%)	CIS	131 (2.2)
	RR	4945 (81.6)
	SP	780 (12.9)
	PP/PR	105 (1.7)
Età al primo trattamento (DMD), media (DS)		23,7 (10,1)
Follow Up in anni, media (DS)		11,1 (8,7)

Tabella 3: CIS: Sindrome clinicamente isolata (*Clinically Isolated Syndrome*); DMD: Farmaci modificanti la malattia (*Disease-Modifying Drugs*); DS: Deviazione standard; PP: Primariamente progressiva (*Primary Progressive*); PR: Progressiva con recidive (*Progressive Relapsing*); RR: Recidivante-remittente (*Relapsing-Remitting*); SP: Secondariamente progressiva (*Secondary Progressive*).

5.6.3 Soggetti con sindrome radiologicamente isolata (RIS)

Il RISM raccoglie dati longitudinali anche su soggetti con sindrome radiologicamente isolata (RIS) e sindrome clinicamente isolata (CIS). A luglio 2026, nel RISM risultavano registrati 944 soggetti con RIS. Tra questi, 795 (84,2%) hanno successivamente sviluppato una SM clinicamente definita. Per 713 soggetti (75,5%), la visita di follow-up più recente è stata registrata tra il 2024 e il 2026, indicando un'elevata percentuale di casi sottoposti a monitoraggio attivo.

		RIS	RIS sviluppata in SM
N. di soggetti		149	795
Sesso, n (%)	F	111 (74,5%)	576 (72,5%)
	M	38 (25,5%)	219 (27,5%)
Rapporto F:M		2,9:1	2,6:1
Età in anni al momento in cui è stata riportata RIS, media (DS)		40,5 (13,2)	36,0 (11,8)
Soggetti in trattamento (DMD)	Si	30 (20,1%)	548 (68,9%)
	No	119 (79,9%)	247 (31,1%)
Primo DMD (livello di efficacia)	Alto	5/30 (16,7%)	140/548 (25,6%)
	Moderato	25/30 (83,3%)	408/548 (74,5%)
Ultimo DMD (livello di efficacia)	Alto	6/30 (20,0%)	272/548 (49,6%)
	Moderato	24/30 (80,0%)	276/548 (50,4%)

Tabella 4: DMD: Farmaci modificanti la malattia (Disease-Modifying Drugs); RIS: Sindrome radiologicamente isolata (Radiologically Isolated Syndrome).

5.6.4 Sistema di query

Nonostante la possibilità di ogni Centro di scaricare i propri dati per analisi e verifiche interne, la complessità del database RISM e la necessità dei Centri di seguire e analizzare la propria casistica in modo longitudinale hanno reso necessari lo studio e l'implementazione di un sistema di query. Questo sistema, che è stato lanciato a fine 2024 ed è in continua implementazione con nuove funzioni, consente agli utenti di ogni Centro di interrogare in maniera veloce, comoda e intuitiva il proprio database per effettuare analisi descrittive sulla propria casistica tramite incroci di variabili e identificazione di sottopopolazioni di interesse.

Lo strumento delle query

Queries RISM

Definizione dei criteri di selezione

Sesso Età anni ultimo Decorso

Numero Stato del paziente

Diagnosi

☐ Diagnosi non indicata ☐ Diagnosi SM ☐ Possibile SM

☐ SM secondo McDonald 2001 ☐ SM secondo McDonald 2010 ☐ SM secondo McDonald 2017

☐ SM Surrogata secondo criterio 1 ☐ SM Surrogata secondo criterio 2 ☐ SM Surrogata secondo criteri 1+2

☐ MOGAD ☐ NMOSD AQP4-negativa ☐ NMOSD AQP4-positiva

☐ No SM ☐ Ris ☐ Altro

Trattamenti Seleziona l'operatore per scelta multiple sui trattamenti ☒ AND ☐ OR ☐ Primo farmaco ☐ Ultimo Farmaco

Prima linea ☐ DIMETHYLFUMARATE ☐ GLATIRAMER ACETATE ☐ INTERFERON BETA-1A ☐ INTERFERON BETA-18 ☐ TERIFLUNOMIDE

Seconda linea ☐ ALEMTUZUMAB ☐ CLADRIBINE ☐ DACLIZUMAB ☐ ECULIZUMAB ☐ FINGOLIMOD ☐ INEBILIZUMAB ☐ MITOXANTRONE ☐ NATALIZUMAB ☐ OCRELIZUMAB ☐ OFATUMUMAB ☐ OZANIMOD ☐ PONESIMOD ☐ RAVULIZUMAB ☐ SATRALIZUMAB ☐ SIPONIMOD ☐ UBLITUXIMAB

Off Label ☐ AZATHIOPRINE ☐ CYCLOPHOSPHAMIDE ☐ METHOTREXATE ☐ RITUXIMAB

Foglio di Input Foglio di Output

Figura 13: schermata principale del sistema di query del RISM

5.6.5 FAQ - Domande (e Risposte) Frequenti sul Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate

- **Come sapere se i propri dati sono nel Registro?** Bisogna rivolgersi al proprio neurologo presso il Centro SM. La partecipazione è possibile solo se il Centro ha aderito al Registro e se il paziente ha firmato il consenso informato.
- **Perché è necessario firmare il consenso informato?** Il RISM opera nel rispetto dei principi della Dichiarazione di Helsinki e delle sue successive revisioni, garantendo che la partecipazione al Registro avvenga previa acquisizione del consenso informato, secondo quanto previsto dal protocollo di studio e dalla normativa vigente.
- **Chi può accedere ai dati?** I dati sono di proprietà del Centro clinico che li inserisce. Possono essere condivisi per fini di ricerca solo in forma aggregata e pseudonimizzata, previa autorizzazione del Comitato Scientifico.
- **Qual è il guadagno diretto per il paziente?** Non vi è un ritorno terapeutico immediato, ma la partecipazione contribuisce a migliorare gli standard di cura, la programmazione sanitaria e la qualità della vita per tutta la comunità delle persone con SM e patologie correlate.

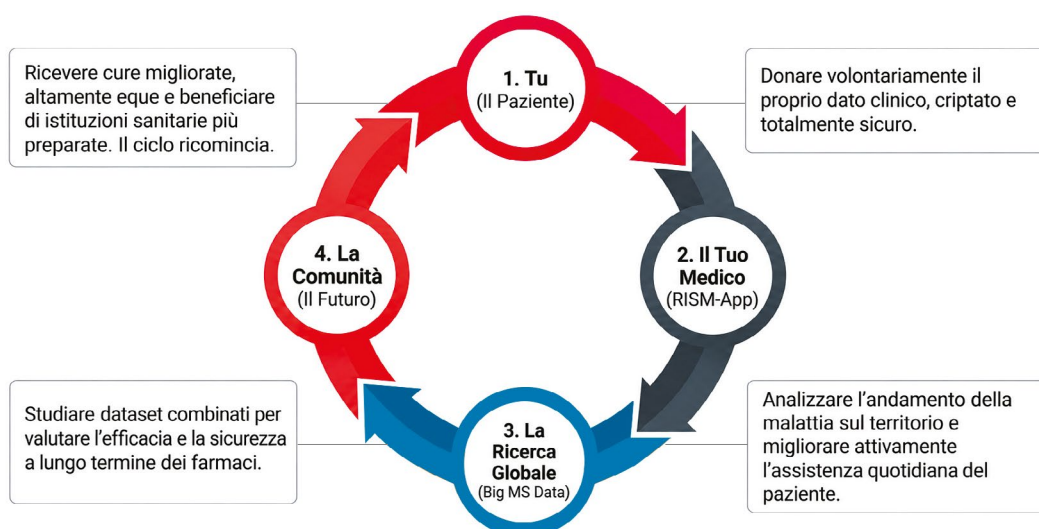


Figura 14: il circolo virtuoso dei dati

6. La Forza del Territorio: la rete dei Centri clinici e degli Assistenti di Ricerca

6.1 La rete dei Centri clinici

I Centri clinici per la SM sono riconosciuti come componenti chiave per la cura della sclerosi multipla in Italia. La rete dei Centri SM italiani costituisce inoltre un riferimento specialistico anche per le persone con patologie correlate, come la NMOSD e altre malattie demielinizzanti infiammatorie del sistema nervoso centrale. Sull'intero territorio nazionale ci sono circa 240 Centri per la SM di varie dimensioni, e spesso si trovano all'interno di Dipartimenti di Neurologia. Attualmente circa l'87% dei Centri italiani per la SM ha aderito al Registro: una capillarità che garantisce al RISM una rappresentazione fedele della realtà italiana.

Al 2026, dei 209 Centri aderenti, 178 hanno già ottenuto le autorizzazioni necessarie per la partecipazione al progetto; di questi, 168 risultano attivi, contribuendo attivamente alla raccolta dati e garantendo un'ottima copertura a livello nazionale, con la quasi totalità delle regioni rappresentate.

I numeri del RISM

100.726

Casi registrati

23

Assistenti di Ricerca
Dedicati

209

Centri Clinici SM
Partecipanti



Figura 15: i numeri del RISM. Dati aggiornati al 31 luglio 2026

6.2 Gli Assistenti di Ricerca

La qualità del dato è garantita anche dalla rete degli Assistenti di Ricerca (AR), figure professionali, formate *ad hoc*, che operano direttamente nei Centri clinici.

Attualmente sono attivi **23 assistenti di ricerca** in 15 regioni italiane (per una copertura totale di circa 130 Centri). Gli AR sono assegnati a uno o più Centri in base al loro contributo al progetto in termini di numero di pazienti registrati e distribuzione geografica. Le attività degli AR comprendono: supportare la fase di avvio e l'attuazione puntuale del progetto presso i Centri, e garantire una raccolta e gestione standardizzate dei dati.

7. Qualità e Monitoraggio: dati su cui contare

7.1 Descrizione dei controlli: come garantire che i dati siano completi e accurati sulla RISM-App

La STOC, in collaborazione con il Comitato Scientifico e la rete dei Centri e degli AR, ha nel tempo sviluppato e condiviso sistemi e procedure per il monitoraggio dei dati. All'interno della RISM-App sono stati sviluppati sistemi che in fase di inserimento dei dati identificano le incongruenze e le segnalano all'utente; ciononostante, possono verificarsi delle incongruenze nei dati inseriti (soprattutto nella coorte storica del database).

Pertanto, periodicamente la STOC effettua dei controlli mirati relativi alla congruenza, completezza, accuratezza e consistenza dei dati e raggiunge i Centri e gli AR con precise richieste di controllo e verifica.

7.2 Indicatori di Performance: guardare ai risultati per migliorarsi costantemente

Per garantire un'elevata qualità delle informazioni raccolte i dati vengono monitorati centralmente. Sono stati implementati diversi strumenti di controllo al fine di aumentare la qualità e la generalizzabilità dei dati raccolti. Periodicamente, i Centri vengono raggiunti con richieste di controllo, aggiornamento e integrazione di dati mancanti o sulle incongruenze tra le variabili inserite. I controlli di qualità riguardano:

- **date:** presenza/assenza, completezza, anomalie e coerenza tra tutti i dati raccolti nel dataset
- **completezza:** valutazione complessiva del livello di completezza delle variabili incluse
- **accuratezza:** proporzione di variabili con valore corrispondente al loro range
- **consistenza:** congruenza con altre variabili.

Ogni 2 mesi gli assistenti di ricerca ricevono un aggiornamento sull'andamento dei Centri che hanno in carico e lo condividono con il responsabile del Centro, che viene a sua volta informato mensilmente sull'andamento e le novità inerenti il progetto (vedi paragrafo 6.2).

Il sistema di monitoraggio del RISM si basa sulla valutazione dell'aderenza al protocollo, misurata attraverso **7 indicatori di performance** e rappresentata graficamente mediante grafici a radar. Ogni 6 mesi, ogni Centro partecipante riceve un report in cui i propri dati e indicatori di performance vengono confrontati con l'intero campione: in questo modo ogni Centro può valutare le prestazioni più critiche e il proprio andamento nel tempo.

Per ogni indicatore viene assegnato un punteggio di 5 per la performance più alta, mentre i punteggi da 4 a 1 vengono assegnati per performance progressivamente inferiori. Insieme agli indicatori di aderenza al protocollo, ogni Centro riceve dal 2024 anche una serie di indicatori epidemiologici relativi alla propria casistica, che comprendono il rapporto femmine/maschi, la percentuale di pazienti trattati e non trattati con DMD, l'età media di esordio della malattia insieme alle tempistiche medie di diagnosi e inizio del trattamento farmacologico, e infine la distribuzione in percentuale del primo e ultimo DMD suddivisi per via di somministrazione (orale, infusione e iniezione).

Anche per gli indicatori epidemiologici è previsto il confronto con la situazione generale del Registro.



Figura 16: gli indicatori di qualità nel RISM

Di seguito i 7 indicatori di performance:

1. **pazienti attivi**: almeno una visita negli ultimi 2 anni.
2. **visita ogni 6 mesi**: almeno una visita ogni 6 mesi.
3. **1° visita entro 1 anno**: prima visita entro 12 mesi dall'esordio dei sintomi.
4. **EDSS 6 mesi**: almeno una valutazione della disabilità ogni 6 mesi.
5. **EDSS 12 mesi**: almeno una valutazione EDSS ogni 12 mesi.
6. **MRI 12 mesi**: almeno una risonanza magnetica cerebrale/spinale ogni 12 mesi.
7. **MRI entro 1 anno dall'esordio**: almeno una RMN entro 12 mesi dall'esordio.

I report semestrali di confronto permettono ai Centri di comparare la propria performance con la media generale, stimolando una standardizzazione delle procedure cliniche e diagnostiche su tutto il territorio.

7.3 Il dialogo con i Centri: un filo diretto

Il contatto con i Centri è continuo: oltre a periodiche riunioni, il responsabile e le altre persone coinvolte nel progetto ricevono ciclicamente informazioni e aggiornamenti.

- Ogni mese i Centri ricevono una mail con notizie e avanzamenti, tra cui dettagli per la raccolta dati, nuove funzionalità implementate e informazioni varie.
- Ogni due mesi, in occasione del periodico export dei dati, gli AR ricevono un aggiornamento sull'andamento della raccolta dati generale e per i centri a loro assegnati (nuovi casi e aggiornamenti). La comunicazione è strutturata per essere condivisa con lo staff del centro per valutare tutte le possibili azioni migliorative.
- Ogni sei mesi il Centro riceve un documento dettagliato con gli indicatori di performance ed epidemiologici aggiornati. Mostrando sia l'aggiornamento del centro sia quello generale, il documento rappresenta il materiale di riferimento necessario a valutare e migliorare le proprie performance. Periodicamente questi indicatori sono oggetto anche di webinar con i Centri.
- In due momenti dell'anno si svolgono degli incontri per la condivisione di dati e aggiornamenti. Il primo a maggio, in occasione del Congresso annuale FISM a Roma. In questa occasione è sempre previsto un momento dedicato al Registro, nel quale dopo una riunione di aggiornamento ha luogo una serie di presentazioni orali relative alle analisi concluse insieme a una sessione poster per le analisi ancora in corso. Il secondo con la rete dei Centri, in occasione del convegno Nazionale della Società Italiana di Neurologia (SIN), prevede un incontro di aggiornamento sulle attività e le prospettive del RISM.

8. Progetti di ricerca

8.1 Aree di ricerca prioritarie

Il Registro è la base per studi di avanguardia in epidemiologia, prognosi e terapia e sanità pubblica. Le principali aree prioritarie dei progetti di ricerca sono:

- Epidemiologia descrittiva (prevalenza, incidenza e mortalità).
- Epidemiologia analitica (fattori di rischio, comorbidità e fattori prognostici).
- Decorsi SM e patologie correlate (benigno, RIS, CIS, forma progressiva, esordio pediatrico, esordio tardivo, forma aggressiva, NMOSD e MOGAD).
- Terapia (fattori prognostici e modelli predittivi di risposta al trattamento, aderenza al trattamento, efficacia del trattamento a breve e lungo termine, sicurezza, efficacia comparativa/sicurezza tra trattamenti, algoritmi di trattamento e switch).

8.2 Proposte di progetti da parte dei partecipanti

I clinici e ricercatori che fanno parte della rete dei Centri aderenti al RISM, possono sottoporre proposte di sotto-analisi al Comitato Scientifico. Dopo valutazione formale e di fattibilità tecnica, il CS discute e decide sull'approvazione o meno del protocollo sottomesso.

L'accesso ai dati è regolato da uno specifico 'Data use agreement'.

8.3 L'accesso ai dati

I dati rimangono proprietà del singolo Centro partecipante, che ha accesso a tutte le informazioni. I dati dei singoli pazienti non sono quindi pubblici né consultabili da altri soggetti, ma possono essere condivisi dopo autorizzazione del Comitato Scientifico per le finalità di ricerca in una modalità che impedisca l'identificazione dei pazienti stessi (dati aggregati).

8.4 Analisi specifiche dei dati: mappa per area tematica

- **86 protocolli analisi approvati** (56 completati e 30 in corso).
- **Oltre 60 articoli pubblicati** su riviste internazionali peer-reviewed.

<https://registroitalianosm.it/index.php?page=pubblicazioni>



Guidare la Ricerca Clinica: la resa scientifica

86

**Protocolli di
Analisi Approvati**

>60

**Pubblicazioni
Rilevanti**

56

Studi Completati

30

Studi in Corso

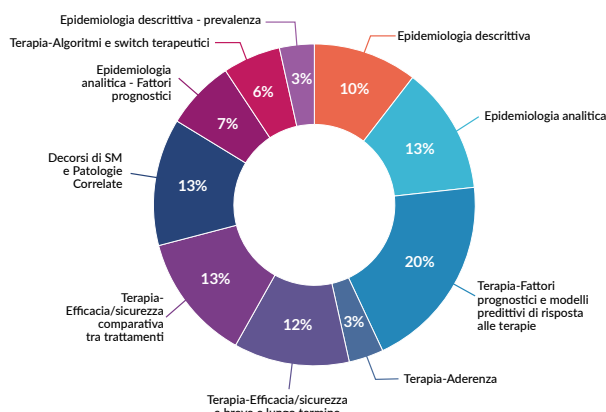


Figura 17: i numeri relativi alle analisi condotte con dati del RISM

9. Il RISM: dalla teoria alla pratica

9.1 Il caso studio della Regione Sicilia

Nel 2025 è stata sviluppata in Regione Sicilia una piattaforma digitale innovativa per la semplificazione della prescrizione dei farmaci così da rendere subito disponibili i dati clinici per la presa in carico personalizzata e per la ricerca clinica. Il progetto è nato all'interno dell'Osservatorio Regionale Sclerosi Multipla di cui fa parte anche AISM con la sua Fondazione, in sinergia con l'Assessorato regionale alla Salute e la rete dei Centri neurologici autorizzati alla prescrizione. Avviato nei primi mesi del 2025 con tavoli tecnici e definizione degli strumenti informatici, è ora nella sua fase attuativa. L'utilizzo a regime e il monitoraggio dei risultati sono stati condotti fino a dicembre 2025, mentre le attività di monitoraggio e manutenzione finale si sono protratte fino a maggio 2026. Il nuovo strumento è nato per semplificare e automatizzare il flusso di dati clinici, permettendo a neurologi, farmacisti ospedalieri e operatori regionali di scambiare informazioni in tempo reale attraverso un'interfaccia informatizzata. Un ponte digitale che evita duplicazioni, rende più efficiente la prescrizione e il monitoraggio dei farmaci ad alta efficacia, e migliora la continuità di cura tra territorio e ricerca clinica.

9.2 Il Tavolo PDTA e l'integrazione nelle politiche sanitarie

Le persone con SM e patologie correlate, come la NMOSD, hanno bisogni complessi, variabili e destinati a cambiare nel tempo. Per rispondere in modo adeguato, la presa in carico deve superare la frammentazione dei servizi e integrare Centri SM, ospedale, territorio, Medici di Medicina Generale, servizi sociali, sociosanitari e riabilitativi in un percorso unitario e continuativo. I PDTA rappresentano uno strumento fondamentale per rendere questa integrazione più chiara, omogenea ed esigibile. Definiscono ruoli, responsabilità e modalità operative, aiutando le persone a orientarsi nel sistema e gli operatori a lavorare in modo coordinato. Tuttavia, perché producano un cambiamento reale, devono essere tradotti nei territori e nelle aziende sanitarie, con procedure condivise, risorse adeguate e strumenti di monitoraggio. In questo quadro, il Tavolo PDTA assume un ruolo strategico: favorisce il confronto tra istituzioni, clinici, servizi territoriali, associazioni e persone con SM e patologie correlate, contribuendo a costruire percorsi più coerenti con i bisogni reali e più integrati nelle politiche sanitarie.

Il RISM può offrire un contributo decisivo in questo processo. I dati del RISM permettono di conoscere meglio la popolazione con SM e patologie correlate, stratificarla per caratteristiche cliniche, livelli di disabilità, trattamenti e bisogni assistenziali, supportando una programmazione sanitaria più fondata su evidenze e meno dipendente dalla sola organizzazione dei servizi. L'importanza del Registro è richiamata anche nel documento di AGENAS - Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari

Regionali – “PDTA per la Sclerosi Multipla. Indicazioni per la creazione delle reti di assistenza”, che sottolineano il valore del confronto con i Centri SM e con i registri di patologia per una corretta stratificazione dei livelli di disabilità e per il riconoscimento dei bisogni della popolazione. In questo contesto, il RISM viene indicato come uno strumento essenziale per il monitoraggio della malattia e per la costruzione di reti di assistenza più appropriate. Integrare il RISM nel lavoro sui PDTA significa rendere i percorsi più misurabili, confrontabili e orientati alla persona. Significa individuare bisogni non coperti, differenze territoriali e interruzioni nella presa in carico, offrendo alle istituzioni informazioni utili per programmare servizi più equi, tempestivi e appropriati.

Il Tavolo PDTA, il Registro e le politiche sanitarie devono quindi agire come parti di uno stesso sistema: il Tavolo definisce e aggiorna i percorsi, il Registro produce conoscenza sui bisogni e sulle traiettorie delle persone, le Istituzioni usano queste evidenze per migliorare l'organizzazione dei servizi e garantire una presa in carico realmente centrata sulla persona.

9.3 Hard to Reach, raggiungere l'irraggiungibile per una sanità equa

Il progetto Hard to Reach nasce per individuare e comprendere una parte della popolazione con SM che rischia di restare ai margini dei percorsi di cura: persone che hanno perso il contatto con il Centro SM, oppure che, pur essendo formalmente seguite, non ricevono una presa in carico coordinata, multidisciplinare e realmente integrata con i servizi territoriali.

Attraverso circa 10.000 interviste e il coinvolgimento della rete AISM, dei Medici di Medicina Generale e dei Punti Unici di Accesso, il progetto ha permesso di stimare in circa 14.200 persone, pari al 10,2% delle persone con SM in Italia, la popolazione “difficile da raggiungere”. Si tratta di una componente spesso poco visibile nei flussi informativi e nella programmazione sanitaria, ma portatrice di bisogni complessi, clinici, assistenziali e sociali. L'obiettivo strategico è fare in modo che anche i dati di queste persone, se non ancora presenti, possano confluire nel Registro. Questo consentirebbe al RISM di rappresentare non solo le persone già inserite nei percorsi strutturati di cura, ma anche quelle che vivono condizioni di maggiore fragilità, isolamento assistenziale o discontinuità nella presa in carico. Integrare i dati Hard to Reach nel Registro significa quindi rendere visibili bisogni oggi ancora poco intercettati, migliorare la capacità di lettura del fenomeno, rafforzare la programmazione dei servizi e contribuire alla costruzione di una sanità più equa, capace di raggiungere anche chi è più distante dal sistema. L'inserimento di questi dati nel RISM può contribuire a colmare una lacuna storica: quella relativa alle persone con maggiore vulnerabilità clinica, assistenziale o sociale. Durante le interviste del progetto Hard to Reach è stata infatti prevista la possibilità di raccogliere il consenso affinché i dati anagrafici e sanitari delle persone interessate potessero essere comunicati al Centro clinico di riferimento, con l'obiettivo di favorire la partecipazione al Registro e, ove necessario, ricostruire un collegamento con la rete specialistica. Questo passaggio è particolarmente rilevante perché consente di trasformare una rilevazione progettuale in un'opportunità stabile di conoscenza, monitoraggio e miglioramento dei percorsi. Le informazioni raccolte possono includere dati socio-demografici e clinici principali, elementi retrospettivi e aggiornamenti periodici, contribuendo a costruire una base informativa più ampia, inclusiva e rappresentativa della realtà della SM in Italia. Per le istituzioni e per la programmazione sanitaria, questi dati rappresentano un patrimonio essenziale: permettono di stimare meglio i bisogni non intercettati, misurare le difficoltà di accesso, individuare le fragilità della rete territoriale e orientare interventi più efficaci. Per i Centri SM, possono favorire il recupero di situazioni perse o frammentate. Per AISM e FISM, rafforzano la capacità di advocacy e di promozione dei diritti. Per le persone con SM, rappresentano una possibilità concreta di tornare visibili, ascoltate e considerate nei percorsi di cura.

10 Il RISM e la ricerca scientifica internazionale

10.1 Collaborazioni internazionali

Il RISM è parte del **Big MS Data (BMDS) Network**, che unisce i registri di Francia, Italia, Svezia, Danimarca, Repubblica Ceca, Germania e il database MSBase con sede in Australia. Dal **gennaio 2025**, il RISM ha assunto il **coordinamento internazionale** di questa prestigiosa rete precedentemente presieduta dal gruppo di ricerca svedese.

L'iniziativa internazionale di condivisione dei dati BMSD network è nata nel 2014 con l'obiettivo di creare una rete di collaborazione tra registri nazionali e database internazionali che, grazie alla condivisione di una grande quantità di dati, permettesse una maggiore potenza statistica utile per la conduzione di studi sulla SM e patologie correlate. Nel loro insieme, i dati aggregati provenienti da questi registri costituiscono un dataset combinato di oltre 400.000 pazienti. Ogni anno il BMSD network organizza un evento annuale che riunisce i membri della rete per condividere lo stato di avanzamento della collaborazione scientifica e presentare approcci statistici innovativi nella gestione dei dati real world. Nel settembre 2025 si è tenuto a Matera, mentre nel 2026 è stato ospitato dalla FISM, nella sua sede nazionale a Genova.

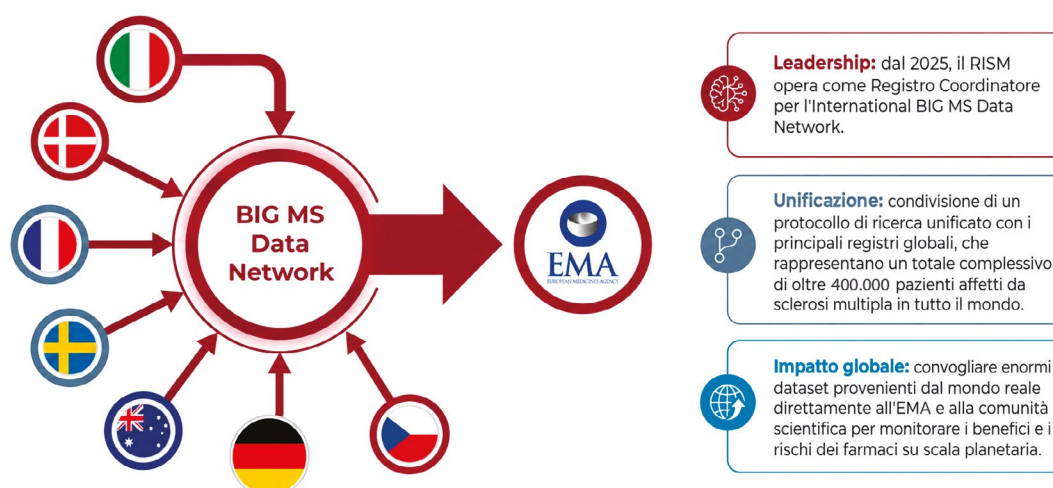


Figura 18: il network internazionale dei registri Big MS Data Network

10.2 Gli studi di sicurezza nell'ambito regolatorio europeo

L'EMA riconosce il RISM come fonte di Real World Evidence di alta qualità per gli studi PASS. I dati real world rappresentano una fonte importante di informazione perché, in virtù della raccolta a lungo termine, consentono di valutare la storia del trattamento del paziente durante il decorso della malattia per periodi più lunghi rispetto a quelli necessari per gli studi clinici interventistici (trial clinici), e in condizioni di "vita reale".

L'uso dei registri può infatti fornire una migliore comprensione degli effetti di fattori che sono solitamente esclusi nel contesto dei trial clinici (quali per esempio le comorbidità, o le politerapie) ma che hanno un effetto sull'efficacia e sulla sicurezza dei trattamenti specifici per la SM e le patologie correlate. L'iniziativa internazionale di condivisione dei dati "Big MS Data Group network" è stata riconosciuta dall'EMA come un'iniziativa di alta qualità in grado di fornire dati per gli studi PASS. Attualmente sono in corso quattro studi PASS internazionali basati sui dati raccolti da Registri per la SM, tra i quali il RISM.

1. Sorveglianza a lungo termine (studio MANUSCRIPT) di pazienti con SM trattati con Ocrelizumab (ROCHE)
2. Sorveglianza a lungo termine (studio CLARION) in pazienti con SM recidivante altamente attiva trattati con Cladribina orale (MERCK)
3. Studio retrospettivo di sicurezza a lungo termine sul farmaco Ofatumumab che utilizza dati reali provenienti da registri di SM esistenti e da database di diversi paesi (NOVARTIS)
4. Studio osservazionale real world sui pattern di trattamento e sugli esiti clinici nei pazienti con disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) trattati con Inebilizumab in Europa (AMGEN).

La sicurezza non si ferma mai: gli studi PASS



Figura 19: il RISM e gli studi PASS

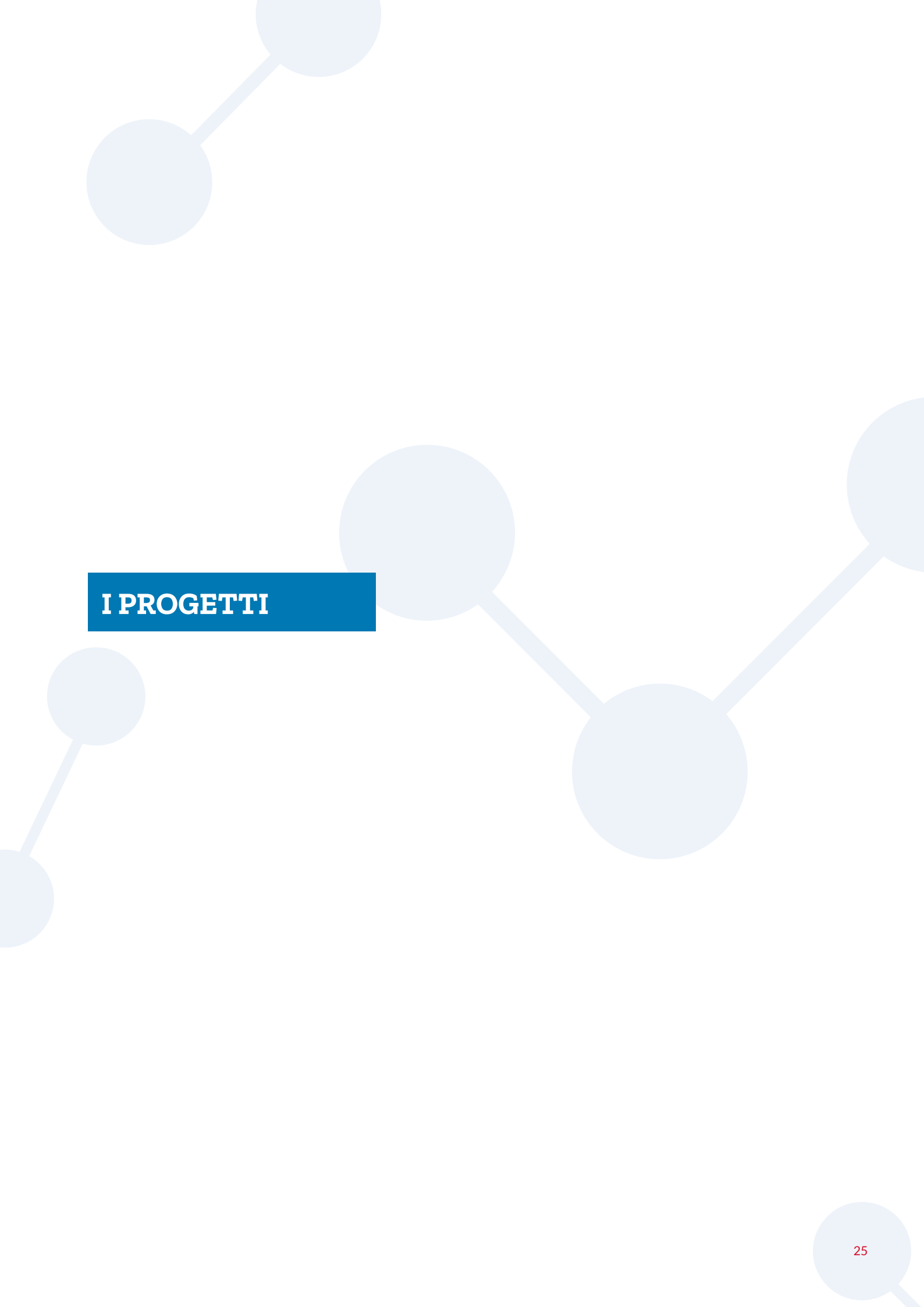
10.3 La partecipazione del RISM nei Congressi Internazionali

A livello internazionale RISM è sempre presente aECTRIMS (Comitato Europeo per il Trattamento e la Ricerca sulla Sclerosi Multipla), il più grande congresso a livello europeo a tema sclerosi multipla. Ogni anno la STOC partecipa con uno stand in cui vengono esposti gli aggiornamenti e le novità del Registro, sotto-analisi di specifiche popolazioni, nonché informazioni di interesse a livello internazionale – come la collaborazione all'interno del BMSD Network. Dal 2025, in concomitanza con il coordinamento del BMSD Network, il RISM organizza e presidia anche lo stand di rappresentanza di tutti i registri europei, divulgando informazioni su questo importante gruppo di lavoro internazionale.

Glossario Tecnico

- **AQP4 (Acquaporina-4):** proteina presente sulla superficie di specifiche cellule di supporto del sistema nervoso centrale (gli astrociti), con la funzione principale di regolare il corretto flusso e l'equilibrio dei liquidi nel cervello e nel midollo spinale. Nel contesto dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), il sistema immunitario produce erroneamente anticorpi diretti contro questa proteina, innescando una risposta infiammatoria che danneggia le strutture nervose, con particolare interessamento dei nervi ottici e del midollo spinale.
- **CIS (Clinically Isolated Syndrome – Sindrome clinicamente isolata):** primo episodio clinico neurologico acuto o subacuto, causato da un evento di infiammazione e demielinizzazione a carico del sistema nervoso centrale (SNC). Pur rappresentando spesso la manifestazione d'esordio della sclerosi multipla, non soddisfa ancora pienamente i criteri diagnostici formali di disseminazione nello spazio e nel tempo.
- **DMD (Disease-Modifying Drugs – Farmaci modificanti la malattia):** categoria di terapie farmacologiche mirate a intervenire direttamente sui meccanismi immunologici alla base di patologie croniche del sistema nervoso centrale (come la sclerosi multipla).
- **DS (Deviazione Standard):** parametro della statistica descrittiva che quantifica il grado di dispersione o variabilità dei singoli valori osservati attorno al valore medio di una distribuzione. In ambito clinico-epidemiologico, indica quanto i dati del campione (ad es. età all'esordio o alla diagnosi) siano omogenei o eterogenei rispetto alla media.
- **EDSS:** scala per la valutazione del grado di disabilità neurologica.
- **MOGAD (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease – Malattia associata agli anticorpi anti-glicoproteina mielinica oligodendrocitaria):** condizione infiammatoria del sistema nervoso centrale distinta dalla SM e dalla NMOSD, che richiede monitoraggio specifico per ottimizzare la gestione clinica.

- **MRI (Magnetic Resonance Imaging – Risonanza Magnetica, RM):** tecnica di neuroimaging avanzata e non invasiva che sfrutta campi magnetici e impulsi di radiofrequenza per generare immagini dettagliate e ad alta risoluzione del sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale).
- **NMOSD (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder – Disturbi dello spettro della neuromielite ottica):** patologie demielinizzanti rare, un tempo confuse con la SM, caratterizzate da attacchi ai nervi ottici e al midollo spinale.
- **PASS (Post Authorization Safety Study – Studio di sicurezza post-autorizzativo):** studio clinico o epidemiologico condotto successivamente all'immissione in commercio di un farmaco (ad esempio un DMD), mirato a identificare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza, a confermare il profilo di tollerabilità del medicinale nel lungo termine o a misurare l'efficacia delle misure di gestione del rischio.
- **PP (Primary Progressive – Primariamente progressiva):** forma di sclerosi multipla caratterizzata da un accumulo graduale e continuo di disabilità neurologica fin dall'esordio, in assenza di chiare ricadute (riacutizzazioni) o fasi distinte di remissione clinica.
- **PR (Progressive Relapsing – Progressiva con recidive):** fenotipo clinico storico di sclerosi multipla caratterizzato da una progressione costante della disabilità fin dall'esordio, su cui si innestano episodi acuti di riacutizzazione (recidive) seguiti o meno da recupero parziale.
- **Pseudonimizzazione:** tecnica di tutela della privacy che sostituisce gli identificativi personali con codici univoci.
- **RIS (Radiologically Isolated Syndrome – Sindrome radiologicamente isolata):** condizione caratterizzata dal riscontro incidentale, mediante risonanza magnetica (RM) dell'encefalo o del midollo spinale eseguita per motivi non correlati a sintomi demielinizzanti (ad es. cefalea, traumi cranici o screening), di anomalie tissutali suggestive di sclerosi multipla.
- **RR (Relapsing-Remitting – Recidivante-remittente):** la forma più comune all'esordio della sclerosi multipla, contraddistinta da attacchi neurologici acuti e ben definiti (recidive o relapse) seguiti da periodi di recupero completo o parziale (remissione), durante i quali la disabilità clinica rimane generalmente stabile.
- **RWD (Real-World Data):** dati raccolti durante la normale pratica clinica quotidiana.
- **SM (Sclerosi Multipla):** malattia autoimmune cronica del sistema nervoso centrale. Colpisce prevalentemente i giovani adulti (20-40 anni), con una maggiore incidenza nel sesso femminile.
- **SP (Secondary Progressive – Secondariamente progressiva):** fase evolutiva successiva a un decorso iniziale recidivante-remittente (RR), contraddistinta da un peggioramento graduale, continuo e irreversibile della disabilità neurologica nel tempo, indipendentemente dalla presenza o meno di ulteriori ricadute cliniche sovrapposte.



I PROGETTI



AREA TEMATICA

DECORSI



Impatto della revisione del 2017 dei criteri di McDonald sul tempo alla diagnosi e sulla disabilità a lungo termine nei pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva

Pietro Iaffaldano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) è caratterizzata da un graduale aumento della disabilità fin dall'esordio e presenta difficoltà diagnostiche specifiche. Negli ultimi due decenni, i criteri di McDonald e le loro successive revisioni hanno favorito una diagnosi più precoce della sclerosi multipla; tuttavia, il loro impatto sui tempi diagnostici e sull'evoluzione della disabilità nella SMPP è ancora poco studiato.

Il progetto ha valutato l'associazione tra le diverse revisioni dei criteri, il tempo necessario alla diagnosi e il rischio di progressione della disabilità, utilizzando dati della pratica clinica raccolti nel Registro Italiano della Sclerosi Multipla e Patologie Correlate (RISM).

Risultati Sono stati analizzati 4.094 pazienti con SMPP, suddivisi in cinque epoche diagnostiche: 1980–2001, 2002–2005, 2006–2010, 2011–2017 e dal 2018 in poi. L'età media all'esordio è aumentata progressivamente, mentre il tempo medio tra comparsa dei sintomi e diagnosi nell'intera coorte è stato di 4,51 anni.

Le analisi non aggiustate non hanno evidenziato differenze significative tra le epoche. Tuttavia, i modelli multivariati, che considerano contemporaneamente più fattori, hanno rilevato una riduzione significativa e progressiva del ritardo diagnostico nei periodi più recenti. In particolare, la revisione dei criteri del 2017 è risultata associata a una diagnosi anticipata mediamente di circa 44 mesi rispetto all'epoca precedente all'introduzione dei criteri di McDonald.

Durante il follow-up, il 49,7% dei pazienti ha presentato una progressione della disabilità confermata (CDA) e il 48,9% una progressione indipendente dalle ricadute (PIRA); gli eventi associati a ricaduta (RAW) sono stati rari. Limitando l'osservazione a cinque anni, la progressione è risultata meno frequente nelle epoche diagnostiche più recenti, soprattutto dal 2018.

Conclusioni Questi risultati indicano che l'evoluzione dei criteri diagnostici, in particolare la revisione del 2017, ha favorito il riconoscimento precoce della SMPP. La minore frequenza di progressione osservata nei periodi più recenti suggerisce un possibile beneficio della diagnosi tempestiva sugli esiti di disabilità, senza dimostrare un rapporto causale diretto.



Efficacia comparativa della terapia con ciclofosfamide ev versus assenza di trattamento o siponimod nel ritardare la progressione di disabilità nella Sclerosi Multipla Secondariamente Progressiva

Luca Massacesi

Centro di Riferimento Regionale per il Trattamento della Sclerosi Multipla, SOD Neurologia II, AOU Careggi, Firenze, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Nella sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP), i trattamenti modificanti la malattia hanno un'efficacia limitata sulla progressione della disabilità. Un possibile bersaglio terapeutico è rappresentato dalle lesioni cronicamente attive, dette "smoldering", associate a un'inflammation persistente nel sistema nervoso centrale.

La ciclofosfamide (CY), grazie alla sua azione immunosoppressiva sui linfociti e alla capacità di raggiungere il sistema nervoso centrale, potrebbe contrastare sia l'attività infiammatoria sia i processi legati alla progressione. Lo studio ha confrontato retrospettivamente efficacia e sicurezza della CY con quelle del siponimod (SIP), utilizzando dati della pratica clinica.

Sono stati inclusi pazienti trattati con CY presso l'AOU Careggi di Firenze e pazienti trattati con SIP selezionati dal Registro Italiano della Sclerosi Multipla. Per ridurre gli squilibri tra i gruppi, è stata applicata una ponderazione basata sulla probabilità di ricevere ciascun trattamento, bilanciando le caratteristiche cliniche e demografiche iniziali.

Risultati L'analisi preliminare ha incluso 123 pazienti trattati con CY e 81 con SIP, osservati fino a 36 mesi. Gli esiti valutati comprendevano peggioramento e progressione della disabilità, assenza di attività di malattia (NEDA-2), tempo alla prima ricaduta e sicurezza.

A 36 mesi, la quota di pazienti senza peggioramento della disabilità (WFS) era del 75% con CY e del 60% con SIP, con significatività statistica per la non inferiorità della CY ($p < 0,05$). La quota di pazienti con NEDA-2 era del 65% contro il 37%, con differenze significative dal quinto mese. Il tempo alla prima ricaduta era maggiore con CY, con significatività dal trentesimo mese. Non sono emerse differenze di tollerabilità o sicurezza durante l'osservazione.

Conclusioni I risultati preliminari indicano un vantaggio della CY rispetto al SIP per il NEDA-2 e una non inferiorità nel prevenire il peggioramento della disabilità. Queste evidenze richiedono conferma attraverso l'analisi a 60 mesi, ancora in corso, e vanno interpretate considerando la natura osservazionale e retrospettiva dello studio.



Sviluppo del Therapeutic Escalation Score per predire l'escalation precoce nella sclerosi multipla pediatrica - TARgeting Treatment Optimization in Pediatric Onset Multiple Sclerosis (TARTOPOMS).

David Laplaud

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'avvio precoce di terapie ad alta efficacia (HET) è associato a un migliore controllo della malattia nella sclerosi multipla a esordio pediatrico (POMS). Tuttavia, un sottogruppo di pazienti pediatrici rimane clinicamente stabile con terapie a bassa o moderata efficacia (MET), evidenziando la necessità di strumenti di supporto alle decisioni terapeutiche. Lo studio ha avuto come obiettivo lo sviluppo di un indice prognostico, denominato *Therapeutic Escalation Score* (TES), per identificare i bambini a basso rischio di escalation precoce dopo l'inizio di una MET.

Risultati L'indagine ha valutato pazienti pediatrici treatment-naïve che hanno avviato una MET tra il 2010 e il 2024, estratti dal registro francese della SM (OFSEP; n = 455) e dal registro italiano della SM (RISM; n = 573). Il TES è stato elaborato mediante modelli di Cox integrando parametri clinici e di risonanza magnetica (RM) basali: età, anno di inizio terapia, punteggio EDSS, ricadute nell'anno precedente, sede delle lesioni cerebrali e lesioni T2 nel midollo spinale. Una soglia di TES pari a 1,34 ha stratificato efficacemente i soggetti per rischio di escalation a un anno. Nella coorte OFSEP, i pazienti a basso rischio hanno mostrato una probabilità di escalation a 1 anno del 3,6% (valore predittivo negativo: 97,0%), con prestazioni discriminative confermate nella coorte di validazione esterna RISM (area sotto la curva, AUC: 72,8%–73,8%).

Conclusioni Il TES si propone come un valido strumento prognostico basato su parametri clinici e di RM raccolti routinariamente, capace di identificare con accuratezza i bambini con POMS che difficilmente necessiteranno di una rapida escalation terapeutica dopo l'avvio di una MET.

Pubblicazione scientifica Benallegue N, Rollot F, Iaffaldano P, Lucisano G, Simone M, Lugaesi A, Casey R, Cocco E, Vukusic S, De Luca G, Mathey G, Patti F, Maillart E, Amato MP, Michel L, Fantozzi R, Ciron J, De Robertis F, De Sèze J, Coniglio MG, Ruet A, Filippi M, Labauge P, Crisafulli SG, Zephir H, Ferraro D, Papeix C, Lebrun-Frenay C, Trojano M, Laplaud DA. A predictive tool for early treatment escalation after initiation of moderate-efficacy therapy in pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2026 Jun 1:13524585261446829. [doi: 10.1177/13524585261446829](https://doi.org/10.1177/13524585261446829).





Caratterizzazione della sclerosi multipla progressiva secondaria non attiva: sfide diagnostiche e valutazione dei fenomeni di progressione indipendente dall'attività di ricaduta

Pietro Iaffaldano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) è una fase della malattia caratterizzata soprattutto da un aumento della disabilità indipendente dalle ricadute. Riconoscere il passaggio alla fase progressiva rimane complesso, poiché infiammazione e neurodegenerazione si sovrappongono lungo il decorso della patologia.

Il progetto ha caratterizzato i pazienti con SMSP senza ricadute utilizzando dati della pratica clinica del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate (RISM). Sono state confrontate la definizione basata sul giudizio del neurologo e una definizione algoritmica adattata dai criteri dello studio HERCULES, dedicato alla valutazione di tolebrutinib. Sono stati inoltre analizzati il ruolo della progressione indipendente dalle ricadute (PIRA) nell'accumulo di disabilità e i tempi di identificazione della fase progressiva.

Risultati La coorte comprendeva 20.306 pazienti con sclerosi multipla a esordio recidivante, provenienti da 125 centri italiani. La definizione clinica ha identificato 866 pazienti con SMSP (4,26%), mentre quella algoritmica ne ha individuati 1.603 (7,89%).

I pazienti identificati mediante i criteri HERCULES presentavano un'età più avanzata al momento della transizione e una minore frequenza di ricadute successive rispetto a quelli classificati sulla base del giudizio clinico.

La grande maggioranza degli eventi di accumulo della disabilità era riconducibile alla PIRA, osservata in circa l'88% dei pazienti con SMSP secondo le definizioni considerate. Il tempo mediano al primo evento PIRA risultava più breve nel gruppo identificato mediante l'algoritmo.

Rispetto alla definizione clinica, i criteri adattati da HERCULES hanno mostrato un'elevata specificità (93,4%) e una bassa sensibilità (37,6%), con una buona accuratezza complessiva. Sono state inoltre analizzate le differenze tra i centri del Nord, Centro e Sud Italia.

Conclusioni Lo studio evidenzia un sottogruppo di pazienti con SMSP senza ricadute, caratterizzato da ridotta attività infiammatoria clinica e predominanza della PIRA. I risultati sostengono il ruolo centrale della progressione indipendente dalle ricadute nell'accumulo di disabilità e suggeriscono l'utilità di criteri algoritmici standardizzati per identificare questi pazienti nei registri e negli studi epidemiologici, pur considerando la loro limitata sensibilità rispetto al giudizio clinico.

Pubblicazione scientifica Guerra T, Lucisano G, Rocca MA, Cocco E, Patti F, De Luca G, Portaccio E, Foschi M, Ferraro D, Pozzilli C, Romano S, Annovazzi P, Brescia Morra V, Tortorella C, Fantozzi R, Perini P, Coniglio MG, Salemi G, Inglese M, Maniscalco GT, Torri Clerici VLAM, Lugesesi A, Lus G, Colombo E, Granella F, Cavalla P, Di Sapio A, Conte A, Cerqua R, Totaro R, Caputo F, Paolicelli D, Farina A, Mondino MM, Todaro DS, Olivieri N, Amato MP, Filippi M, Trojano M, Iaffaldano P; Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register (RISM). HerMeS: a registry-based evaluation of the HERCULES criteria for identifying nonrelapsing SPMS. J Neurol. 2026 Mar 9;273(3):193. doi: [10.1007/s00415-026-13716-1](https://doi.org/10.1007/s00415-026-13716-1).





Studio retrospettivo sulle caratteristiche cliniche e radiologiche dei pazienti ad esordio tardivo di Sclerosi Multipla

Francesco Patti

Centro Sclerosi Multipla, AOL Policlinico Vittorio Emanuele, Università di Catania, Catania, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Sebbene la sclerosi multipla sia considerata una malattia ad esordio giovanile, la diagnosi in età avanzata è in costante aumento nella pratica clinica. Questo studio retrospettivo basato sui dati del Registro Italiano SM si è proposto di valutare la frequenza della SM a esordio tardivo (LOMS, >40 anni), molto tardivo (VLOMS, >50 anni) e molto molto tardivo (VVLOMS, >60 anni), confrontandone le caratteristiche cliniche, neuroradiologiche, le comorbidità e la risposta ai trattamenti rispetto ai pazienti con esordio giovanile (YOMS).

Risultati Su una coorte di 5.872 pazienti (2005–2018), l'esordio dopo i 50 anni si è verificato nel 17,5% dei casi (VLOMS 14,3%, VVLOMS 3,2%). A differenza dei gruppi giovanili a netta prevalenza femminile, nei gruppi ad esordio tardivo è stata osservata una maggiore frequenza di pazienti di sesso maschile. L'esordio in età avanzata è risultato associato a una più elevata prevalenza di forme primariamente progressive, a un accumulo di disabilità più rapido (punteggi EDSS basali e di follow-up significativamente più alti) e a una differente risposta ai farmaci modificanti la malattia, influenzata anche dalla frequente presenza di comorbidità cardiovascolari, neoplastiche, osteo-articolari e genito-urinarie.

Conclusioni La SM ad esordio tardivo presenta un profilo fenotipico distinto e un decorso clinico nettamente più aggressivo verso l'accumulo di disabilità. Tali evidenze sottolineano la necessità di sviluppare strategie terapeutiche e schemi di monitoraggio personalizzati per i pazienti anziani.



Fattori prognostici clinico-radiologici nelle patologie dello spettro della Neuromielite Ottica e associate ad anticorpi anti-MOG. Analisi di coorte dal Registro Italiano Sclerosi Multipla ed implementazione di uno specifico dataset

Carla Tortorella

Centro Sclerosi Multipla, AO S. Camillo Forlanini, Roma, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi I disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e le patologie associate ad anticorpi anti-MOG (MOGAD) sono malattie infiammatorie rare del sistema nervoso centrale distinte dalla SM. Per migliorare la conoscenza del loro decorso e identificare fattori prognostici clinico-radiologici, questo studio ha analizzato i dati raccolti nel Registro Italiano SM e ha promosso l'implementazione di un dataset dedicato.

Risultati L'analisi ha incluso 598 pazienti provenienti da 74 centri (297 NMOSD-AQP4+, 158 NMOSD-AQP4- e 143 MOGAD) con un totale di 1.663 ricadute registrate durante il follow-up. I pazienti NMOSD-AQP4+ erano significativamente più anziani e prevalentemente donne (85%), con mielite e neurite ottica come sintomi d'esordio più comuni. Nei pazienti AQP4+ e AQP4-, il trattamento più utilizzato era Rituximab (rispettivamente 60,1% e 63,3%), che ha mostrato una riduzione significativa del tempo alla prima ricaduta rispetto ai farmaci immunosoppressori tradizionali. Nel gruppo MOGAD, caratterizzato da un'età d'esordio inferiore e da una minore disabilità media (EDSS 2.0), la risposta terapeutica è risultata maggiormente eterogenea.

Conclusioni I risultati evidenziano la necessità di una diagnosi differenziale tempestiva tra NMOSD e MOGAD. L'uso di anticorpi monoclonali (in particolare Rituximab) dimostra una netta superiorità nel prevenire le ricadute rispetto ai trattamenti convenzionali. L'implementazione del dataset specifico nel Registro consentirà di ottimizzare la qualità dei dati e la presa in carico dei pazienti.



Progressione silente in una coorte Italiana di pazienti con CIS e SM recidivante - remittente

Maria Pia Amato

Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze, Università degli Studi di Firenze,
Centro SM SODc Riabilitazione Neurologica, AOU Careggi, Firenze, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'accumulo di disabilità nella sclerosi multipla (SM) può verificarsi non solo a causa delle ricadute clinicamente evidenti (relapse-associated worsening, RAW), ma anche attraverso un processo insidioso e indipendente dalle recidive, noto come progressione silente o PIRA (Progression Independent of Relapse Activity). Questo fenomeno è ben documentato nelle forme progressive, ma la sua presenza e il suo impatto nelle fasi precoci, come la sindrome clinicamente isolata (CIS) e la SM recidivante-remittente (SMRR), richiedono ulteriori approfondimenti.

Questo studio multicentrico, osservazionale e retrospettivo ha analizzato il ruolo di RAW e PIRA nell'accumulo di disabilità in pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS) o sclerosi multipla recidivante-remittente precoce, valutati entro un anno dall'esordio e seguiti per almeno cinque anni.

Risultati Sono stati inclusi 5.169 pazienti del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate, con un follow-up medio di 11,5 anni. L'accumulo di disabilità è stato definito come un aumento del punteggio EDSS confermato a sei mesi e classificato secondo la relazione temporale con le ricadute. La PIRA si è verificata in 1.427 pazienti (27,6%), mentre il RAW ha interessato 922 pazienti (17,8%). La PIRA era associata a maggiore età, maggiore durata della malattia e minore numero di ricadute precedenti. Il RAW risultava invece associato a un'età più giovane e a ricadute più frequenti. Entrambi erano associati a un decorso recidivante-remittente e a un punteggio EDSS iniziale più basso. Una maggiore esposizione ai trattamenti modificanti la malattia era associata a un rischio inferiore di entrambi gli eventi.

Durante il follow-up, 840 pazienti (16,3%) hanno soddisfatto la definizione algoritmica di sclerosi multipla secondariamente progressiva: il 41,4% dei pazienti con PIRA e il 27,0% di quelli con RAW. Tra i pazienti con peggioramento della disabilità, la transizione era associata a maggiore età e disabilità iniziale, meno ricadute e una maggiore proporzione di eventi PIRA.

Conclusioni La PIRA contribuisce in misura rilevante all'accumulo di disabilità anche nelle fasi iniziali della sclerosi multipla ed è associata alla successiva evoluzione progressiva. I risultati suggeriscono che infiammazione e neurodegenerazione possano coesistere lungo un continuum di malattia, con l'età come importante determinante delle manifestazioni cliniche.

Pubblicazione scientifica Portaccio E, Bellinva A, Fonderico M, Pastò L, Razzolini L, Totaro R, Spitaleri D, Lugaresi A, Cocco E, Onofri M, Di Palma F, Patti F, Maimone D, Valentino P, Confalonieri P, Protti A, Sola P, Lus G, Maniscalco GT, Brescia Morra V, Salemi G, Granella F, Pesci I, Bergamaschi R, Aguglia U, Vianello M, Simone M, Lepore V, Iaffaldano P, Filippi M, Trojano M, Amato MP. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain*. 2022 Aug 27;145(8):2796-2805. doi: [10.1093/brain/awac111](https://doi.org/10.1093/brain/awac111).





Valutare il decorso clinico della sclerosi multipla a esordio pediatrico in ere differenti di trattamento: stiamo davvero modificando la malattia?

Damiano Baroncini

Neurologia ad Indirizzo Neuroimmunologico, Centro Sclerosi Multipla, ASST della Valle Olona, Ospedale di Gallarate, Varese, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'introduzione dei farmaci modificanti il decorso della malattia (DMT) ha migliorato la prognosi della sclerosi multipla negli adulti. Tuttavia, non era chiaro se un analogo miglioramento si fosse verificato nella SM ad esordio pediatrico (POMS, <18 anni), la cui gestione è limitata da un basso numero di farmaci approvati. Lo scopo di questo studio, condotto sui dati del Registro Italiano SM, è stato valutare se la prognosi a lungo termine dei pazienti POMS sia migliorata nel tempo in relazione all'evoluzione degli standard terapeutici negli ultimi trent'anni.

Risultati Da 82 Centri SM italiani sono stati selezionati 3.198 pazienti POMS con diagnosi formulata prima del 2014 e almeno 3 anni di follow-up, suddivisi in quattro epoche diagnostiche: <1993, 1993-1999, 2000-2006 e 2007-2013. L'età media all'esordio era di 15,2 anni e l'88% dei pazienti ha ricevuto DMT nel corso della vita (il 40% con farmaci ad alta potenza). L'analisi multivariata ha dimostrato che il rischio cumulativo di raggiungere la disabilità persistente si è drasticamente ridotto nelle epoche recenti: rispetto all'era pre-1993, il rischio di raggiungere l'EDSS 4.0 è sceso del 30% nel 1993-1999, del 52% nel 2000-2006 e del 56% nel 2007-2013 (HR 0,44). Analogamente, il rischio di raggiungere l'EDSS 6.0 è crollato del 70% nell'era più recente (HR 0,30). Tale miglioramento si è associato a un uso più frequente, precoce e prolungato di DMT ad alta efficacia.

Conclusioni Lo studio dimostra che la prognosi della SM pediatrica è cambiata radicalmente, con una riduzione del rischio di disabilità del 50-70% nelle epoche recenti. Questo progresso è direttamente riconducibile all'evoluzione dei trattamenti farmacologici e alla maggiore tempestività di intervento clinico.

Pubblicazione scientifica Baroncini D, Simone M, Iaffaldano P, Brescia Morra V, Lanzillo R, Filippi M, Romeo M, Patti F, Chisari CG, Cocco E, Fenu G, Salemi G, Ragonese P, Inglese M, Cellerino M, Margari L, Comi G, Zaffaroni M, Ghezzi A; Italian MS registry. Risk of Persistent Disability in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2021 Jun 1;78(6):726-735. doi: [10.1001/jamaneurol.2021.1008](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1008). PMID: [33938921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33938921/)





E-MUSIC: Early Multiple Sclerosis Italian Cohort

Maria Pia Amato

Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze, Università degli Studi di Firenze,
Centro SM SODc Riabilitazione Neurologica, AOU Careggi, Firenze, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'età all'esordio della sclerosi multipla (SM) gioca un ruolo prognostico determinante sul decorso clinico e sulla risposta alle terapie modificanti la malattia (DMT). La SM ad esordio pediatrico (POMS, <18 anni) e ad esordio tardivo (LOMS, ≥50 anni) rappresentano due popolazioni estreme rispetto all'esordio adulto (AOMS, 18-49 anni), spesso escluse dai trial clinici randomizzati. Lo studio E-MUSIC, condotto sui dati del Registro Italiano SM, si è proposto di valutare se e in che misura l'efficacia dei DMT nel prevenire il peggioramento confermato della disabilità a 12 mesi e il raggiungimento dell'EDSS 4.0 differisca tra queste tre coorti d'età.

Risultati Dalla banca dati sono stati selezionati pazienti con fenotipo recidivante-remittente e almeno 5 anni di follow-up, suddivisi nelle tre coorti d'esordio (POMS, AOMS e LOMS). L'impiego dei modelli di regressione multivariata di Cox, analizzando l'effetto del trattamento in quartili di tempo di esposizione ai DMT, ha dimostrato che l'esposizione prolungata ai farmaci riduce significativamente il rischio di progressione della disabilità a 12 mesi e il rischio di raggiungere l'EDSS 4.0 in tutte le fasce d'età. Tuttavia, nei pazienti POMS e AOMS l'effetto protettivo dei DMT è risultato chiaramente dose-dipendente (con riduzioni del rischio fino all'80% per esposizioni >62% del follow-up; $p < 0,0001$), mentre nella coorte LOMS la riduzione del rischio, pur presente, non ha raggiunto la significatività statistica in modo dose-dipendente ($p = 0,07$). Il tasso di ricadute iniziale è risultato un fattore di rischio universale.

Conclusioni Lo studio E-MUSIC evidenzia che i DMT riducono l'accumulo di disabilità in modo dose-dipendente, dimostrando la massima efficacia nelle fasce d'età più giovani. Negli esordi tardivi l'efficacia appare inferiore, sottolineando l'importanza di considerare l'età nei bilanci rischio-beneficio della pratica clinica.

Pubblicazione scientifica Amato MP, Fonderico M, Portaccio E, Pastò L, Razzolini L, Prestipino E, Bellinvia A, Tudisco L, Fratangelo R, Comi G, Patti F, De Luca G, Brescia Morra V, Cocco E, Pozzilli C, Sola P, Bergamaschi R, Salemi G, Inglese M, Millefiorini E, Galgani S, Zaffaroni M, Ghezzi A, Salvetti M, Lus G, Florio C, Totaro R, Granella F, Vianello M, Gatto M, Di Battista G, Aguglia U, Logullo FO, Simone M, Lucisano G, Iaffaldano P, Trojano M. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3013-3024. [doi: 10.1093/brain/awaa251](https://doi.org/10.1093/brain/awaa251). PMID: 32935843





AREA TEMATICA

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA



Profilo e Accesso alle Cure degli Individui Nati all'Estero con Sclerosi Multipla – Evidenze dal Registro Italiano della Sclerosi Multipla (Studio IMPACT-MS)

Michela Ponzio

Area Ricerca Scientifica in Sanità Pubblica, FISM, Genova, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'aumento della popolazione nata all'estero pone nuove sfide al sistema sanitario italiano, soprattutto nella gestione di malattie croniche come la sclerosi multipla (SM), che richiedono assistenza e monitoraggio continuativi. Le conoscenze sulle caratteristiche e sull'accesso alle cure di questi pazienti sono ancora limitate.

Lo studio IMPACT-MS ha analizzato retrospettivamente i dati del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate (RISM) relativi al periodo 2000–2025. Gli obiettivi erano descrivere il profilo clinico e sociodemografico delle persone con SM nate all'estero, la loro distribuzione geografica e l'utilizzo dei servizi sanitari. Il confronto con pazienti nati in Italia, appaiati per età, sesso e area di residenza, ha permesso di esplorare possibili disparità assistenziali.

Risultati Tra i 57.071 pazienti adulti inclusi, 3.404 (6,0%) erano nati all'estero. Le principali aree di provenienza erano Europa e Asia centrale (70,5%), Medio Oriente, Nord Africa e Afghanistan (13,2%), America Latina e Caraibi (8,8%). Il 44% proveniva da Paesi a basso o medio reddito.

Il 47% risiedeva nel Nord Italia, il 24% nel Centro e il 29% nel Sud e nelle Isole. I pazienti provenienti da Paesi a basso o medio reddito erano maggiormente concentrati al Nord, mentre quelli originari di Paesi ad alto reddito erano più rappresentati nel Sud e nelle Isole.

Gli accessi ai centri SM aumentavano nel tempo, con differenze secondo l'area di nascita. Rispetto ai pazienti provenienti da Europa e Asia centrale, quelli delle altre regioni presentavano tassi di accesso inferiori.

Nel confronto con i nati in Italia, i pazienti nati all'estero mostravano maggiore disabilità misurata mediante EDSS, più ricadute e un minor numero di risonanze magnetiche. Non emergevano differenze nel numero di visite o nell'utilizzo di terapie ad alta efficacia.

Conclusioni Le persone con SM nate all'estero costituiscono una popolazione crescente nel RISM, con caratteristiche cliniche e assistenziali specifiche. Il minor ricorso alla risonanza magnetica suggerisce possibili differenze nel monitoraggio diagnostico, da approfondire. I risultati sostengono la necessità di monitorare le disuguaglianze e promuovere un'assistenza equa e continuativa.



La pandemia SARS-CoV-2 come modello per valutare la relazione tra infezioni virali intercorrenti e attività della malattia nella Sclerosi Multipla: uno studio caso-controllo con propensity score matching

Paola Cavalla

Centro SM, Neurologia 1U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'associazione tra infezioni virali respiratorie ed esacerbazione della sclerosi multipla (SM) è stata ipotizzata da diversi studi, basandosi sull'idea che l'attivazione immunitaria dell'ospite possa innescare un effetto "bystander". Tuttavia, prima della pandemia da SARS-CoV-2, nessuna infezione virale era stata sottoposta a uno screening intensivo sulla popolazione né diagnosticata sistematicamente. La pandemia ha offerto quindi un modello epidemiologico per valutare la relazione temporale tra infezioni respiratorie e riattivazione della SM. Lo scopo di questo studio caso-controllo condotto dall'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino su dati del Registro Italiano SM, è stato valutare se l'infezione da SARS-CoV-2 influenzi il rischio a breve termine di attività di malattia. I casi di infezione in pazienti con SM recidivante-remittente (SMRR), identificati tra marzo 2020 e marzo 2022, sono stati appaiati 1:1 tramite propensity score matching a controlli non esposti (riferiti al 2019) per età, sesso, EDSS e tipo di terapia modificante la malattia (DMT a moderata vs elevata efficacia). Sono stati confrontati nei 6 mesi successivi il tasso di ricadute cliniche, l'attività alla risonanza magnetica (RM) e il peggioramento confermato della disabilità (CDW).

Risultati Su circa 1.500 pazienti afferenti, sono stati identificati 156 casi di SARS-CoV-2. Escludendo 6 soggetti privi di RM post-infezione, 150 casi sono stati confrontati con 150 controlli. I due gruppi presentavano un'età media di circa 41 anni, EDSS di 2,5 e un'elevata quota di pazienti in trattamento con DMT ad alta efficacia (circa 65%). Nei 6 mesi di osservazione non sono emerse differenze significative tra casi e controlli riguardo alla comparsa di ricadute (4,0% casi vs 5,3% controlli), all'attività alla RM (9,3% vs 8,0%) e al CDW (5,3% vs 6,7%). Non sono stati registrati decessi o ricoveri per COVID-19.

Conclusioni I risultati indicano che l'infezione da SARS-CoV-2 non aumenta il rischio di attività infiammatoria della SM nei pazienti in trattamento. L'assenza di riattivazione, in contrasto con studi storici su altri virus, si spiega verosimilmente con l'elevata copertura di terapie DMT ad alta efficacia in grado di sopprimere le esacerbazioni o con una minore attitudine specifica di SARS-CoV-2 a innescare ricadute.



Studio retrospettivo multicentrico sulla valutazione delle caratteristiche cliniche e radiologiche dei pazienti affetti da Sclerosi Multipla secondariamente progressiva (ASPERA)

Francesco Patti

Centro Sclerosi Multipla, AOL Policlinico Vittorio Emanuele, Università di Catania, Catania, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La sclerosi multipla secondariamente progressiva (SPMS) viene tradizionalmente distinta nelle sottocategorie “attiva” (caratterizzata dalla presenza di ricadute cliniche o da nuova attività infiammatoria focale alla risonanza magnetica) e “non attiva”. Tuttavia, vi è una diffusa mancanza di consenso sull'effettiva prevalenza di queste due forme nella pratica clinica quotidiana e sul loro reale impatto sull'accumulo della disabilità nel tempo. Lo studio ASPERA si è proposto di analizzare, su un'ampia coorte multicentrica italiana estratta dal Registro Italiano SM, le caratteristiche cliniche, neuroradiologiche e i tassi di progressione della disabilità nei pazienti passati a SPMS tra il 2014 e il 2019.

Risultati Lo studio retrospettivo ha incluso e classificato i pazienti in due gruppi distinti in base alla presenza o all'assenza di attività clinica e/o radiologica registrata nell'anno precedente la conversione formale a SPMS.

Su 8.316 pazienti con SMSP, 872 sono stati classificati: 237 con forma attiva e 635 con forma non attiva. Questi ultimi erano più anziani e presentavano una maggiore durata di malattia.

A 24 mesi, la frequenza di PIRA era simile nei due gruppi: 27,4% nelle forme attive e 29,6% nelle non attive. Il RAW risultava invece più frequente nelle forme attive, interessando il 15,2% dei pazienti rispetto all'1,4% delle forme non attive.

Non sono emerse differenze significative nei tempi di raggiungimento di EDSS 6,0 e 7,0. Alcuni pazienti inizialmente classificati come non attivi hanno successivamente mostrato attività clinica o radiologica, indicando che questa caratteristica può variare nel tempo.

Conclusioni I risultati dello studio ASPERA evidenziano che la progressione della disabilità nella SPMS procede con dinamiche analoghe indipendentemente dalla presenza di sovrapposta attività infiammatoria focale. Ciò sottolinea l'importanza di considerare i meccanismi neurodegenerativi sottostanti come il motore principale e determinante del peggioramento clinico in questa fase di malattia.

Pubblicazione scientifica Chisari CG, Amato MP, Di Sapio A, Foschi M, Iaffaldano P, Inglese M, Fermo SL, Lugaesi A, Lus G, Mascoli N, Montepietra S, Pesci I, Quatrone R, Salemi G, Torri Clerici V, Totaro R, Valentino P, Filippi M, Patti F. Active and non-active secondary progressive multiple sclerosis patients exhibit similar disability progression: results of an Italian MS registry study (ASPERA). J Neurol. 2024 Oct;271(10):6801-6810. [doi: 10.1007/s00415-024-12621-9](https://doi.org/10.1007/s00415-024-12621-9).





Prevenzione secondaria nella Sclerosi Multipla: il vaccino “Bacille Calmette-Guérin” (BCG) nei pazienti con Sindrome Radiologicamente Isolata (RIS)

Giovanni Ristori

CENTERS Centro Neurologico Terapie Sperimentali, Sapienza Università di Roma,
AO S. Andrea, Roma, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Nonostante i progressi nei trattamenti della sclerosi multipla (SM), rimane la necessità di individuare interventi precoci con un profilo di sicurezza favorevole, capaci di limitare l'evoluzione della malattia. Il vaccino contenente Bacillo di Calmette-Guérin (BCG), già associato a effetti benefici nella SM precoce e dopo un primo episodio demielinizzante, è oggetto di valutazione nella sindrome radiologicamente isolata (RIS). Questa condizione riguarda persone prive di sintomi, ma con immagini di risonanza magnetica (RM) suggestive di SM.

Lo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo prevede l'inclusione di 100 partecipanti: 50 riceveranno una singola dose di BCG e 50 una dose di placebo, con un follow-up di tre anni.

L'obiettivo primario è valutare il numero di lesioni attive alla RM. Gli obiettivi secondari comprendono il tempo al primo evento clinico, altri indicatori radiologici, le variazioni del profilo immuno-metabolico e la sicurezza e fattibilità dell'intervento. Sono previste valutazioni cliniche, funzionali e cognitive semestrali, oltre a RM cerebrali e analisi immuno-metaboliche ai mesi 6, 12, 24 e 36. L'analisi neuroradiologica sarà centralizzata presso l'Università di Siena.

Risultati Sono stati identificati 21 centri italiani e il Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate è stato coinvolto nell'individuazione dei potenziali partecipanti, un supporto importante considerando la rarità della RIS. Al momento del resoconto, 18 centri erano aperti, cinque avevano reclutato partecipanti e due erano in fase di sottomissione. Sono stati randomizzati 20 soggetti: tre hanno completato lo studio e uno lo ha interrotto prematuramente. È stato registrato un caso di progressione della malattia; non sono stati riportati altri eventi avversi.

Conclusioni Lo studio è ancora in corso e i dati disponibili descrivono soprattutto l'avanzamento del reclutamento. Non consentono ancora di stabilire l'efficacia preventiva del BCG né di definirne il profilo di sicurezza nella RIS. Il completamento del follow-up permetterà di valutare se questo approccio possa ridurre l'attività radiologica e ritardare la comparsa di manifestazioni cliniche.



Attività di malattia della Sclerosi Multipla e pandemia di SARS-COV2: uno studio di popolazione dal Registro Italiano SM

Marco Capobianco

Centro di riferimento Regionale SM (CRESM), SCDO Neurologia, AOU San Luigi Gonzaga, Torino, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Le infezioni virali respiratorie rappresentano noti fattori scatenanti dell'attività infiammatoria di malattia nella sclerosi multipla. Le rigide misure di contenimento e di igiene pubblica introdotte su scala nazionale durante la pandemia da SARS-CoV-2 (lockdown, distanziamento sociale, isolamento e uso di mascherine) hanno drasticamente ridotto la circolazione dei comuni virus respiratori nella popolazione. Questo studio epidemiologico di popolazione, condotto sulla banca dati del Registro Italiano SM (RISM), ha valutato l'impatto indiretto di tali restrizioni sull'attività clinica e radiologica della SM, confrontando il periodo pandemico (gennaio 2020 - luglio 2021) con quello pre-pandemico (gennaio 2018 - luglio 2019) nella medesima coorte di pazienti.

Risultati Tra i pazienti registrati, 18.669 presentavano visite e controlli in entrambi i periodi e sono stati analizzati. Nel periodo pre-pandemico sono state registrate 4.312 recidive in 3.306 pazienti (17,7% della coorte; tasso di ricaduta annuale 0,23). Durante la fase pandemica, le recidive sono scese a 1.206 in 1.054 pazienti (5,6% della coorte; tasso di ricaduta 0,06), evidenziando una riduzione clinicamente e statisticamente altamente significativa ($p < 0,0001$). Parallelamente, l'analisi delle risonanze magnetiche ha mostrato una contrazione delle scansioni con lesioni captanti gadolinio, passate dal 5,7% nel periodo pre-pandemico (2.194 su 38.182 RM) al 4,5% durante la pandemia (912 su 20.329 RM, $p < 0,0001$).

Conclusioni I dati evidenziano una marcata e significativa riduzione dell'attività di malattia clinica e radiologica durante il periodo pandemico. Tale calo è direttamente attribuibile alla minore esposizione generale alle infezioni virali a seguito del lockdown e delle norme igienico-comportamentali adottate, fornendo un'importante conferma di popolazione al ruolo delle infezioni respiratorie come principali fattori scatenanti delle riattivazioni nella sclerosi multipla.



Integrazione di dati genetici e fenotipici tra il data-base PROGEMUS e il Registro Italiano Sclerosi Multipla

Maurizio Leone

Centro SM UO Neurologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, Foggia, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Nonostante gli studi di associazione genome-wide (GWAS) abbiano identificato oltre 200 loci associati alla suscettibilità alla sclerosi multipla (SM), l'influenza della genetica sull'eterogeneità clinica e sulla progressione della malattia rimane ancora ampiamente sconosciuta. Questo progetto proof-of-concept si è proposto di colmare tale lacuna creando un'infrastruttura di condivisione dati in grado di collegare le informazioni genetiche del consorzio PROGEMUS (PROgnostic GEnetic study in MULTiple Sclerosis) con il ricchissimo patrimonio di dati clinico-fenotipici e longitudinali raccolti dal Registro Italiano SM.

Risultati Il progetto si è articolato in cinque fasi operative. Dopo aver identificato i 20 centri sovrapposti tra le due reti, i dati clinici di PROGEMUS sono stati armonizzati e combinati in ambiente Python/PANDAS. Il dataset genetico, relativo a 3.332 pazienti, è stato sottoposto a rigorosi controlli di qualità, analisi delle componenti principali e procedure di imputazione genomica sia ad ampio spettro (con il pannello HRC) sia specifiche per la regione HLA (4-digit multi-ethnic panel). Tale processo ha portato alla costituzione di una coorte di 3.064 pazienti imputati su oltre 6,3 milioni di marcatori autosomici. Successivamente, tramite una procedura manuale di controllo incrociato centro per centro, è stato completato con successo il linkage per 1.564 pazienti univoci presenti in entrambi i database, con una concordanza delle variabili tra il 72% e il 91%.

Conclusioni Il linkage completato ha dimostrato la piena fattibilità dell'integrazione tra banche dati genetiche e registri clinici real-world. La creazione di questo database integrato rappresenta una risorsa unica per la comunità scientifica, utile a valutare come i punteggi di rischio genetico e gli alleli HLA influenzino le ricadute, la progressione della disabilità e la risposta terapeutica.



L'inquinamento atmosferico come possibile fattore di rischio della sclerosi multipla. Uno studio ecologico sulla popolazione Italiana

Roberto Bergamaschi

Centro Sclerosi Multipla, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Le relazioni tra l'inquinamento atmosferico e la sclerosi multipla (SM) derivano dalla capacità degli inquinanti di innescare risposte infiammatorie nell'apparato respiratorio, promuovere lo stress ossidativo e alterare i meccanismi epigenetici o la sintesi della vitamina D. Per verificare questa ipotesi patogenetica, lo studio AIRMUS si è proposto di valutare l'impatto dell'esposizione al particolato sottile (PM2.5) sui pazienti affetti da SM all'interno della popolazione italiana, mettendo a confronto i periodi di ricaduta clinica con le fasi di stabilità della malattia.

Risultati L'analisi ha esaminato i dati di 37.640 persone con SM registrate nel Registro Italiano SM, con residenza nota e distribuite su 107 province, incrociandoli con le informazioni ambientali del programma europeo EMEP. Utilizzando un modello di regressione condizionale, lo studio ha dimostrato che un incremento di $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nella media settimanale di PM2.5 aumenta il rischio di ricaduta clinica del 6,2% nella prima settimana, del 4,9% nella seconda, dell'8,5% nella terza e dell'11,7% nella quarta settimana precedente la visita. Inoltre, un aumento di 5 giorni con livelli di PM2.5 oltre la soglia limite ha determinato un incremento significativo del rischio di ricaduta compreso tra il 3,1% e il 6,5% nelle quattro settimane antecedenti.

Conclusioni Una maggiore esposizione agli inquinanti atmosferici, valutata sia come concentrazione media di PM2.5 sia come numero di giorni di superamento dei limiti di legge, incrementa in modo statisticamente significativo il rischio di ricadute nei pazienti con SM. Anche se l'aumento percentuale appare contenuto, dimostra come l'inquinamento atmosferico rappresenti un importante fattore ambientale in grado di influenzare negativamente il decorso della patologia.



Fattori demografici, clinici e terapeutici associati al rischio ed alla severità di Covid-19 in persone con Sclerosi Multipla

Maria Trojano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Diversi studi hanno analizzato i fattori associati alla gravità del COVID-19 nelle persone con sclerosi multipla (SM), mentre erano meno conosciuti quelli legati alla probabilità di contrarre l'infezione. Questo studio ha valutato il ruolo delle caratteristiche demografiche e cliniche, dei trattamenti modificanti la malattia (DMT) e delle modalità di somministrazione nel rischio di infezione da SARS-CoV-2. È stato condotto uno studio caso-controllo utilizzando il Registro Italiano Sclerosi Multipla. Ogni paziente con COVID-19 confermato è stato abbinato a due pazienti con SM senza diagnosi confermata, tenendo conto dei riferimenti temporali e della regione di residenza. Le analisi hanno considerato separatamente l'ultimo DMT ricevuto, la sequenza dei trattamenti precedenti e il luogo di somministrazione.

Risultati Sono stati confrontati 779 pazienti con COVID-19 confermato e 1.558 controlli. In tutti i modelli, età più giovane, sesso femminile e presenza di comorbidità risultavano significativamente associati a una maggiore probabilità di infezione.

L'utilizzo di natalizumab come ultimo trattamento era associato a un aumento delle odds di COVID-19 (OR 2,38; intervallo di confidenza al 95%: 1,66–3,42). Anche una strategia terapeutica di escalation, cioè il passaggio progressivo a farmaci più efficaci, mostrava un'associazione significativa (OR 1,57; 1,16–2,13).

I pazienti il cui ultimo trattamento richiedeva accessi ospedalieri presentavano odds di infezione maggiori rispetto a quelli che assumevano autonomamente la terapia a domicilio (OR 1,65; 1,34–2,04). Tra i pazienti infetti, un decorso grave era associato a maggiore età e forma progressiva di SM; l'assenza di trattamento o l'impiego di interferone beta risultavano associati a minore gravità.

Conclusioni I fattori associati alla probabilità di contrarre l'infezione differiscono in parte da quelli legati alla sua gravità. Le associazioni con natalizumab, escalation e somministrazione ospedaliera suggeriscono un possibile contributo dell'esposizione all'ambiente sanitario. Trattandosi di evidenze osservazionali di classe III, i risultati non dimostrano che questi trattamenti causino direttamente un aumento del rischio.

Pubblicazione scientifica Iaffaldano P, Lucisano G, Manni A, Paolicelli D, Patti F, Capobianco M, Brescia Morra V, Sola P, Pesci I, Lus G, De Luca G, Lugaresi A, Cavalla P, Montepietra S, Maniscalco GT, Granella F, Ragonese P, Vianello M, Brambilla L, Totaro R, Toscano S, Malucchi S, Petraccia M, Moiola L, Ferraro D, Lepore V, Mosconi P, Ponzio M, Tedeschi G, Comi G, Battaglia MA, Filippi M, Amato MP, Trojano M; Italian MS Register. Risk of Getting COVID-19 in People With Multiple Sclerosis: A Case-Control Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Jan 19;9(2):e1141. doi: [10.1212/NXI.0000000000001141](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001141).





Tecniche di machine learning per la previsione del decorso della sclerosi multipla recidivante-remittente nel singolo paziente

Marco Salvetti

CENTERS Centro Neurologico Terapie Sperimentali, Sapienza Università di Roma,
AO S. Andrea, Roma, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) è caratterizzata da un'estrema variabilità interindividuale nella frequenza delle ricadute e nella velocità di accumulo della disabilità. I tradizionali modelli statistici faticano a cogliere le complesse interazioni non lineari tra i molteplici fattori predittivi al basale. Questo studio si è proposto di sviluppare e validare algoritmi di Machine Learning (ML) applicati ai dati clinici, demografici e terapeutici del Registro Italiano SM per prevedere, a livello del singolo paziente, l'evoluzione del decorso clinico e il rischio di progressione della disabilità nei 3 e 5 anni successivi.

Risultati Dopo la pulizia e la selezione dei dati, il campione comprendeva 53.308 pazienti e 739.079 visite provenienti da 90 centri.

I primi modelli, basati su 17 variabili cliniche e demografiche, hanno mostrato buona accuratezza e sensibilità, ma una precisione limitata: molti pazienti venivano classificati erroneamente come destinati alla progressione, anche per lo sbilanciamento tra le classi.

Le analisi sono state successivamente arricchite con informazioni su efficacia e durata dei trattamenti, ricadute, variazioni dell'EDSS, sistemi funzionali neurologici, risonanza magnetica e bande oligoclonali. L'inclusione del peggioramento associato alle ricadute (RAW) e della progressione indipendente dalle ricadute (PIRA) non ha migliorato significativamente le prestazioni.

I predittori più rilevanti erano i punteggi funzionali piramidale e cerebellare, l'EDSS, l'età e l'impiego tardivo di terapie ad alta efficacia. Le definizioni algoritmiche della fase progressiva, comprese quelle orientate a riconoscere transizioni più precoci, hanno complessivamente migliorato le prestazioni dei modelli.

Conclusioni L'applicazione di modelli di Machine Learning ai grandi registri clinici reali permette di stimare con buona accuratezza la prognosi individuale nella SMRR. L'integrazione di questi strumenti digitali nella pratica neurologica può supportare decisioni terapeutiche personalizzate e tempestive fin dall'esordio della malattia.



Fattori predittivi di progressione di disabilità in un'ampia coorte italiana di pazienti affetti da sclerosi multipla

Marzia Romeo

Centro Sclerosi Multipla, Unità di Neurologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La sclerosi multipla (SM) rappresenta una delle principali cause di disabilità neurologica nei giovani adulti, caratterizzata da un decorso cronico e da un'elevata variabilità inter-individuale. Identificare precocemente i fattori clinici e demografici associati a un maggior rischio di accumulo di disabilità nel lungo termine è fondamentale per guidare le scelte terapeutiche e personalizzare il monitoraggio. Questo studio osservazionale ha analizzato un'ampia coorte di pazienti del Registro Italiano SM per identificare i principali predittori di peggioramento della disabilità nei tre principali fenotipi clinici: recidivante-remittente (SMRR), secondariamente progressiva (SMSP) e primariamente progressiva (SMPP).

Risultati Lo studio retrospettivo e longitudinale ha incluso 5.031 pazienti: 2.048 con forma recidivante-remittente, 1.887 con forma secondariamente progressiva e 1.096 con forma primariamente progressiva. I partecipanti presentavano un punteggio EDSS superiore a 4,0, almeno sei mesi di osservazione e una prima visita precedente a giugno 2016.

Durante un follow-up medio di 22 mesi, 1.587 pazienti (32%) hanno manifestato una progressione della disabilità, confermata alla fine dell'osservazione, dopo una media di 15,4 mesi.

Nei confronti iniziali, i pazienti con peggioramento presentavano un'età all'esordio maggiore rispetto a quelli rimasti stabili in tutti e tre i gruppi. Nelle forme progressive, il peggioramento era inoltre associato a una minore durata della malattia e a un punteggio EDSS iniziale più basso. Quest'ultima differenza non raggiungeva la significatività statistica nel gruppo recidivante-remittente.

Nei pazienti con forma recidivante-remittente, il peggioramento era associato anche a un minor numero di ricadute nell'anno precedente la visita iniziale. Tuttavia, dopo l'analisi multivariata, soltanto l'associazione con una maggiore età all'esordio risultava confermata in questo gruppo. Nelle forme progressive, le associazioni osservate inizialmente non venivano confermate.

Conclusioni Lo studio non ha individuato forti predittori clinici della progressione della disabilità. Una maggiore età all'esordio è risultata associata al peggioramento nella forma recidivante-remittente, ma le caratteristiche cliniche considerate non hanno consentito una previsione affidabile nelle forme progressive. I risultati indicano la necessità di ricercare biomarcatori umorali capaci di migliorare l'identificazione dei pazienti a rischio.



AREA TEMATICA

EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA



L'impatto di sesso/genere su epidemiologia, accesso alle strutture sanitarie e approccio terapeutico nelle persone con sclerosi multipla. Risultati dal Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate

Eleonora Tavazzi

Centro Sclerosi Multipla, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Il sesso biologico e il genere rappresentano importanti determinanti di salute nella sclerosi multipla (SM). La malattia colpisce prevalentemente le femmine, ma i maschi tendono a sviluppare un decorso più aggressivo e una progressione della disabilità più rapida. Sfruttando i dati del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate, questo studio ha voluto valutare l'impatto del sesso su molteplici aspetti della malattia: epidemiologia, accesso alle cure e modelli di prescrizione delle terapie modificanti il decorso della malattia (DMT).

Risultati Dall'analisi di oltre 55.000 persone con sclerosi multipla emerge che le donne costituiscono il 67% del campione, con un'età media alla comparsa dei sintomi simile tra i sessi (circa 34 anni). Negli ultimi 25 anni, la prevalenza femminile si è lievemente ridotta, assestandosi su un rapporto di 1,86 donne per ogni uomo tra il 2020 e il 2024; tale calo riguarda soprattutto chi sviluppa la malattia prima dei 45 anni. Sul piano assistenziale non sono emerse disparità significative: i tempi tra esordio e diagnosi sono equivalenti e le tipologie di farmaci prescritti al via del percorso risultano sovrapponibili (circa l'85% assume terapie a moderata efficacia e il 15% ad alta efficacia). Inoltre, negli anni si è osservata una netta velocizzazione sia nel diagnosticare la patologia sia nell'avviare le cure. Ciononostante, persistono differenze biologiche: gli uomini mostrano una maggiore progressione della disabilità e forme progressive più frequenti, mentre le donne manifestano un tasso più alto di ricadute infiammatorie.

Conclusioni I dati indicano un accesso equo e tempestivo alle cure sul territorio italiano, privo di discrepanze di genere nella gestione clinica e terapeutica. Sebbene l'organizzazione sanitaria garantisca parità di trattamento, le naturali differenze biologiche continuano a influenzare il decorso della malattia, confermando l'importanza di un monitoraggio continuo per offrire risposte sempre più mirate ed efficaci.

Pubblicazione scientifica Paletta P, Mosconi P, Bergamaschi R, Santucci C, Lepore V, Tavazzi E; Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register Centers Group and the Scientific Committee of the Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register. Sex and Gender Transition of People With Multiple Sclerosis: A Real-World Perspective. Eur J Neurol. 2025 Nov;32(11):e70409. doi: [10.1111/ene.70409](https://doi.org/10.1111/ene.70409).





Confronto tra Cladribina e modulatori del recettore S1P nei pazienti naive al trattamento con sclerosi multipla recidivante: studio retrospettivo con il Propensity Score Matching

Shalom Haggiag

Centro Sclerosi Multipla, AO S. Camillo Forlanini, Roma, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi I modulatori del recettore S1P (fingolimod, ozanimod, ponesimod) e le compresse di cladribina sono terapie orali per la sclerosi multipla recidivante-remittente, generalmente rimborsate come seconda linea ma promettenti anche come primo intervento. In assenza di trial clinici di confronto diretto, questo studio retrospettivo ha valutato l'efficacia delle due opzioni su pazienti mai trattati in precedenza (naive) di età compresa tra 18 e 65 anni, seguiti tra gennaio 2011 e ottobre 2021 in 108 centri italiani. L'obiettivo primario era confrontare il mantenimento dello stato NEDA-3 (assenza di recidive, di progressione della disabilità e di nuove lesioni alla risonanza magnetica).

Risultati A partire da una coorte iniziale di 485 pazienti trattati con cladribina e 1.102 con S1PRMs, l'analisi appaiata per punteggio di propensione ha selezionato 475 pazienti per ciascun gruppo, con un follow-up mediano di 25 mesi (intervallo 12–60 mesi). Non sono emerse differenze significative nel rischio di recidiva (HR = 0,86) né nell'attività alla risonanza (HR = 1,16). La cladribina ha però ridotto in modo significativo il rischio di peggioramento della disabilità rispetto agli S1PRMs (HR = 0,64; $p = 0,031$), con un vantaggio particolarmente marcato nei pazienti sotto i 40 anni (HR = 0,52) e con disabilità iniziale EDSS $\leq 3,0$ (HR = 0,62). Di contro, oltre i 36 mesi di follow-up, la cladribina è risultata associata a un aumento del rischio di recidiva (HR = 1,81) e di attività complessiva (HR = 2,08). Le interruzioni della terapia sono state pari al 18,1% per cladribina e al 20,5% per S1PRMs.

Conclusioni Entrambe le classi si confermano valide per i pazienti naive. La cladribina mostra una maggiore efficacia iniziale nel prevenire la disabilità, soprattutto nei profili più giovani e con disabilità lieve. Tuttavia, la ripresa dell'attività infiammatoria dopo i 36 mesi indica una possibile perdita di efficacia nel tempo, suggerendo l'opportunità di anticipare un secondo ciclo o cambiare terapia prima dei 4 anni.

Pubblicazione scientifica Haggiag S, Prosperini L, Filippi M, Rocca MA, Iaffaldano P, Patti F, Inglese M, Borriello G, Totaro R, Lus G, Fantozzi R, Brescia Morra V, Romano S, Frau J, Marfia GA, Maniscalco GT, Amato MP, Di Sapio A, De Luca G, Crisafulli SG, Curti E, Foschi M, Cavalla P, Salemi G, Conte A, Valentino P, Ferraro D, Lugaes A, Realmuto S, Perini P, Ferraro E, Montepietra S, Avolio C, Vianello M, Gazzola P, Marinelli F, Pasquali L, Bucello S, Vecchio D, Protti A, Sangalli F, Rovaris M, Grimaldi L, De Riz M, Barone P, Scarano V, Ardito B, Sinisi L, Immovilli P, Pesci I, Colombo E, Capobianco MA, Fioretti C, Coniglio MG, Giordano A, Tassinari T, Cargnelutti D, Matta F, Falcini M, Gatto M, Mascoli N, Balgera R, Sessa E, Iodice R, Solaro C, Plewnia K, Santangelo M, Barcella V, Ferrò MT, Sica F, Cerqua R, Santuccio G, Corea F, Leone A, Nasuelli D, Rini AM, Brichetto G, Cottone S, Olivelli M, Pizzorno M, Rossi P, Milano E, Zuliani L, Ruggieri S, Gasperini C, Trojano M, Tortorella C. Comparative Effectiveness of Cladribine and S1P Receptor Modulators in Treatment-Naive Relapsing-Remitting MS. JAMA Netw Open. 2025 Nov 3;8(11):e2541025. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.41025.





Verso una definizione consolidata della progressione indipendente dalle ricadute nella sclerosi multipla recidivante

Emilio Portaccio

Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze, Università degli Studi di Firenze,
Centro SM SODc Riabilitazione Neurologica, AOU Careggi, Firenze, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La progressione della disabilità indipendente dalle ricadute (PIRA) è il meccanismo chiave nell'avanzamento della sclerosi multipla, riscontrabile fin dalle fasi iniziali. La mancanza di criteri univoci ha tuttavia reso difficile il confronto tra i dati disponibili. Questo studio su dati di pratica clinica ha valutato l'accuratezza predittiva di otto diverse definizioni di PIRA rispetto al raggiungimento di una disabilità severa (punteggio EDSS di 6.0). Le varianti sono state elaborate combinando una baseline fissa o mobile, un peggioramento confermato a 24 settimane o sostenuto nel tempo, e due criteri di assenza di ricadute: una finestra compresa tra 90 giorni prima e 30 giorni dopo l'evento, oppure l'assenza totale dall'inizio fino alla conferma.

Risultati Su 30.203 pazienti seguiti per una media di $11,3 \pm 4,3$ anni, la baseline fissa ha rilevato 15.043 incrementi di disabilità confermati a 24 settimane (49,8%) e 9.882 sostenuti (32,7%). Con la baseline mobile, i casi sono saliti rispettivamente a 18.187 (60,2%) e 11.593 (38,4%). La percentuale di eventi PIRA si è attestata tra il 67,4% e il 74,1% con il criterio temporale dei 90/30 giorni, riducendosi tra il 39,1% e il 44,4% con l'assenza assoluta di ricadute. Al termine del periodo di osservazione, 4.401 pazienti su 29.410 con valore basale $< 5,5$ (il 15%) hanno raggiunto una disabilità pari a EDSS 6.0. Il criterio dei 90/30 giorni ha mostrato una maggiore sensibilità (66,7%–69,4%), mentre il criterio di assenza assoluta ha garantito una specificità più elevata (55,3%–62,2%).

Conclusioni La definizione fondata su baseline mobile, conferma a 24 settimane e intervallo libero da ricadute (90 giorni prima e 30 dopo l'evento) bilancia in modo ottimale sensibilità, valore predittivo e applicabilità. Questo approccio armonizzato rappresenta un riferimento solido per i trial clinici e la pratica quotidiana, utile a individuare terapie in grado di contrastare la progressione indipendente dalle manifestazioni acute.

Pubblicazione scientifica Portaccio E, Betti M, De Meo E, Addazio I, Pastò L, Razzolini L, Totaro R, Spitaleri D, Lugaesi A, Cocco E, Onofri M, Di Palma F, Patti F, Maimone D, Valentino P, Torri Clerici V, Protti A, Ferraro D, Lus G, Maniscalco GT, Brescia Morra V, Salemi G, Granella F, Pesci I, Bergamaschi R, Aguglia U, Vianello M, Simone M, Lepore V, Iaffaldano P, Comi G, Filippi M, Trojano M, Amato MP; Italian Multiple Sclerosis Register. Progression independent of relapse activity in relapsing multiple sclerosis: impact and relationship with secondary progression. J Neurol. 2024 May 28. doi: [10.1007/s00415-024-12448-4](https://doi.org/10.1007/s00415-024-12448-4).





Stato di immunizzazione verso le principali malattie trasmissibili -prevenibili da vaccino-, e sicurezza dei vaccini, in una coorte di pazienti con sclerosi multipla. Studio multicentrico italiano

Monica Ulivelli

UOC di Neurologia, UOS Diagnosi e Terapia delle Malattie Demyelinizzanti,
Università degli Studi di Siena, Siena, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Le persone con sclerosi multipla sono particolarmente vulnerabili alle infezioni a causa della disabilità e dell'uso di terapie immunosoppressive, le quali richiederebbero un'adeguata profilassi vaccinale prima del loro avvio. Tuttavia, mancano dati chiari sia sulla reale suscettibilità della popolazione sia sulla sicurezza delle vaccinazioni rispetto al rischio di ricadute. Questo studio multicentrico triennale, pianificato su 25 centri italiani per arruolare 3.000 pazienti con forma recidivante-remittente diagnosticati tra il 2011 e il 2021, punta a valutare lo stato di immunizzazione (da vaccino o infezione naturale) e verificare la sicurezza dei vaccini monitorando l'eventuale comparsa di recidive in una finestra temporale compresa tra 2 e 6 mesi.

Risultati A causa dei rallentamenti legati alla pandemia, sono stati raccolti dati su circa 400 persone, con un'analisi preliminare svolta su 103 pazienti del centro di Siena. I test sierologici mostrano che oltre il 70% dei pazienti è stato controllato per citomegalovirus, varicella-zoster, herpes simplex 1 e 2 ed Epstein-Barr; circa la metà per le epatiti A, B e C; meno del 30% per morbillo, papillomavirus, virus JC e HIV. La copertura vaccinale pregressa è risultata alta per poliomielite (92%), e tetano e difterite (89%, sebbene solo un terzo abbia eseguito il richiamo decennale), ma scende per epatite B (47%), pertosse (37%), rosolia (27%) e morbillo (24%). Integrando sierologia e anamnesi, è emersa un'alta quota di soggetti suscettibili a parotite (68%), rosolia (65%), morbillo (44%) e varicella (32%). Infine, solo il 17% si è vaccinato dopo la diagnosi e, con una sola ricaduta registrata post-vaccino, il campione è ancora troppo ridotto per trarre conclusioni sull'impatto clinico.

Conclusioni I dati preliminari evidenziano livelli di immunizzazione insufficienti, che possono complicare o ritardare l'avvio tempestivo dei trattamenti modificanti il decorso della malattia. Ne consegue la necessità di rafforzare la corretta informazione e programmare per tempo le vaccinazioni come parte integrante della gestione clinica della sclerosi multipla.



Studio ETEROGENEITÀ. L'espressione fenotipica della sclerosi multipla (SM) può essere condizionata dalle caratteristiche del centro SM di riferimento?

Roberto Bergamaschi

Centro Sclerosi Multipla, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La sclerosi multipla si manifesta con forme cliniche (fenotipi) eterogenee, influenzate da fattori individuali, ambientali, socio-economici e dall'organizzazione delle strutture sanitarie. Questo studio retrospettivo ha analizzato i dati del Registro Italiano Sclerosi Multipla tra il 2000 e il 2021 per comprendere cosa determini il fenotipo riscontrato alla prima visita neurologica. L'obiettivo era valutare la probabilità di presentare forme diverse da quella recidivante-remitte (RR) — in particolare sindrome clinicamente isolata (CIS), forme primariamente progressive o progressive recidivanti (PP/PR) e secondariamente progressive (SP) — correlando i dati clinici dei pazienti con l'indice di deprivazione, l'area geografica e le caratteristiche dei centri SM.

Risultati Su un totale di 35.243 pazienti provenienti da 106 centri, la probabilità di riscontrare forme gravi alla prima visita si è ridotta nel tempo rispetto al periodo 2000–2009: il rischio è sceso sia per le forme PP/PR (OR = 0,74 nei periodi 2010–2014 e 2015–2021) sia per le SP (OR = 0,50 nel 2015–2021). Le donne hanno mostrato un rischio significativamente inferiore rispetto agli uomini di presentare forme PP/PR o SP. Un'età pari o superiore a 35 anni alla prima visita è risultata associata a un rischio più alto per CIS (OR = 1,37), PP/PR (OR = 9,21) e SP (OR = 4,53). Un intervallo più lungo tra la comparsa dei sintomi e la visita (≥ 13 mesi) riduce la probabilità di CIS (OR = 0,11), ma cresce notevolmente quella di PP/PR (OR = 1,49) e di SP (OR = 10,19). A livello geografico, le forme SP alla prima visita sono risultate più frequenti al Sud (OR = 1,86 rispetto al Nord-Ovest), mentre la CIS è stata registrata maggiormente nel Nord-Est (OR = 1,64).

Conclusioni Le differenze tra i quadri clinici alla prima visita sono spiegate solo in parte dalla capacità organizzativa dei centri specialistici. I fattori demografici e il contesto socio-economico dei singoli pazienti costituiscono i veri determinanti del fenotipo iniziale, confermando quanto l'accesso tempestivo alla visita sia cruciale per intercettare la patologia prima che progredisca verso forme avanzate.

Pubblicazione scientifica Lepore V, Paletta P, Bosetti C, Santucci C, Ponzio M, Pupillo E, Leone MA, Bergamaschi R, Mosconi P; Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register Centers Group and the Scientific Committee of the Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register. Temporal and spatial patterns in the prescriptions of disease-modifying therapies for multiple sclerosis. Results from the Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Jul;87:105638. doi: [10.1016/j.msard.2024.105638](https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105638).



Pubblicazione scientifica Bergamaschi R, Beghi E, Bosetti C, Ponzio M, Santucci C, Lepore V, Mosconi P; Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register Centers Group and the Scientific Committee of Italian SM and Related Disorders Register. Do patients' and referral centers' characteristics influence multiple sclerosis phenotypes? Results from the Italian multiple sclerosis and related disorders register. *Neurol Sci*. 2022 Sep;43(9):5459-5469. doi: [10.1007/s10072-022-06169-7](https://doi.org/10.1007/s10072-022-06169-7). Epub 2022 Jun 7. PMID: 35672479.





Validazione di un metodo per l'identificazione di casi prevalenti e incidenti di SM utilizzando differenti sorgenti di dati.

Un case study in alcune province della regione Emilia Romagna

Mario Alberto Battaglia

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOSI Riabilitazione Sclerosi Multipla, Bologna, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'impiego dei dati amministrativi sanitari per monitorare le malattie croniche e valutare i servizi di cura è sempre più diffuso grazie ai costi contenuti, alla facilità di raccolta e alla possibilità di aggiornare le stime nel tempo. Poiché tali fonti non nascono per scopi di ricerca, la loro affidabilità va prima verificata. Lo studio si propone di sviluppare e validare un algoritmo capace di identificare con precisione i casi di sclerosi multipla (SM) per calcolarne incidenza e prevalenza. La sperimentazione si concentra su alcune province dell'Emilia-Romagna (Bologna, Modena e Parma/Fidenza), utilizzando i dati sanitari dell'Agenzia Regionale della Sanità. L'algoritmo ha considerato come possibili casi i soggetti con almeno un ricovero con diagnosi di SM, un'esenzione attiva per la patologia oppure almeno due prescrizioni, in date diverse, di farmaci specifici per la SM. I risultati sono stati confrontati con i pazienti presenti nel Registro Italiano Sclerosi Multipla, utilizzato come riferimento clinico.

Risultati Dal confronto tra le due fonti, 3.491 pazienti sono risultati presenti sia nei dati amministrativi sia nel Registro, mentre 997 pazienti con diagnosi definitiva di SM non sono stati individuati dall'algoritmo. La sensibilità complessiva dell'algoritmo è risultata quindi pari al 77,8% (IC 95%: 76,5–79,0%). Dopo ulteriori verifiche, 612 casi sono stati esclusi per mancanza di informazioni e le analisi descrittive sono state condotte su 2.879 soggetti con dati completi. Tra questi pazienti, il 76,1% presentava un decorso RR/PR, il 16,4% un decorso secondariamente progressivo e il 7,4% un decorso primariamente progressivo. Il 40,8% aveva avuto l'esordio della malattia prima del 2000. Nel periodo 2010-2018, i pazienti hanno registrato in media 5,2 ricoveri, 60,1 visite specialistiche, 27,8 visite neurologiche, 22,7 sedute riabilitative e 10,2 risonanze magnetiche.

Conclusioni Nel complesso, l'algoritmo ha mostrato una capacità di identificazione inferiore rispetto a quella riportata in precedenti studi, nei quali la sensibilità variava dall'83% al 99%. Gli autori propongono quindi di approfondire le caratteristiche dei pazienti non intercettati dai flussi amministrativi, con l'obiettivo di modificare l'algoritmo e aumentarne la capacità di individuare i casi di sclerosi multipla.



INTEREST. Verso la definizione di sclerosi multipla secondariamente progressiva: uno studio del Registro Italiano SM

Maria Trojano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Le forme progressive di sclerosi multipla si distinguono per un accumulo continuo di disabilità che procede per lo più indipendentemente dalle ricadute. Questo decorso può manifestarsi fin dall'esordio (forma primariamente progressiva, SMPP) o svilupparsi dopo una fase iniziale a ricadute e remissioni (forma secondariamente progressiva, SMSP). Riconoscere questa transizione è complesso: l'assenza di biomarcatori dedicati rende infatti il passaggio identificabile quasi esclusivamente a posteriori. Lo studio si propone di analizzare l'epidemiologia della forma secondariamente progressiva e le attuali scelte di trattamento, con l'obiettivo di rispondere ai bisogni terapeutici ancora insoddisfatti, ridurre l'impiego di cure inefficaci e gestire l'impatto sui costi sanitari.

Risultati Le evidenze scientifiche evidenziano come la neurodegenerazione, sebbene inizialmente innescata dai processi infiammatori, proceda poi in maniera indipendente; al contempo, l'infiammazione del sistema nervoso centrale cessa di dipendere dalla periferia e diventa autosostenuta a livello locale. Di conseguenza, le strategie terapeutiche devono essere mirate allo specifico stadio clinico: nelle forme progressive occorre agire controllando direttamente l'infiammazione centrale, stimolando la neuroprotezione e favorendo la riparazione e la rimielinizzazione del tessuto nervoso.

Conclusioni Una conoscenza approfondita della diffusione della forma secondariamente progressiva e della sua gestione pratica è indispensabile per orientare la scelta verso farmaci realmente appropriati allo stadio di malattia. Definire percorsi clinici su misura consentirà non solo di offrire risposte terapeutiche più efficaci, ma anche di contenere la spesa sanitaria evitando trattamenti inadeguati.

Pubblicazione scientifica Iaffaldano P, Lucisano G, Guerra T, Patti F, Onofri M, Brescia Morra V, Zaffaroni M, Pozzilli C, Cocco E, Sola P, Salemi G, Inglese M, Bergamaschi R, Gasperini C, Conte A, Salvetti M, Lus G, Maniscalco GT, Totaro R, Vianello M, Granella F, Ferraro E, Aguglia U, Gatto M, Sangalli F, Chisari CG, De Luca G, Carotenuto A, Baroncini D, Colombo D, Nica M, Paolicelli D, Comi G, Filippi M, Amato MP, Trojano M. Towards a validated definition of the clinical transition to secondary progressive multiple sclerosis: A study from the Italian MS Register. *Mult Scler.* 2022 Dec;28(14):2243-2252. [doi: 10.1177/13524585221114007](https://doi.org/10.1177/13524585221114007). Epub 2022 Aug 15. PMID: 35971322.





Valutazione della progressione della disabilità, non correlata a riacutizzazione, utilizzando “EDSS roving” verso “EDSS basale”: una validazione real world attraverso i dati del Registro Italiano SM

Paola Mosconi

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Nella gestione della sclerosi multipla, la misurazione della disabilità tramite la scala EDSS rappresenta un elemento cardine sia per la pratica medica sia per la ricerca. La letteratura recente ha evidenziato l'importanza di distinguere chiaramente due concetti: il “peggioramento”, inteso come aumento della disabilità dovuto alle conseguenze dirette di una ricaduta, e la “progressione”, ovvero un accumulo graduale e continuo di disabilità non correlato a episodi acuti. Il progetto si propone di validare, sfruttando i dati del Registro Italiano Sclerosi Multipla, i metodi per misurare la progressione indipendente dalle recidive analizzando le variazioni nel tempo del punteggio EDSS.

Risultati Seguendo il modello proposto da Kappos e collaboratori, le variazioni della scala EDSS verranno esaminate secondo due modalità: il confronto rispetto al valore registrato all'inizio dell'osservazione (baseline fissa) e l'adozione di un valore di riferimento mobile (roving). Con questo secondo approccio, il punteggio di base viene aggiornato ogni volta che un nuovo livello di disabilità viene confermato a una visita successiva a distanza di 24 o 48 settimane.

Conclusioni Separare con precisione la disabilità legata alle ricadute dalla progressione indipendente è indispensabile per comprendere la reale evoluzione della malattia. La validazione di questi criteri di misurazione su una coorte nazionale fornirà standard più affidabili sia nella pratica clinica sia nei trial terapeutici, permettendo di valutare con maggiore accuratezza l'efficacia dei farmaci nel frenare la disabilità sul lungo periodo.

Pubblicazione scientifica Lepore V, Bosetti C, Santucci C, Iaffaldano P, Trojano M, Mosconi P; Italian Multiple Sclerosis Register Centers Group, the Scientific Committee of Italian SM Register. Detection of disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a real-world roving Expanded Disability Status Scale reference analysis from the Italian Multiple Sclerosis Register. *Eur J Neurol.* 2021 Feb;28(2):567-578. [doi: 10.1111/ene.14589](https://doi.org/10.1111/ene.14589). Epub 2020 Nov 6. PMID: 33058344.





Caratterizzazione clinica ed evoluzione della Sclerosi Multipla ad esordio tardivo: studio multicentrico retrospettivo

Lorena Lorefice

Centro Regionale per la diagnosi e la cura della Sclerosi Multipla ASL8, PO Binaghi, Cagliari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La sclerosi multipla a esordio tardivo (LOMS), che compare dopo i 50 anni, interessa meno del 10% dei pazienti ed è spesso caratterizzata da forme primariamente progressive e da una disabilità più marcata. Le evidenze sulla prognosi e sull'efficacia delle terapie restano tuttavia frammentarie. Questo studio multicentrico e retrospettivo, basato sul registro italiano IMed Web, nasce per colmare tale lacuna confrontando i pazienti LOMS con chi manifesta la malattia in età giovane-adulta (20–40 anni). L'obiettivo primario è verificare se gli esiti clinici peggiori siano dovuti all'età avanzata di esordio o al tipo di decorso della patologia, valutando al contempo l'impatto dei farmaci modificanti la malattia (DMD).

Risultati I gruppi a esordio tardivo e classico verranno confrontati a parità di sesso e durata della patologia. L'analisi prenderà in esame età d'esordio e alla diagnosi, sintomo iniziale, andamento clinico (recidivante-remittente o primariamente progressivo), frequenza delle ricadute, terapie utilizzate e punteggio di disabilità EDSS iniziale e all'ultima visita. Sarà inoltre calcolato un indice di progressione (rapporto tra EDSS e anni di malattia) e, attraverso curve di sopravvivenza e modelli statistici, verrà misurato il tempo impiegato per raggiungere soglie significative di disabilità (EDSS 3.0 e 6.0), identificando i relativi fattori di rischio.

Conclusioni Lo studio chiarisce il reale profilo clinico della sclerosi multipla a esordio tardivo, distinguendo il ruolo dell'età anagrafica da quello del decorso biologico. Comprendere la traiettoria della disabilità e l'efficacia dei trattamenti consentirà di formulare indicazioni prognostiche più solide e di guidare scelte terapeutiche personalizzate per questa categoria di pazienti.

Pubblicazione scientifica Lorefice L, Ferraro OE, Fenu G, Amato MP, Bresciamorra V, Conte A, De Luca G, Ferraro D, Filippi M, Gazzola P, Iaffaldano P, Inglese M, Lus G, Marfia GA, Patti F, Pesci I, Salemi G, Trojano M, Zaffaroni M, Monti MC, Cocco E; Italian MS Register. Late-onset multiple sclerosis: disability trajectories in relapsing-remitting patients of the Italian MS Registry. J Neurol. 2024 Jan 3. doi: [10.1007/s00415-023-12152-9](https://doi.org/10.1007/s00415-023-12152-9). Online ahead of print. PMID: [38172380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38172380/).





Real-world data per gli studi di sicurezza: sfide e opportunità dal Registro Italiano della Sclerosi Multipla e Patologie Correlate

Marco Salivetto

Area Ricerca Scientifica in Sanità Pubblica, FISM, Genova, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Le informazioni sul profilo di sicurezza delle terapie modificanti il decorso della malattia (DMT) nella sclerosi multipla (SM) risultano spesso incomplete nella pratica clinica quotidiana. Le fonti di dati real-world, come i registri di patologia, forniscono un supporto fondamentale alla farmacovigilanza per caratterizzare i segnali di sicurezza, un ruolo recentemente riconosciuto anche dalle agenzie regolatorie. In Italia, il Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate (RISM) è stato lanciato ufficialmente nel 2015 per raccogliere dati demografici e clinici dei pazienti affetti da SM. Lo scopo di questo studio è descrivere le caratteristiche principali del RISM come piattaforma di ricerca a supporto della valutazione della sicurezza delle terapie per la SM.

Risultati Il RISM consente la caratterizzazione sistematica degli eventi clinici che si verificano nei pazienti trattati e, nel corso degli anni, ha implementato procedure rigorose per garantire un'elevata qualità nella raccolta dei dati. L'analisi descrittiva di una coorte di studio comprendente soggetti che hanno iniziato un DMT tra il 2016 e il 2025 ha incluso un totale di 24.259 individui trattati con almeno un farmaco. Di questi, 4.419 pazienti (pari al 18,2%) hanno manifestato uno o più eventi clinici. A fini descrittivi, sono state riportate e categorizzate la comparsa di infezioni e di neoplasie, che hanno rappresentato rispettivamente il 29,4% e il 3,7% di tutti gli eventi clinici complessivamente raccolti all'interno del Registro.

Conclusioni I dati sanitari raccolti routinariamente nel RISM offrono una prospettiva completa e centrata sul paziente per la valutazione a lungo termine della sicurezza dei DMT. Nonostante le sfide metodologiche e legali legate all'uso di queste piattaforme, il RISM si conferma uno strumento prezioso in grado di rispondere a quesiti rilevanti riguardanti le politiche farmacologiche e la salute pubblica.

Pubblicazione scientifica Salivetto M, Guerra T, Paletta P, Lepore V, Mosconi P, Iaffaldano P, Ponzio M; Scientific Committee of the Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register; Research Assistant Network of the Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register; Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register Centres Group. Real-World Data for Safety Studies: Challenges and Opportunities From the Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2026 Aug;35(8):e70432. doi: [10.1002/pds.70432](https://doi.org/10.1002/pds.70432).





I registri come importante fonte di real world data: l'esperienza del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate

Michela Ponzio

Area Ricerca Scientifica in Sanità Pubblica, FISM, Genova, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi I registri basati su dati della pratica clinica reale (real world data) hanno assunto un interesse crescente in ambito scientifico, amministrativo e regolatorio. È ampiamente riconosciuto il valore della raccolta longitudinale di dati per approfondire la conoscenza di una patologia e comprenderne la complessità assistenziale. Questo contributo descrive lo sviluppo, la struttura organizzativa e le caratteristiche tecniche del progetto “Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate” (RISM), uno studio multicentrico e prospettico finalizzato a raccogliere dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici della popolazione italiana affetta da sclerosi multipla e patologie correlate per supportare la ricerca e la programmazione sanitaria.

Risultati Lanciato ufficialmente nel 2015, ma contenente dati storici raccolti su coorti di pazienti fin dagli anni Novanta, il RISM conta ad oggi la partecipazione attiva di 136 centri clinici specialistici e include oltre 80.000 pazienti. L'analisi di questo ampio database consente di caratterizzare nel dettaglio la patologia, valutare i costi, l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti, e fornire evidenze utili sia per la ricerca scientifica sia per la governance sanitaria. Per garantire un miglioramento continuo della qualità dei dati, il Registro ha integrato l'impiego di specifici indicatori di qualità. Vengono inoltre presentati i principali dati demografici e clinici dei pazienti registrati, con un approfondimento mirato su particolari coorti di studio.

Conclusioni L'esperienza del RISM dimostra l'importanza fondamentale dei registri di patologia come strumenti di conoscenza e monitoraggio nel lungo termine. Il contributo evidenzia la necessità di un formale riconoscimento istituzionale dei registri, sottolineando il loro ruolo negli studi di farmacovigilanza e affrontando al contempo le sfide organizzative, gestionali e di tutela della privacy legate alla gestione di grandi banche dati sanitarie.

Pubblicazione scientifica Ponzio M, Battaglia MA, Trojano M, Salivetto M, D'Ettorre A, Corrado D, Paletta P, Lepore V, Mosconi P; Comitato Scientifico del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate; Rete dei centri del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate; Rete degli assistenti di ricerca del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate. I registri come importante fonte di real world data: l'esperienza del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate [Registers as central real world data source: the experience of the Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register]. Epidemiol Prev. 2024 Jul-Oct;48(4-5):361-374. Italian. doi: [10.19191/EP24.4-5.A734.074](https://doi.org/10.19191/EP24.4-5.A734.074).





Roadmap per il monitoraggio dei dati: l'esperienza del Registro Italiano della Sclerosi Multipla e Patologie Correlate

Paola Mosconi

Area Ricerca Scientifica in Sanità Pubblica, FISM, Genova, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi I registri di patologia rappresentano una fonte affidabile per gli studi di popolazione, ma la validità dei loro dati può essere limitata da informazioni mancanti, bias di selezione e mancata verifica della qualità. Questo studio presenta l'analisi sistemica della consistenza e della completezza dei dati raccolti all'interno del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate (RISM). Il Registro raccoglie pazienti univoci tramite un'applicazione web standardizzata. I dati vengono esportati e valutati con cadenza bimestrale per verificarne aggiornamento, completezza e coerenza clinica sulla base di otto indicatori specifici.

Risultati Il Registro conta 77.628 pazienti inseriti da 126 centri specialistici, con un incremento costante sia del numero di centri sia della loro capacità di arruolamento. La percentuale di pazienti aggiornati (con almeno una visita negli ultimi 24 mesi) è cresciuta dal 33% (periodo 2000–2015) al 60% (periodo 2016–2022). Nella coorte registrata dopo il 2016, oltre il 75% dei pazienti risultava aggiornato nel 30% dei centri piccoli (33), nel 9% dei medi (11) e nel 100% dei centri grandi (2). Gli indicatori clinici hanno mostrato un miglioramento significativo per pazienti attivi, valutazioni EDSS semestrali e annuali, visite semestrali, prima visita entro un anno e risonanza magnetica annuale.

Conclusioni Metodi e strategie strutturati per garantire la qualità e l'affidabilità dei registri clinici sono cruciali, fornendo indicazioni essenziali per le politiche sanitarie basate sull'evidenza e per la ricerca scientifica.

Pubblicazione scientifica Mosconi P, Guerra T, Paletta P, D'Ettorre A, Ponzio M, Battaglia MA, Amato MP, Bergamaschi R, Capobianco M, Comi G, Gasperini C, Patti F, Pugliatti M, Olivelli M, Trojano M, Lepore V; Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register Centres Group. Data monitoring roadmap. The experience of the Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register. *Neurol Sci.* 2023 Nov;44(11):4001-4011. [doi: 10.1007/s10072-023-06876-9](https://doi.org/10.1007/s10072-023-06876-9). Epub 2023 Jun 14. PMID: [37311951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37311951/).





Il registro italiano sclerosi multipla

Maria Trojano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Nell'ultimo decennio si è assistito a uno straordinario incremento nella disponibilità e nell'accesso a grandi database e registri di sclerosi multipla (SM) a livello mondiale. I registri rappresentano strumenti fondamentali per fornire informazioni rilevanti sull'impatto della malattia, sulla sua storia naturale e sulla sicurezza ed efficacia a lungo termine dei trattamenti. Studi osservazionali basati su dati della pratica clinica reale (real-world) rispondono a quesiti essenziali per la gestione terapeutica quotidiana. Nel 2014, la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), in collaborazione con i centri clinici italiani, ha promosso e finanziato la creazione del Registro Italiano SM, proseguendo l'esperienza della rete Italian MS Database Network attiva dal 2001. L'obiettivo primario è creare una struttura multicentrica organizzata per raccogliere i dati della popolazione affetta da SM, definire con maggiore precisione l'epidemiologia della malattia, migliorare la qualità dell'assistenza e promuovere progetti di ricerca prioritari. Lo scopo del contributo è presentare l'attuale organizzazione e rete del Registro, la metodologia adottata per migliorare la qualità della raccolta dati e la facilitazione dello scambio di informazioni e della collaborazione nazionale e internazionale.

Risultati L'infrastruttura del Registro ha strutturato una rete coordinata di centri specialistici che raccoglie in modo sistematico i dati della popolazione con SM. L'implementazione di procedure metodologiche e standard qualitativi per il monitoraggio dei dati ha consentito di migliorare la precisione delle registrazioni e di rendere la piattaforma idonea all'interscambio informativo e alla cooperazione scientifica con gruppi di ricerca italiani e internazionali.

Conclusioni Il Registro Italiano SM costituisce una solida piattaforma di ricerca epidemiologica e clinica in grado di connettere medici, pazienti, istituzioni e industria, fornendo evidenze real-world fondamentali per la medicina personalizzata e per le decisioni di salute pubblica.

Pubblicazione scientifica Trojano M, Bergamaschi R, Amato MP, Comi G, Ghezzi A, Lepore V, Marrosu MG, Mosconi P, Patti F, Ponzio M, Zaratin P, Battaglia MA; Italian Multiple Sclerosis Register Centers Group. The Italian multiple sclerosis register. *Neurol Sci.* 2019 Jan;40(1):155-165. [doi: 10.1007/s10072-018-3610-0](https://doi.org/10.1007/s10072-018-3610-0). Epub 2018 Nov 13. PMID: 30426289.





AREA TEMATICA

TERAPIE



Studio OCREVID (Utilizzo dell'OCRELizumab durante la pandemia di coVID-19 in Italia)

Antonio Gallo, Alvino Bisecco

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate,
Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Ocrelizumab (OCR) è un anticorpo monoclonale anti-CD20 approvato per le forme recidivanti e primariamente progressive di SM, somministrato per via endovenosa ogni 6 mesi. Durante l'emergenza da COVID-19, la deplezione B-cellulare ha sollevato dubbi sulla sicurezza di mantenere inalterati gli schemi terapeutici. Lo studio osservazionale multicentrico OCREVID, basato sul Registro Italiano SM, si è proposto di descrivere l'impatto della prima ondata pandemica (febbraio-giugno 2020) sulla continuità delle infusioni di OCR, identificare i fattori predittivi di ritardo e valutare se l'estensione dell'intervallo di somministrazione influenzasse l'efficacia clinica (tasso di ricadute) e radiologica (nuove lesioni T2 o T1-Gd+).

Risultati La popolazione è stata suddivisa in due gruppi in base all'intervallo tra le infusioni: dosaggio standard (SID, ≤30 settimane) ed esteso (EID, >30 settimane). I dati estratti dal registro hanno evidenziato un generale e significativo rinvio delle infusioni durante la prima ondata pandemica. Nessun fattore clinico o demografico è risultato predittivo del ritardo, fatta eccezione per la collocazione geografica dei Centri SM nel Nord Italia, l'area maggiormente colpita dall'inizio dell'emergenza sanitaria. Nonostante l'estensione dell'intervallo di somministrazione nel gruppo EID fino a 40 settimane, non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi nell'incidenza di recidive cliniche o di nuove lesioni alla risonanza magnetica rispetto al gruppo SID, registrando un'incidenza di eventi infiammatori estremamente bassa in entrambi i bracci di trattamento.

Conclusioni L'estensione dell'intervallo di somministrazione di ocrelizumab oltre le 30 e fino a 40 settimane si è dimostrata una strategia sicura che non compromette il controllo dell'attività di malattia nel breve-medio termine. Tale flessibilità rappresenta un'importante opzione gestionale per i neurologi in situazioni straordinarie quali emergenze sanitarie, campagne vaccinali o sovrapposizione di comorbidità infettive.

Pubblicazione scientifica Bisecco A, Matrone F, Capobianco M, De Luca G, Filippi M, Granella F, Lus G, Marfia GA, Mirabella M, Patti F, Trojano M, Mascolo A, Copetti M, Tedeschi G, Gallo A; OCREVID study group on behalf of the Italian MS Register. COVID-19 outbreak in Italy: an opportunity to evaluate extended interval dosing of ocrelizumab in MS patients. J Neurol. 2023 Nov 20. doi: [10.1007/s00415-023-12084-4](https://doi.org/10.1007/s00415-023-12084-4). Online ahead of print. PMID: 37982852.





Analisi retrospettiva non interventistica del Registro Italiano Sclerosi Multipla per valutare l'impatto dell'attività di malattia nelle scelte terapeutiche durante le fasi recidivante e progressiva attiva di sclerosi multipla

Maria Trojano

Centro SM, DiBraIn, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Circa l'85% delle persone con sclerosi multipla riceve inizialmente una diagnosi di forma recidivante-remittente, ma nel corso del tempo una quota rilevante continua a mostrare attività di malattia, rendendo necessario il passaggio a trattamenti più incisivi per contrastare la disabilità. Questo studio, basato sui dati del Registro Italiano Sclerosi Multipla, ha analizzato le forme recidivanti-remittenti e secondariamente progressive con malattia attiva. L'obiettivo primario era quantificare i pazienti che cambiano terapia modificante la malattia (DMT) a causa della comparsa di recidive e individuare i fattori clinici e farmacologici alla base di queste scelte.

Risultati La coorte analizzata, con almeno 5 anni di follow-up e 3 valutazioni EDSS, comprendeva 21.174 pazienti con forma recidivante-remittente e 1.153 con forma secondariamente progressiva. Tra questi, presentavano malattia attiva (almeno una ricaduta negli ultimi 2 anni) 4.161 pazienti del primo gruppo (19,7%) e 578 del secondo (50,1%); nel complesso, 2.694 pazienti attivi (56,8%) hanno effettuato un cambio terapeutico. I pazienti con malattia attiva erano significativamente più giovani (età mediana 36,5 vs 39,6 anni) e con disabilità inferiore (EDSS mediano 2,0 vs 2,5) rispetto ai non attivi. L'analisi multivariata ha mostrato che l'uso di farmaci ad alta efficacia è fortemente protettivo contro il cambio terapeutico dovuto a recidive rispetto a quelli a moderata efficacia (OR = 0,43), con il vantaggio maggiore osservato per i farmaci anti-CD20 (OR = 0,14). Nel dettaglio, rispetto all'interferone beta, il rischio di cambiare terapia si è ridotto notevolmente con alemtuzumab (OR = 0,08), ocrelizumab (OR = 0,10), rituximab (OR = 0,23) e natalizumab (OR = 0,48).

Conclusioni L'attività clinica di malattia rappresenta il principale motore per la sostituzione della cura nelle forme recidivanti. L'impiego tempestivo di terapie ad alta efficacia, in particolar modo dei farmaci anti-CD20, riduce drasticamente il rischio di riattivazione della patologia, garantendo una maggiore stabilità del percorso terapeutico nel lungo termine.

Pubblicazione scientifica Iaffaldano P, Lucisano G, Guerra T, Patti F, Cocco E, De Luca G, Brescia Morra V, Pozzilli C, Zaffaroni M, Ferraro D, Gasperini C, Salemi G, Bergamaschi R, Lus G, Inglese M, Romano S, Bellantonio P, Di Monte E, Maniscalco GT, Conte A, Lugaresi A, Vianello M, Torri Clerici VLA, Di Sapio A, Pesci I, Granella F, Totaro R, Marfia GA, Danni MC, Cavalla P, Valentino P, Aguglia U, Montepietra S, Ferraro E, Protti A, Spitaleri D, Avolio C, De Riz M, Maimone D, Cavaletti G, Gazzola P, Tedeschi G, Sessa M, Rovaris M, Di Palma F, Gatto M, Cargnelutti D, De Robertis F, Logullo FO, Rini A, Meucci G, Ardito B, Banfi P, Nasuelli D, Paolicelli D, Rocca MA, Portaccio E, Chisari CG, Fenu G, Onofri M, Carotenuto A, Ruggieri S, Tortorella C, Ragonese P, Nica M, Amato MP, Filippi M, Trojano M; Italian MS Register. Evaluation of drivers of treatment switch in relapsing multiple sclerosis: a study from the Italian MS Registry. J Neurol. 2024 Mar;271(3):1150-1159. doi: [10.1007/s00415-023-12137-8](https://doi.org/10.1007/s00415-023-12137-8).





Delineare le scelte di trattamento nella SM durante due epoche diverse: una valutazione della pratica clinica utilizzando il Registro Italiano SM

Maria Trojano, Pietro Iaffaldano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Negli ultimi vent'anni la disponibilità di terapie modificanti la malattia (DMT) è aumentata notevolmente, rendendo più complessa la scelta del trattamento iniziale. Questo studio, condotto su 18 centri tramite il Registro Italiano Sclerosi Multipla, si è proposto di valutare l'evoluzione delle abitudini prescrittive tra due epoche storiche distinte e di confrontare l'efficacia clinica delle opzioni di prima linea in pazienti con forma recidivante-remittente mai trattati prima (naïve).

Risultati L'analisi ha confrontato la «Old Era» (1.795 pazienti trattati prima dell'introduzione di teriflunomide, di cui 422 con glatiramer acetato) e la «New Era» (1.097 pazienti successivi all'arrivo di dimetilfumarato, di cui 338 con farmaci orali). Nella prima epoca, dominata dagli iniettabili, glatiramer acetato veniva prescritto soprattutto a pazienti più anziani e con comorbidità, mentre l'interferone beta era più impiegato al Sud (con una variabilità geografica compresa tra il 2% e il 20%). Nella seconda epoca, teriflunomide è stata scelta prevalentemente per soggetti più anziani, con malattia di più lunga durata ma con poche comorbidità (impatto geografico del 7%). Riguardo all'efficacia clinica nella «New Era», tra i pazienti con disabilità lieve (EDSS basale ≤ 3) il dimetilfumarato è risultato associato a un rischio ridotto di recidiva, mentre teriflunomide e un maggior numero di ricadute pregresse lo hanno aumentato. Nei pazienti con disabilità moderata (EDSS basale > 3), il rischio di recidiva è risultato invece più elevato nei giovani.

Conclusioni L'avvento dei farmaci orali ha modificato la pratica clinica in Italia: se prima glatiramer acetato era l'opzione principale nei profili più complessi per età o patologie concomitanti, i nuovi orali sono stati indirizzati soprattutto a pazienti senza comorbidità. Inoltre, nei pazienti con disabilità lieve (EDSS ≤ 3), il dimetilfumarato garantisce un miglior controllo delle ricadute rispetto a teriflunomide, offrendo indicazioni utili per personalizzare la prima linea terapeutica.



Fingolimod versus interferone beta/acetato di glatiramer dopo la sospensione di natalizumab nella sclerosi multipla.

Pietro Iaffaldano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'efficacia comparativa di fingolimod rispetto a interferone beta o glatiramer acetato è stata valutata attraverso uno studio di coorte multicentrico, osservazionale e prospettico che ha incluso 613 pazienti con sclerosi multipla recidivante in seguito all'interruzione di natalizumab nel Registro Italiano iMedWeb. L'obiettivo principale è stato stimare il rischio di recidiva durante il periodo di sospensione (wash-out) non trattato e nel corso delle terapie di passaggio tramite modelli di regressione di Poisson, confrontando successivamente i pazienti mediante l'appaiamento con propensity score (1 a 1) alla data dello switch.

Risultati Durante il periodo di wash-out, un maggiore rischio di recidive è emerso nei pazienti con più recidive prima di natalizumab e in quelli che lo avevano interrotto per inefficacia, scelta del paziente o eventi avversi. I fattori indipendenti che hanno influenzato maggiormente il rischio di recidiva dopo l'inizio delle terapie di switch sono stati un periodo di wash-out superiore a 3 mesi, il numero di recidive durante e prima di natalizumab e la presenza di comorbidità. Il passaggio a fingolimod è stato associato a una riduzione del 64% del rischio corretto di recidiva rispetto a interferone beta o glatiramer acetato. Nel campione appaiato con propensity score, il modello di Poisson ha mostrato una minore incidenza di recidive con fingolimod a 12 mesi di follow-up. La probabilità cumulativa di una prima recidiva è risultata significativamente inferiore con fingolimod, mentre il tempo alla progressione confermata della disabilità a 3 mesi non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi.

Conclusioni I risultati indicano la superiorità di fingolimod rispetto a interferone beta e glatiramer acetato nel controllare la riattivazione della malattia dopo la sospensione di natalizumab nella pratica clinica reale.

Pubblicazione scientifica Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, Brescia Morra V, Ghezzi A, Millefiorini E, Patti F, Lugaresi A, Zimatore GB, Marrosu MG, Amato MP, Bertolotto A, Bergamaschi R, Granella F, Coniglio G, Tedeschi G, Sola P, Lus G, Ferrò MT, Iuliano G, Corea F, Protti A, Cavalla P, Guareschi A, Rodegher M, Paolicelli D, Tortorella C, Lepore V, Prosperini L, Saccà F, Baroncini D, Comi G, Trojano M; Italian iMed-Web database. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. Brain. 2015 Nov;138(Pt 11):3275-86. doi: [10.1093/brain/awv260](https://doi.org/10.1093/brain/awv260).





Studio retrospettivo multicentrico sulla valutazione dell'efficacia di Rituximab nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla recidivante precedentemente trattati con farmaci ad elevata efficacia (RENEGADE)

Francesco Patti

Centro Sclerosi Multipla, AOL Policlinico Vittorio Emanuele, Università di Catania, Catania, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'introduzione di terapie ad alta efficacia (come natalizumab, fingolimod o alemtuzumab) ha trasformato la cura della sclerosi multipla recidivante-remittente. Tuttavia, la loro interruzione per problemi di tollerabilità, fallimento clinico o motivi di sicurezza — come il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) — può innescare una brusca riattivazione della patologia (effetto rebound). In questo scenario, rituximab — un anticorpo monoclonale che riduce i linfociti B — rappresenta una promettente opzione di salvataggio, sebbene i dati nella pratica reale siano ancora limitati. Questo studio multicentrico, condotto tramite il Registro Italiano Sclerosi Multipla, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di rituximab proprio nei pazienti costretti a sospendere trattamenti altamente efficaci.

Risultati L'analisi ha incluso 362 pazienti provenienti da 23 centri italiani che sono passati a rituximab. Il trattamento ha determinato una significativa riduzione sia delle ricadute cliniche sia delle lesioni infiammatorie alla risonanza magnetica, con esiti particolarmente favorevoli nei soggetti precedentemente trattati con fingolimod, alemtuzumab e cladribina. Sul piano della disabilità, il 27,6% dei pazienti ha manifestato una progressione indipendente dalle ricadute (PIRA) nei primi 2 anni, senza differenze rilevanti nei tempi di progressione tra i diversi trattamenti di provenienza. Il profilo di sicurezza è risultato ottimo: soltanto il 5% dei casi ha sviluppato eventi avversi moderati o gravi e non si è verificato alcun episodio di PML. Infine, un'età più matura e un punteggio di disabilità più alto all'inizio della terapia sono risultati associati a un rischio maggiore di progressione complessiva.

Conclusioni Rituximab si conferma una strategia di salvataggio efficace, sicura e ben tollerata per gestire i pazienti che devono interrompere cure ad alta efficacia. La sua capacità di contenere l'infiammazione e stabilizzare la disabilità ne fa una valida risorsa terapeutica (attualmente *off-label*), particolarmente utile nei quadri clinici più complessi, refrattari o ad alto rischio di ripresa della malattia.

Pubblicazione scientifica Chisari CG, Lo Fermo S, Di Sapio A, Amato MP, Salemi G, Pesci I, Curti E, Ferraro D, Lugaresi A, Massacesi L, Inglese M, Gazzola P, Realmuto S, Fioretti C, Aguglia U, Montepietra S, Filippi M, Patti F; Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register Group. Effectiveness of Rituximab in rElapsiNg Multiple SclErosis previously treated with hiGhly-Active Disease modifying thErapies (RENEGADE study). J Neurol. 2025 Dec 24;273(1):47. doi: [10.1007/s00415-025-13520-3](https://doi.org/10.1007/s00415-025-13520-3).





La nuova generazione di modulatori del recettore della sfingosina 1-fosfato (S1P) nella pratica clinica: studio osservazionale dal Registro Italiano della SM

Roberto Bergamaschi

Centro Sclerosi Multipla, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi I modulatori del recettore S1P di seconda generazione (ozanimod, disponibile in Italia da settembre 2021, e ponesimod, da fine 2022) offrono nuove opzioni per la sclerosi multipla recidivante-remittente attiva. Sebbene i trial clinici ne abbiano dimostrato sicurezza ed efficacia, i dati raccolti nella pratica reale sono essenziali per comprendere il comportamento dei farmaci su una popolazione più ampia e non selezionata. Questo studio osservazionale multicentrico durato 2 anni ha confrontato il capostipite di prima generazione (fingolimod) con le due molecole più recenti (ozanimod e ponesimod), con l'obiettivo di guidare le scelte terapeutiche quotidiane dei neurologi.

Risultati L'indagine ha analizzato 2.208 pazienti (67% donne): 1.218 trattati con ozanimod (55%), 619 con fingolimod (28%) e 371 con ponesimod (17%). La proporzione tra i sessi e la disabilità iniziale (punteggio medio EDSS compreso tra 2,2 e 2,6) erano simili tra i gruppi. Tuttavia, i pazienti trattati con fingolimod avevano un'età maggiore all'avvio della terapia (47,1 anni contro 44,8 di ozanimod) e una durata di malattia più lunga (18,6 anni contro 13,6 di ozanimod e 12,1 di ponesimod). Non sono emerse differenze significative nella frequenza delle ricadute, nel tempo alla prima ricaduta o nelle nuove lesioni alla risonanza magnetica. Di contro, a due anni la progressione confermata della disabilità è risultata più elevata con ozanimod (18%) rispetto a ponesimod (16%) e fingolimod (12%). Il profilo di tollerabilità è stato ottimo: eventi avversi segnalati nel 4% dei casi (99 pazienti, 20 correlati a COVID-19) e interruzioni terapeutiche nel 6% (123 pazienti), senza disparità tra farmaci.

Conclusioni Nella pratica clinica i tre farmaci vengono indirizzati a profili differenti: fingolimod è impiegato in pazienti con malattia più lunga e meno giovani, mantenendo comunque il minor tasso di progressione della disabilità a 2 anni. L'efficacia sul controllo delle ricadute e delle lesioni radiologiche è equivalente per tutte e tre le molecole, a fronte di un'elevata tollerabilità complessiva e di basse percentuali di interruzione.

Studio retrospettivo multicentrico sulla valutazione dell'efficacia di Ocrelizumab nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla primariamente progressiva (OPPORTUNITY)

Francesco Patti

Centro Sclerosi Multipla, AOL Policlinico Vittorio Emanuele, Università di Catania, Catania, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) è una forma grave di SM (10-15% dei casi), caratterizzata da un accumulo continuo di disabilità fin dall'esordio. Ocrelizumab, anticorpo monoclonale contro i linfociti B CD20-esprimenti, ha dimostrato nel trial ORATORIO di ridurre la progressione della disabilità nei pazienti con SMPP. In Italia, dal 2017, il farmaco è stato reso accessibile tramite Programma di Uso Compassionevole (CUP). Diversi pazienti trattati nel CUP non soddisfacevano i rigidi criteri di ammissibilità dello studio ORATORIO (età tra 18 e 55 anni, EDSS tra 3.0 e 6.5, durata di malattia <10-15 anni), ma hanno proseguito la terapia su scelta clinica. Lo studio retrospettivo multicentrico OPPORTUNITY ha valutato l'efficacia reale (real-world) di ocrelizumab nei pazienti trattati al di fuori dei criteri registrativi (gruppo non-ORATORIO), confrontandoli con chi vi rispondeva (gruppo ORATORIO). I dati provengono dal Registro Italiano SM e dal database CUP, valutando il peggioramento confermato dell'EDSS (CEW) a 12 e 24 mesi.

Risultati Su 887 pazienti identificati con SMPP che avevano ricevuto ocrelizumab, 589 hanno soddisfatto i criteri di inclusione (età media 49,7 anni). Tra questi, 149 (25,3%) rispondevano ai criteri ORATORIO e 440 (74,7%) vi esulavano. Nel gruppo non-ORATORIO, il 57,3% aveva un'età >55 anni, il 74,7% un EDSS >6.5 e il 42% una durata di malattia >10-15 anni. La probabilità cumulata di CEW a 24 mesi (aumento di EDSS ≥ 1 punto) è risultata simile tra il gruppo ORATORIO (22,8%) e non-ORATORIO (27,5%, $p=0.6$). Tuttavia, la stratificazione per età ha evidenziato che i pazienti con età >65 anni al basale presentavano un rischio significativamente maggiore di progressione della disabilità a 24 mesi (HR 2,51; $p=0,01$) rispetto a quelli di età inferiore a 55 anni.

Conclusioni OPPORTUNITY evidenzia che ocrelizumab mantiene un'efficacia comparabile nel rallentare la disabilità anche nei pazienti con SMPP con EDSS e durata di malattia superiori ai limiti di ORATORIO. Tuttavia, il beneficio diminuisce sopra i 65 anni per effetto dell'immunosenescenza e delle comorbidità. Ciò suggerisce l'opportunità di estendere l'uso di ocrelizumab nella pratica reale a pazienti con SMPP selezionati di età inferiore ai 65 anni.

Pubblicazione scientifica Chisari CG, Bianco A, Brescia Morra V, Calabrese M, Capone F, Cavalla P, Chiavazza C, Comi C, Danni M, Filippi M, Iaffaldano P, Lanzillo R, Lo Fermo S, Lucisano A, Lugaresi A, Lus G, Marfia GA, Marinelli F, Mirabella M, Moiola L, Perin C, Realmuto S, Toscano S, Trojano M, Vecchio D, Patti F; Italian MS Registry. Effectiveness of Ocrelizumab in Primary Progressive Multiple Sclerosis: a Multicenter, Retrospective, Real-world Study (OPPORTUNITY). Neurotherapeutics. 2023 Aug 23. doi: 10.1007/s13311-023-01415-y. Online ahead of print





Il fenotipo e il recupero delle ricadute nei pazienti con Sclerosi Multipla Recidivante Remittente: vecchie e nuove terapie modificanti il decorso a confronto

Emanuele D'Amico

Centro Sclerosi Multipla, AOL Policlinico Vittorio Emanuele, Università di Catania, Catania, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Nella sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR), l'accumulo di disabilità è fortemente influenzato dalla gravità e dal mancato recupero dopo le ricadute (sequele), un fenomeno che riguarda tra il 34% e il 59% degli episodi acuti. Nonostante la loro importanza prognostica, le specifiche caratteristiche cliniche (fenotipo) delle ricadute sono state poco approfondite. Questo studio ha analizzato il fenotipo della prima ricaduta e il grado di recupero incompleto nei primi 5 anni di trattamento in base al farmaco modificante la malattia (DMT) di prima linea, valutando inoltre l'impatto dei diversi fenotipi sul rischio di raggiungere un punteggio di disabilità pari a EDSS $\geq$ 4,0.

Risultati Su una coorte di 2.676 pazienti eleggibili, è stato caratterizzato il fenotipo di 712 prime ricadute. Nei 5 anni di osservazione, il rischio di andare incontro a recidive è risultato più alto nelle donne (HR = 1,3; $p = 0,005$) e nei pazienti con un maggior numero di eventi prima della diagnosi (HR = 1,1; $p < 0,001$), mentre un'età più avanzata all'avvio della terapia mostrava un rischio lievemente inferiore (HR = 0,98; $p < 0,001$). Il fenotipo piramidale è risultato legato a un'età più matura e a una disabilità basale maggiore, associandosi a un rischio quasi doppio di sequele moderate o gravi (OR = 1,95; $p < 0,001$). Anche l'età avanzata (OR = 1,02; $p = 0,004$) e la comparsa di una seconda ricaduta prima di iniziare il DMT (OR = 1,72; $p = 0,044$) sono risultate significativamente correlate a un peggiore recupero clinico.

Conclusioni La caratterizzazione dettagliata del fenotipo delle ricadute fin dalle fasi precoci della SMRR fornisce informazioni determinanti sul rischio di disabilità residua. Riconoscere i sintomi a prognosi più sfavorevole — in particolare le manifestazioni piramidali — rappresenta un elemento chiave per orientare in modo più tempestivo ed efficace la scelta del trattamento di prima linea.

Pubblicazione scientifica Zanghi A, Galgani S, Bellantonio P, Zaffaroni M, Borriello G, Inglese M, Romano S, Conte A, Patti F, Trojano M, Avolio C, D'Amico E; Italian MS Registry. Relapse-associated worsening in a real-life multiple sclerosis cohort: the role of age and pyramidal phenotype. Eur J Neurol. 2023 Sep;30(9):2736-2744. doi: [10.1111/ene.15910](https://doi.org/10.1111/ene.15910). Epub 2023 Jun 29.





Valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei trattamenti nella sclerosi multipla progressiva

Maria Pia Amato

Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze, Università degli Studi di Firenze,
Centro SM SODc Riabilitazione Neurologica, AOU Careggi, Firenze, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Ad eccezione di ocrelizumab, i trial clinici e gli studi di vita reale non hanno evidenziato benefici generali nell'uso dei farmaci modificanti la malattia (DMT) nella sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP). Tuttavia, evidenze recenti suggeriscono che un trattamento precoce e continuativo possa proteggere dalla disabilità severa nei pazienti con attività infiammatoria. Sfruttando i dati del Registro Italiano Sclerosi Multipla, questo studio ha valutato se i soggetti con SMPP attiva o con ricadute cliniche sovrapposte possano beneficiare dei DMT (spesso usati *off-label*), analizzando l'impatto di tempestività, durata dell'esposizione e tipo di molecola sul tempo al raggiungimento di un punteggio EDSS pari a 7.0 (necessità della sedia a rotelle).

Risultati L'analisi ha incluso 1.139 pazienti (55% donne, età media basale di 48,3 anni ed EDSS medio di 4,1), seguiti per una media di 11,8 anni. Durante il follow-up, 746 pazienti (65%) hanno assunto un DMT e 438 (38%) hanno raggiunto l'EDSS 7.0. Nel complesso della coorte, l'uso dei DMT non ha ridotto in modo significativo il rischio di progressione a EDSS 7.0 (aHR = 1,09; p = 0,417). Tuttavia, nei pazienti con ricadute cliniche sovrapposte al decorso progressivo, l'esposizione al trattamento ha ridotto sensibilmente il rischio di dipendenza dalla sedia a rotelle (aHR = 0,61; p = 0,007). Inoltre, tra i pazienti responsivi, il beneficio è risultato massimo in chi ha iniziato la terapia più precocemente e l'ha mantenuta più a lungo (aHR = 0,45; p = 0,001), dato confermato anche dopo analisi appaiata per propensione.

Conclusioni L'infiammazione costituisce una componente modificabile che incide sulla disabilità sul lungo periodo anche nel fenotipo primariamente progressivo. L'avvio tempestivo e l'uso prolungato di terapie DMT offrono un vantaggio concreto nei pazienti che manifestano ricadute sovrapposte, fornendo indicazioni preziose per la pratica clinica e per l'impostazione di futuri trial terapeutici.

Pubblicazione scientifica Portaccio E, Fonderico M, Iaffaldano P, Pastò L, Razzolini L, Bellinva A, De Luca G, Ragonese P, Patti F, Brescia Morra V, Cocco E, Sola P, Inglese M, Lus G, Pozzilli C, Maimone D, Lugaesi A, Gazzola P, Comi G, Pesci I, Spitaleri D, Rezzonico M, Vianello M, Avolio C, Logullo FO, Granella F, Salvetti M, Zaffaroni M, Lucisano G, Filippi M, Trojano M, Amato MP; Italian Multiple Sclerosis Register Centers Group. Disease-Modifying Treatments and Time to Loss of Ambulatory Function in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2022 Sep 1;79(9):869-878. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1929. PMID: 35877104 [Clinical Trial](#).



Valutazione dell'efficacia di diversi schemi di somministrazione di Natalizumab in real word life: uno studio retrospettivo multicentrico italiano

Francesco Patti

Centro Sclerosi Multipla, AOL Policlinico Vittorio Emanuele, Università di Catania, Catania, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Natalizumab (NTZ) è un anticorpo monoclonale altamente efficace nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR). Gli studi clinici hanno dimostrato una significativa riduzione delle ricadute, delle nuove lesioni alla risonanza magnetica e della progressione della disabilità. Tuttavia, il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) ha portato alla ricerca di strategie terapeutiche più sicure. Tra queste, la somministrazione a intervalli prolungati (EID) potrebbe ridurre il rischio di PML mantenendo il controllo della malattia. Il presente studio multicentrico confronta efficacia e sicurezza dei regimi standard (SID) ed estesi (EID) in pazienti italiani con SM.

Risultati Lo studio ha incluso 2.092 pazienti con SMRR trattati con NTZ in 30 Centri italiani, di cui il 59,9% con somministrazione a intervallo standard (SID) e il 40,1% con intervallo prolungato (EID). Non sono emerse differenze significative tra i due regimi in termini di tasso annualizzato di ricadute (annualized relapse rate, ARR), punteggio alla Expanded Disability Status Scale (EDSS), stato di assenza di attività di malattia (no evidence of disease activity, NEDA-2), progressione o miglioramento della disabilità, sia a 12 sia a 24 mesi. Anche il peggioramento cumulativo dell'EDSS (cumulative EDSS worsening, CEW) e il tempo alla prima ricaduta non differivano significativamente. L'indice del virus JC (JCV) è aumentato in entrambi i gruppi. Nel complesso, l'EID ha mostrato un'efficacia comparabile al SID nel controllo della malattia.

Conclusioni Questo studio multicentrico ha dimostrato che l'intervallo di somministrazione esteso di NTZ mostra efficacia comparabile al regime standard. Se futuri studi ne confermeranno tollerabilità e sicurezza, questa modalità di somministrazione potrebbe aprire nuove prospettive terapeutiche.

Pubblicazione scientifica Reference 1: Chisari CG, Aguglia U, Amato MP, Bergamaschi R, Bertolotto A, Bonavita S, Morra VB, Cavalla P, Cocco E, Conte A, Cottone S, De Luca G, Di Sapio A, Filippi M, Gallo A, Gasperini C, Granella F, Lus G, Maimone D, Maniscalco GT, Marfia G, Moiola L, Paolicelli D, Pesci I, Ragonese P, Rovaris M, Salemi G, Solaro C, Totaro R, Trojano M, Vianello M, Zaffaroni M, Lepore V, Patti F; Italian MS Register Study Group. Long-term effectiveness of natalizumab in secondary progressive multiple sclerosis: A propensity-matched study. *Neurotherapeutics*. 2024 May;21(4):e00363. doi: [10.1016/j.neurot.2024.e00363](https://doi.org/10.1016/j.neurot.2024.e00363).

Pubblicazione scientifica Reference 2: Chisari CG, Comi G, Filippi M, Paolicelli D, Iaffaldano P, Zaffaroni M, Brescia Morra V, Cocco E, Marfia GA, Grimaldi LM, Inglese M, Bonavita S, Lugaesi A, Salemi G, De Luca G, Cottone S, Conte A, Sola P, Aguglia U, Maniscalco GT, Gasperini C, Ferrò MT, Pesci I, Amato MP, Rovaris M, Solaro C, Lus G, Maimone D, Bergamaschi R, Granella F, Di Sapio A, Bertolotto A, Totaro R, Vianello M, Cavalla P, Bellantonio P, Lepore V, Patti F; Italian MS Register Study Group. PML risk is the main factor driving the choice of discontinuing natalizumab in a large multiple sclerosis population: results from an Italian multicenter retrospective study. *J Neurol*. 2022 Feb;269(2):933-944. doi: [10.1007/s00415-021-10676-6](https://doi.org/10.1007/s00415-021-10676-6). Epub 2021 Jun 28. PMID: [34181077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34181077/).

Pubblicazione scientifica Reference 3: Chisari CG, Grimaldi LM, Salemi G, Ragonese P, Iaffaldano P, Bonavita S, Sparaco M, Rovaris M, D'Arma A, Lugaesi A, Ferrò MT, Grossi P, Di Sapio A, Cocco E, Granella F, Curti E, Lepore V, Trojano M, Patti F; Italian MS Register Study Group. Clinical effectiveness of different natalizumab interval dosing schedules in a large Italian population of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Dec;91(12):1297-1303. doi: [10.1136/jnnp-2020-323472](https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323472). Epub 2020 Oct 14. PMID: [33055141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33055141/).





Studio pilota retrospettivo sugli effetti a lungo termine di Cladribina in pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante remittente o sindrome clinicamente isolata

Francesco Patti

Centro Sclerosi Multipla, AOL Policlinico Vittorio Emanuele, Università di Catania, Catania, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Lo studio CLARINET-MS è stato condotto con l'obiettivo di valutare, nella pratica clinica reale, il decorso della malattia e i trattamenti successivi in pazienti italiani con sindrome clinicamente isolata o sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente precedentemente trattati con cladribina in compresse. I dati, anonimizzati e raccolti retrospettivamente attraverso il database iMedWeb, hanno incluso pazienti provenienti da precedenti studi clinici, tra cui ORACLE, CLARITY e ONWARD. Lo studio aveva inoltre un obiettivo esplorativo volto a valutare la fattibilità di un'analisi retrospettiva di più ampie dimensioni, considerando la completezza dei dati disponibili e la percentuale di pazienti persi al follow-up.

Risultati SNella popolazione italiana analizzata, costituita da 80 pazienti, il periodo di osservazione nel Registro Italiano della SM variava da 1 a 137 mesi, con una media di 80,3 mesi. L'analisi mediante curve di Kaplan-Meier (KM) ha evidenziato che la probabilità di rimanere liberi da ricadute dopo l'ultima dose di cladribina era dell'84,8% a 12 mesi, del 66,2% a 36 mesi e del 57,2% a 60 mesi. A 5 anni, la probabilità di rimanere liberi dalla progressione della malattia era pari al 63,7%. Per quanto riguarda la necessità di iniziare un nuovo trattamento modificante la malattia (disease-modifying treatment, DMT), la probabilità di non dover modificare la terapia a 60 mesi era del 28,1%, mentre il tempo mediano al cambiamento terapeutico era di 32,1 mesi.

Conclusioni Nel complesso, i risultati confermano, in un contesto di pratica clinica reale e con un periodo di osservazione prolungato, l'efficacia a lungo termine della cladribina. Oltre la metà dei pazienti non ha presentato ricadute né progressione della disabilità nei 5 anni successivi all'ultima dose, suggerendo un mantenimento dell'effetto terapeutico anche negli anni successivi ai brevi cicli di trattamento iniziali.

Pubblicazione scientifica Patti F, Visconti A, Capacchione A, Roy S, Trojano M; CLARINET-MS Study Group. Long-term effectiveness in patients previously treated with cladribine tablets: a real-world analysis of the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS). Ther Adv Neurol Disord. 2020 Jun 10;13:1756286420922685. doi: [10.1177/1756286420922685](https://doi.org/10.1177/1756286420922685). eCollection 2020.





Big Multiple Sclerosis Data (BMSD) network

Maria Trojano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Nata nel 2014, la rete internazionale Big Multiple Sclerosis Data (BMSD) unisce i registri nazionali SM di Italia (RISM), Svezia (SMSReg), Francia (OFSEP), Danimarca (DMSR), Germania (GMSR), Repubblica Ceca (ReMuS) e la banca dati MSBase. L'obiettivo principale è di armonizzare e condividere grandi volumi di dati clinici (big data) per condurre studi epidemiologici e clinici di elevata potenza statistica. Dopo la fase di fattibilità, basata sull'allineamento delle variabili e delle strutture di governance, sono stati realizzati tre progetti dimostrativi focalizzati su: efficacia dei trattamenti a lungo termine (guidato dal Registro Italiano - RISM), pattern e frequenze di interruzione terapeutica (guidato dal registro svedese - SMSReg) e traiettorie di disabilità nella SM progressiva (guidato da MSBase).

Risultati Nel primo studio, condotto su una coorte di 11.871 pazienti con SM recidivante-remittente con lungo follow-up, l'avvio del primo DMT entro 12 mesi dall'esordio della malattia (1° quintile) ha dimostrato di ridurre in modo significativo il rischio di accumulo di disabilità a lungo termine e di raggiungimento della disabilità irreversibile (EDSS 4.0 e 6.0) rispetto a trattamenti più tardivi. Il secondo studio, condotto su oltre 269.000 episodi di trattamento, ha evidenziato tassi di interruzione inferiori per fingolimod, natalizumab e interferoni, con l'86,6% dei pazienti che effettuava uno switch entro 6 mesi. Il terzo studio ha individuato tramite modelli misti tre distinte traiettorie di disabilità nei pazienti con forma secondariamente progressiva (lieve, moderata e grave). Il tempo mediano per EDSS 6 è stato di 12,2, 5 e 1,7 anni, rispettivamente per i 3 gruppi. I pazienti con il decorso del tempo di disabilità "grave" erano più giovani ($p < 0,001$) e con una durata della malattia più breve al basale ($p < 0,001$). Questi risultati indicano che per il trattamento della SPMS e nella progettazione di studi clinici futuri l'esistenza di classi eterogenee di pazienti potrebbe avere importanti implicazioni.

Conclusioni In conclusione, i risultati ottenuti dalla rete BMSD forniscono prove che la condivisione dei dati tra i registri SM è fattibile e può fornire una potenza statistica sufficiente per rilevare l'impatto del trattamento sugli esiti della disabilità a lungo termine e per selezionare specifiche sottopopolazioni che potrebbero aver bisogno di un approccio terapeutico più personalizzato.

Pubblicazione scientifica Trojano M, Iaffaldano P, Copetti M, Drahota J, Forsberg L, Mouresan EF, Pontieri L, Spelman T, Toschi N, Butzkueven H, Glaser A, Hillert J, Horakova D, Magyari M, Vukusic S, Lucisano G, Kalincik T. Big multiple sclerosis data network: novel modelling approaches for real-world data analysis. *J Neurol*. 2025 Nov 8;272(12):754. doi: [10.1007/s00415-025-13439-9](https://doi.org/10.1007/s00415-025-13439-9).



Pubblicazione scientifica Lorscheider J, Signori A, Subramaniam S, Benkert P, Vukusic S, Trojano M, Hillert J, Glaser A, Hyde R, Spelman T, Magyari M, Elberling F, Pontieri L, Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Gerlach O, Prat A, Girard M, Eichau S, Grammond P, Horakova D, Ramo-Tello C, Roos I, Buzzard K, Lechner Scott J, Sánchez-Menoyo JL, Alroughani R, Prévost J, Kuhle J, Gray O, Mathey G, Michel L, Ciron J, De Sèze J, Maillart E, Ruet A, Labauge P, Zephir H, Kwiatkowski A, van der Walt A, Kalincik T, Butzkueven H; Italian MS Register; Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP); MSBase Study Group; Swedish MS Registry; Big MS Data Network. Disease-modifying treatment and disability progression in subclasses of patients with primary progressive MS: results from the Big MS Data Network. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 Dec 6;jnnp-2024-334700. doi: [10.1136/jnnp-2024-334700](https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-334700).



Pubblicazione scientifica Glaser A, Butzkueven H, van der Walt A, Gray O, Spelman T, Zhu C, Trojano M, Iaffaldano P, Battaglia MA, Lucisano G, Vukusic S, Vukusic I, Casey R, Horakova D, Drahota J, Magyari M, Joensen H, Pontieri L, Elberling F, Klyve P, Mouresan EF, Forsberg L, Hillert J.



Big Multiple Sclerosis Data network: an international registry research network. J Neurol. 2024 Jun;271(6):3616-3624. doi: [10.1007/s00415-024-12303-6](https://doi.org/10.1007/s00415-024-12303-6).

Pubblicazione scientifica Spelman T, Magyari M, Butzkueven H, Van Der Walt A, Vukusic S, Trojano M, Iaffaldano P, Horáková D, Drahota J, Pellegrini F, Hyde R, Duquette P, Lechner-Scott J, Sajedi SA, Lalive P, Shaygannejad V, Ozakbas S, Eichau S, Alroughani R, Terzi M, Girard M, Kalincik T, Grand'Maison F, Skibina O, Khoury SJ, Yamout B, Sa MJ, Gerlach O, Blanco Y, Karabudak R, Oreja-Guevara C, Altintas A, Hughes S, McCombe P, Ampapa R, de Gans K, McGuigan C, Soysal A, Prevost J, John N, Inshasi J, Stawiarz L, Manouchehrinia A, Forsberg L, Sellebjerg F, Glaser A, Pontieri L, Joensen H, Rasmussen PV, Sejbaek T, Poulsen MB, Christensen JR, Kant M, Stilund M, Mathiesen H, Hillert J; Big MS Data Network: a collaboration of the Czech MS Registry, the Danish MS Registry, Italian MS Registry, Swedish MS Registry, MSBase Study Group, and OFSEP. Predictors of treatment switching in the Big Multiple Sclerosis Data Network. Front Neurol. 2023 Dec;14:1274194. doi: [10.3389/fneur.2023.1274194](https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1274194).



Pubblicazione scientifica Signori A, et al. Big MS Data Network. Heterogeneity on long-term disability trajectories in patients with secondary progressive MS: a latent class analysis from Big MS Data network. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 Sep 28;jnnp-2022-329987. doi: [10.1136/jnnp-2022-329987](https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329987).



Pubblicazione scientifica Iaffaldano P, Lucisano G, Butzkueven H, Hillert J, Hyde R, Koch-Henriksen N, Magyari M, Pellegrini F, Spelman T, Sørensen PS, Vukusic S, Trojano M. Early treatment delays long-term disability accrual in RRMS: Results from the BMSD network. Mult Scler. 2021 Sep;27(10):1543-1555. doi: [10.1177/13524585211010128](https://doi.org/10.1177/13524585211010128).



Pubblicazione scientifica Hillert J, Magyari M, Soelberg Sørensen P, Butzkueven H, Van Der Walt A, Vukusic S, Trojano M, Iaffaldano P, Pellegrini F, Hyde R, Stawiarz L, Manouchehrinia A, Spelman T. Treatment Switching and Discontinuation Over 20 Years in the Big Multiple Sclerosis Data Network. Front Neurol. 2021 Mar 17;12:647811. doi: [10.3389/fneur.2021.647811](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.647811).





Impatto nella pratica clinica reale della terapia precoce con interferone beta nella sclerosi multipla recidivante

Maria Trojano

Centro SM, DiBraIn, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Recenti evidenze supportano una maggiore efficacia del trattamento precoce rispetto a quello ritardato con interferone beta (IFN β) nei pazienti con un primo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla (SM). Questo studio si è proposto di valutare l'efficacia del trattamento precoce con IFN β nella SM recidivante-remittente (RRMS) definita e di determinare il momento ottimale per iniziare la terapia al fine di ottenere i massimi benefici sulla progressione della disabilità. Per condurre l'analisi, una coorte di 2.570 pazienti con RRMS trattati con IFN β è stata seguita prospetticamente fino a 7 anni in 15 Centri SM italiani. Sono stati impiegati modelli di regressione a rischi proporzionali di Cox corretti per i quintili del propensity score (PS) per valutare le differenze tra i gruppi con trattamento precoce e ritardato sul rischio di raggiungere una progressione di 1 punto nella scala Expanded Disability Status Scale (EDSS) e i punteggi di disabilità EDSS 4.0 e 6.0, analizzando vari intervalli di tempo dall'esordio della malattia.

Risultati I hazard ratios (HR) più bassi nei modelli corretti per il propensity score sono stati ottenuti applicando una soglia di inizio del trattamento entro 1 anno dall'esordio della malattia. Il trattamento precoce ha ridotto significativamente il rischio di raggiungere una progressione di 1 punto nel punteggio EDSS e il punteggio EDSS 4.0. Le analisi di sensibilità hanno inoltre confermato la robustezza dei risultati rispetto a fattori di confusione non misurati.

Conclusioni Il lavoro dimostra che maggiori benefici sulla progressione della disabilità possono essere ottenuti mediante un trattamento precoce con IFN β nella RRMS, individuando nell'intervallo entro un anno dall'esordio la finestra temporale ottimale per l'inizio della terapia.

Pubblicazione scientifica Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, Fuiani A, Zimatore GB, Tortorella C, Simone IL, Patti F, Ghezzi A, Zipoli V, Rossi P, Pozzilli C, Salemi G, Lugaresi A, Bergamaschi R, Millefiorini E, Clerico M, Lus G, Vianello M, Avolio C, Cavalla P, Lepore V, Livrea P, Comi G, Amato MP; Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN) Group. Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):513-20. doi: [10.1002/ana.21757](https://doi.org/10.1002/ana.21757).



Sorveglianza post-marketing dei farmaci modificanti la malattia nella sclerosi multipla: un'analisi esplorativa dell'effetto del sesso nel trattamento con interferone beta

Maria Trojano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi I risultati derivanti da studi clinici randomizzati (RCT) sull'influenza del genere nella risposta ai farmaci modificanti il decorso della malattia (DMT) nella sclerosi multipla (MS) sono scarsi e contrastanti, rendendo gli studi osservazionali particolarmente preziosi per valutare l'efficacia in sottogruppi non esaminati negli RCT. Questo studio si è proposto di condurre un'analisi post-marketing finalizzata a valutare l'effetto del genere sulla risposta al trattamento con interferone beta (IFN β) in una coorte di pazienti con SM recidivante (RR). Una coorte di 2.570 pazienti con RRMS trattati con IFN β è stata seguita prospetticamente fino a 7 anni in 15 Centri SM italiani. Per valutare le differenze di genere rispetto al rischio di raggiungere la prima recidiva e la progressione di 1 punto nella scala Expanded Disability Status Scale (EDSS), sono stati impiegati modelli di regressione a rischi proporzionali di Cox, un algoritmo di appaiamento basato sul propensity score (PS) e una tecnica ad albero decisionale (RECPAM).

Risultati Le analisi di regressione multivariata di Cox hanno evidenziato che i pazienti di sesso maschile presentavano un rischio significativamente inferiore di prima recidiva e una tendenza a un rischio superiore di raggiungere una progressione dell'EDSS di 1 punto rispetto alle femmine. L'analisi multivariata con propensity score appaiato ha confermato tali risultati. L'analisi RECPAM ha mostrato che il sesso maschile conferisce una riduzione significativa del rischio di prima recidiva nei soggetti con un basso numero di episodi pre-trattamento, e un incremento significativo del rischio di progressione dell'EDSS nel sottogruppo con trattamento ritardato ma giovane età all'avvio della terapia.

Conclusioni I risultati di questa analisi esplorativa sembrano suggerire che i pazienti di sesso maschile non rispondono al trattamento con IFN β allo stesso modo delle femmine.

Pubblicazione scientifica Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, Fuiani A, Zimatore GB, Tortorella C, Simone IL, Patti F, Ghezzi A, Portaccio E, Rossi P, Pozzilli C, Salemi G, Lugaresi A, Bergamaschi R, Millefiorini E, Clerico M, Lus G, Vianello M, Avolio C, Cavalla P, Iaffaldano P, Drenzo V, D'Onghia M, Lepore V, Livrea P, Comi G, Amato MP; Italian Multiple Sclerosis Database Network Group. Post-marketing of disease modifying drugs in multiple sclerosis: an exploratory analysis of gender effect in interferon beta treatment. J Neurol Sci. 2009 Nov;286(1-2):109-13. doi: [10.1016/j.jns.2009.06.036](https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.06.036).



Studio pragmatico multicentrico, prospettico/retrospettivo, randomizzato, in aperto per confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'interferone beta-1a (IFN beta-1a) somministrato settimanalmente i.m. e glatiramer-acetato (GA) nei pazienti pediatrici affetti da sclerosi multipla

Marta Simone

UOC Neuropsichiatria Infantile Universitaria, Policlinico di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La sclerosi multipla a esordio pediatrico (POMS) è una forma rara e clinicamente aggressiva di malattia. Questo studio di Fase IIIb, pragmatico, randomizzato e multicentrico della durata di 96 settimane, ha messo a confronto in condizioni di real-world l'efficacia e la sicurezza di due dei farmaci di prima linea maggiormente impiegati nell'età pediatrica: Interferone beta-1a intramuscolo (IFN beta-1a i.m.) e Glatiramer Acetato sottocute (GA s.c.).

Risultati L'assenza di attività di malattia alla risonanza magnetica non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento ($p=0,09$). Tuttavia, il tasso annualizzato di ricadute (ARR) è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con Glatiramer Acetato (0,20) rispetto al gruppo trattato con IFN beta-1a (0,57, $p=0,02$). Le valutazioni della disabilità (EDSS), delle funzioni cognitive (misurate tramite test SDMT), della fatica e della qualità di vita complessiva sono risultate comparabili tra i due bracci. Durante il follow-up, il 50% dei pazienti in GA e il 30% di quelli in IFN beta-1a sono passati a terapie ad alta efficacia (HETs) per il controllo dell'attività di malattia.

Conclusioni Questo studio randomizzato pragmatico ha dimostrato una sostanziale equivalenza di efficacia tra IFN beta-1a i.m. e GA s.c. nei pazienti con POMS. Entrambi i trattamenti hanno mostrato un profilo di efficacia e sicurezza simile, ma una terapia precoce ad alta efficacia potrebbe essere preferibile nella gestione della POMS. Attualmente, è in corso una valutazione retrospettiva, effettuata utilizzando i dati del Registro Italiano Sclerosi Multipla.

Pubblicazione scientifica Simone M, Lucisano G, Guerra T, et al. Disability trajectories by progression independent of relapse activity status differ in pediatric, adult and late-onset multiple sclerosis. J Neurol. 2024 Ago 23; 271(10):6782-6790. [doi:10.1007/s00415-024-12638-0](https://doi.org/10.1007/s00415-024-12638-0)





Timing ed efficacia comparativa dei trattamenti modificanti il decorso ad elevata efficacia in pazienti con SM ad esordio in età infantile

Tomas Kalincik

Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze, Università degli Studi di Firenze,
Centro SM SODc Riabilitazione Neurologica, AOU Careggi, Firenze, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Lo studio ha valutato l'impatto a lungo termine dell'inizio precoce di terapie ad alta efficacia (high-efficacy therapy, HET) con anticorpi monoclonali nei pazienti con sclerosi multipla (SM) a esordio pediatrico. L'obiettivo era confrontare la progressione della disabilità nei pazienti che avevano iniziato il trattamento tra i 12 e i 17 anni con quella di pazienti che avevano iniziato la terapia in età adulta, tra i 20 e i 22 anni. Sono stati analizzati retrospettivamente 277 pazienti provenienti da tre registri internazionali, con un'età media all'esordio dei sintomi di 15 anni. Di questi, 108 avevano iniziato una HET in età pediatrica e 169 in età adulta. Le terapie considerate comprendevano natalizumab, ocrelizumab e rituximab.

Risultati L'analisi, condotta utilizzando l'età di 18 anni come momento di riferimento e valutando gli esiti tra i 23 e i 27 anni, ha evidenziato una minore progressione della disabilità nei pazienti trattati precocemente. L'aumento del punteggio alla Expanded Disability Status Scale (EDSS) è risultato infatti inferiore di 0,53 punti nel gruppo che aveva iniziato la HET durante l'infanzia rispetto a quello trattato in età adulta. Il beneficio è apparso particolarmente evidente nei pazienti con livelli di disabilità compresi tra 4,5 e 6,0, nei quali il rischio di un ulteriore peggioramento si è ridotto fino al 97%.

Conclusioni Nel complesso, i risultati suggeriscono che l'impiego precoce di terapie ad alta efficacia nei pazienti con SM pediatrica può contribuire a preservare più a lungo la funzione neurologica e a limitare la progressione della disabilità. Lo studio supporta quindi l'importanza di evitare ritardi nell'accesso a trattamenti altamente efficaci, anche in considerazione delle restrizioni regolatorie che possono limitarne l'utilizzo in età pediatrica.

Pubblicazione scientifica Sharmin S, Roos I, Labauge PM, Filippi M, Lebrun-Frenay C, Iaffaldano P, Simone M, Perini P, Magy L, Van Der Walt A, Butzkueven H, Manchon E, Alroughani R, Patti F, Pozzilli C, Eichau S, Morra VB, Laplaud DA, Maimone D, Portaccio E, Trojano M, Amato MP, Deiva K, Vukusic S, Kalincik T; MSBase, OFSEP, and Italian Multiple Sclerosis Registry Investigators. Use of High-Efficacy Therapy in Children With Multiple Sclerosis to Prevent Long-Term Disability. *Neurology*. 2026 Jun 23;106(12):e218056. doi: [10.1212/WNL.00000000000218056](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000218056).



Pubblicazione scientifica Sharmin S, Roos I, Malpas CB, Iaffaldano P, Simone M, Filippi M, Kubala Havrdova E, Ozakbas S, Brescia Morra V, Alroughani R, Zaffaroni M, Patti F, Eichau S, Salemi G, Di Sapio A, Inglese M, Portaccio E, Trojano M, Amato MP, Kalincik T; Writing Group; Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register and MSBase Study Group. Disease-modifying therapies in managing disability worsening in paediatric-onset multiple sclerosis: a longitudinal analysis of global and national registries. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024 May;8(5):348-357. doi: [10.1016/S2352-4642\(24\)00047-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(24)00047-6).





Interrompere o continuare le terapie modificanti il decorso di malattia nella forma secondariamente progressiva di Sclerosi Multipla: uno studio di confronto sulle traiettorie di disabilità

Emanuele D'Amico

Centro Sclerosi Multipla, AOL Policlinico Vittorio Emanuele, Università di Catania, Catania, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Lo studio ha analizzato il decorso della sclerosi multipla (SM) dall'esordio alla conversione alla forma secondariamente progressiva (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS), con particolare attenzione all'evoluzione temporale della progressione e al ruolo delle terapie modificanti la malattia (disease-modifying therapies, DMT).

Risultati Sono stati inclusi 9.958 pazienti del Registro Italiano della SM, seguiti fino a 30 anni. Complessivamente, 1.364 pazienti (13,7%) hanno sviluppato una SPMS dopo un tempo medio di 8,5 anni. Il tasso di conversione si è progressivamente ridotto nelle epoche più recenti, passando da 1,98 a 1,15 casi per 100 persone-anno, con una significativa diminuzione del rischio di progressione confermata dalle analisi multivariate. L'esposizione alle DMT è risultata strettamente associata al decorso della malattia. I pazienti che hanno sviluppato SPMS presentavano più frequentemente assenza di trattamento e una minore copertura terapeutica complessiva. In particolare, ogni aumento del 10% della copertura con DMT era associato a una riduzione del 19% del rischio di conversione a SPMS. Parallelamente, nel corso degli anni si è osservata una significativa riduzione dell'intervallo tra l'esordio della malattia e l'inizio del trattamento. Le traiettorie longitudinali della disabilità, valutate mediante Expanded Disability Status Scale (EDSS) e Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS), hanno mostrato un miglioramento nelle epoche più recenti tra i pazienti non progressivi, mentre non sono emerse differenze rilevanti tra le diverse epoche nei pazienti evoluti verso SPMS.

Conclusioni Nel complesso, i risultati suggeriscono che la riduzione della conversione a SPMS osservata nel tempo possa essere almeno in parte correlata all'inizio più precoce e alla maggiore continuità dei trattamenti. Tuttavia, la progressione non sembra dipendere esclusivamente dalle DMT, evidenziando il possibile contributo di fattori biologici, clinici e ambientali e la necessità di modelli prognostici più personalizzati.

Pubblicazione scientifica Zanghi A, Copetti M, Avolio C, Paolicelli D, Romeo MAL, Patti F, De Luca G, Amato MP, Galgani S, Sola P, Salemi G, Gallo P, Granella F, Romano S, Zaffaroni M, Bergamaschi R, Pozzilli C, Lus G, Vianello M, Trojano M, D'Amico E; Italian Multiple Sclerosis register. Multiple sclerosis from onset to secondary progression: a 30-year Italian register study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2025 Jun 15;jnnp-2025-335958. doi: [10.1136/jnnp-2025-335958](https://doi.org/10.1136/jnnp-2025-335958).





Trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche per il trattamento della Sclerosi Multipla Secondariamente Progressiva: studio comparativo con pazienti del Registro Italiano Sclerosi Multipla

Matilde Inglese, Giacomo Boffa

Centro per lo Studio e la Cura della Sclerosi Multipla e Malattie Demyelinizzanti,
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili,
Clinica Neurologica, Ospedale Policlinico San Martino (DiNOGMI), Genova, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Trattare la sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) rappresenta una sfida complessa a causa della scarsità di opzioni farmacologiche efficaci. L'accumulo di disabilità nella SMSP è guidato sia da processi neurodegenerativi che da una persistente infiammazione compartimentalizzata nel sistema nervoso centrale. Studi preliminari hanno suggerito che il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (AHSCT), grazie al suo profondo effetto di immunoablazione ed azzeramento della memoria immunitaria, possa risultare efficace nel rallentare la malattia. Lo scopo di questo studio osservazionale è stato confrontare l'efficacia a lungo termine dell'AHSCT rispetto ai trattamenti immunomodulanti convenzionali (DMT) sul rallentamento della disabilità in pazienti con SMSP attiva, analizzando i dati raccolti dal Gruppo di Studio Italiano sul Trapianto autologo di cellule staminali e dal Registro Italiano SM.

Risultati La coorte ha incluso 79 pazienti trattati con AHSCT e 1.975 controlli trattati con altri DMT, bilanciati mediante tecniche di propensity-score e overlap-weighting per minimizzare i bias di selezione dei trattamenti. L'analisi del peggioramento confermato della disabilità a 6 mesi (su scala EDSS) ha dimostrato che l'AHSCT riduce significativamente il rischio di progressione rispetto ai DMT convenzionali (Hazard Ratio = 0,50; $p=0,005$). A 5 anni dal trapianto, il 61,7% dei pazienti è risultato privo di progressione della disabilità. Inoltre, i soggetti sottoposti ad AHSCT hanno mostrato una probabilità sensibilmente maggiore di ottenere un miglioramento sostenuto della disabilità: a 3 anni, il 34,7% dei trapiantati manteneva un EDSS inferiore al basale, contro appena il 4,6% del gruppo in terapia convenzionale ($p<0,001$).

Conclusioni Nei pazienti con SMSP attiva, l'AHSCT si dimostra superiore alle terapie immunomodulanti standard nel rallentare la progressione della disabilità nel lungo periodo. Il trapianto offre inoltre una concreta opportunità di recupero funzionale sostenuto, posizionandosi come una valida ed efficace opzione terapeutica per casi selezionati di SMSP con componente infiammatoria attiva.

Pubblicazione scientifica Boffa G et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation In People With Active Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2023 Mar 14;100(11):e1109-e1122. doi: [10.1212/WNL.0000000000206750](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206750). Epub 2022 Dec 21.



Confronto sull'efficacia delle prime linee terapeutiche dei pazienti con Sclerosi Multipla: risultati da uno studio multicentrico

Emanuele D'Amico

Centro Sclerosi Multipla, AOL Policlinico Vittorio Emanuele, Università di Catania, Catania, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Negli ultimi decenni, il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente (SMRR) si è ampliato con l'introduzione delle terapie orali, che hanno dimostrato efficacia e sicurezza comparabili o superiori rispetto ai trattamenti iniettabili. Lo studio, multicentrico e osservazionale, ha analizzato retrospettivamente una coorte di pazienti con SMRR naïve alle terapie, che avevano iniziato un trattamento di prima linea iniettabile o orale tra il 2010 e il 2017. L'obiettivo era confrontare l'impatto delle due strategie sul decorso della malattia, tenendo conto delle differenze tra i gruppi attraverso un'analisi corretta per propensity score.

Risultati Su 11.416 pazienti inizialmente identificati, 4.602 sono stati inclusi nell'analisi: 3.919 hanno ricevuto farmaci iniettabili (injection group, IG) e 683 farmaci orali (oral group, OG). Il gruppo OG ha mostrato un rischio significativamente inferiore di presentare una prima ricaduta rispetto al gruppo IG (hazard ratio, HR=0,58), indicando una maggiore efficacia nel controllo dell'attività clinica della malattia. Non sono invece emerse differenze sostanziali tra i due gruppi per quanto riguarda la progressione confermata della disabilità. I pazienti trattati con farmaci orali hanno inoltre presentato un rischio significativamente inferiore di interrompere il trattamento (HR=0,72), suggerendo una migliore persistenza terapeutica.

Conclusioni I dati del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate indicano che l'impiego di terapie orali come trattamento di prima linea è associato a un minor rischio di ricaduta e di interruzione della terapia rispetto ai farmaci iniettabili, senza differenze significative nella progressione confermata della disabilità. I risultati evidenziano quindi un possibile vantaggio delle terapie orali nella gestione della SMRR, sia in termini di controllo dell'attività di malattia sia di continuità del trattamento. Il progetto ha inoltre portato alla realizzazione di tre pubblicazioni scientifiche dedicate al confronto tra diverse strategie terapeutiche di prima linea nella SM.

Pubblicazione scientifica Zanghì A, Avolio C, Amato MP, et al. Real world comparison of teriflunomide and dimethyl fumarate in naïve relapsing multiple sclerosis patients: Evidence from the Italian MS register [published online ahead of print, 2022 Jan 2]. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103489. [doi:10.1016/j.msard.2022.103489](https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103489).

Pubblicazione scientifica Zanghì A, Avolio C, Amato MP, et al. First-line therapies in late-onset multiple sclerosis: An Italian registry study. *Eur J Neurol.* 2021; 28: 4117-4123. [doi:10.1111/ene.15006](https://doi.org/10.1111/ene.15006).

Pubblicazione scientifica D'Amico E, Zanghì A, Romeo M, et al. Injectable Versus Oral First-Line Disease-Modifying Therapies: Results from the Italian MS Register. *Neurotherapeutics.* 2021;18(2):905-919. [doi:10.1007/s13311-020-01001-6](https://doi.org/10.1007/s13311-020-01001-6).



Confronto tra un algoritmo di trattamento basato su un approccio terapeutico aggressivo rispetto alla classica terapia di escalation nella sclerosi multipla recidivante

Maria Trojano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Nella sclerosi multipla recidivante-remittente, il trattamento mira a prevenire la disabilità a lungo termine bilanciando efficacia e sicurezza. Sebbene l'approccio standard resti la strategia di escalation, che prevede l'inizio con un farmaco a moderata efficacia e il successivo passaggio a una terapia ad alta efficacia in caso di risposta insufficiente, il reale beneficio di un impiego precoce delle terapie ad alta efficacia è ancora da chiarire. Lo studio ha quindi confrontato, in pazienti con SMRR naïve al trattamento, l'effetto di un inizio precoce di una terapia ad alta efficacia rispetto a un approccio di escalation sulle traiettorie di disabilità fino a 10 anni.

Risultati Dei 53.010 pazienti presenti nel Registro Italiano Sclerosi Multipla, sono stati inclusi 2.702 pazienti provenienti da 62 centri italiani: 365 trattati con terapia ad alta efficacia precoce (early intensive treatment, EIT) e 2.337 secondo strategia di escalation (ESC). Dopo l'appaiamento mediante propensity score, sono state analizzate 363 coppie di pazienti, con un follow-up mediano di 8,5 anni. Il peggioramento della disabilità, valutato attraverso la variazione annuale della scala Expanded Disability Status Scale (EDSS), è risultato significativamente maggiore nel gruppo ESC. La differenza tra i due approcci è aumentata progressivamente nel tempo, passando da 0,1 punti al primo anno a 0,30 a 5 anni e fino a 0,67 a 10 anni, con una differenza massima di 0,72 punti a 9 anni.

Conclusioni L'avvio precoce di un DMT ad alta efficacia è risultato associato a traiettorie di disabilità più favorevoli rispetto alla strategia di escalation. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per chiarire il profilo di sicurezza a lungo termine di questo approccio e per identificare i pazienti, in particolare quelli con fattori prognostici sfavorevoli, che possono trarne il maggior beneficio.

Pubblicazione scientifica Iaffaldano P, Lucisano G, Guerra T, Caputo F, Simone M, Copetti M, Paolicelli D, Portaccio E, Patti F, Perini P, Brescia Morra V, Di Sapio A, Inglese M, Pozzilli C, Lus G, Salemi G, Curti E, De Luca G, Valentino P, Cocco E, Cavalla P, Avolio C, Lugaresi A, Gallo A, Annovazzi P, Rocca MA, Chisari CG, Filippi M, Amato MP, Trojano M; Italian MS Register. Early Intensive Versus Escalation Approach: Ten-Year Impact on Disability in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2025 Jul 6. doi: [10.1002/acn3.70131](https://doi.org/10.1002/acn3.70131).

Pubblicazione scientifica Iaffaldano P, Lucisano G, Guerra T, Paolicelli D, Portaccio E, Inglese M, Foschi M, Patti F, Granella F, Romano S, Cavalla P, De Luca G, Gallo P, Bellantonio P, Gallo A, Montepietra S, Di Sapio A, Vianello M, Quatralè R, Spitaleri D, Clerici R, Torri Clerici V, Cocco E, Brescia Morra V, Marfia GA, Boccia VD, Filippi M, Amato MP, Trojano M; Italian MS Register. A comparison of natalizumab and ocrelizumab on disease progression in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Jul 5. doi: [10.1002/acn3.52118](https://doi.org/10.1002/acn3.52118).

Pubblicazione scientifica Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, Paolicelli D, Patti F, Zaffaroni M, Brescia Morra V, Pozzilli C, De Luca G, Inglese M, Salemi G, Maniscalco GT, Cocco E, Sola P, Lus G, Conte A, Amato MP, Granella F, Gasperini C, Bellantonio P, Totaro R, Rovaris M, Salvetti M, Torri Clerici VLA, Bergamaschi R, Maimone D, Scarpini E, Capobianco M, Comi G, Filippi M, Trojano M; Italian MS Register. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 May 31;14:17562864211019574. doi: [10.1177/17562864211019574](https://doi.org/10.1177/17562864211019574). eCollection 2021. PMID: [34104220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104220/).





Studio di coorte acquisita retrospettivamente sulla valutazione dell'impatto nel lungo termine di differenti strategie terapeutiche su outcomes di disabilità nella SM remittente. Registro Italiano iMedWeb. Studio RE.LO.DI.MS

Damiano Paolicelli

Centro SM, DiBraIn, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'aumento delle terapie modificanti il decorso della malattia (disease-modifying therapies, DMT) consente oggi di personalizzare maggiormente il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR). Tuttavia, l'impatto a lungo termine delle diverse sequenze terapeutiche non è ancora completamente definito, soprattutto nei pazienti che possono dover rimandare l'impiego di strategie terapeutiche più aggressive. Lo studio, multicentrico, osservazionale e retrospettivo, ha utilizzato i dati del Registro Italiano della Sclerosi Multipla per confrontare, in condizioni di pratica clinica reale, l'efficacia a lungo termine di diverse strategie terapeutiche, valutando in particolare le ricadute cliniche e la progressione confermata della disabilità (confirmed disability progression, CDP).

Risultati Dopo l'aggiustamento mediante propensity score, sono stati analizzati 1.152 pazienti con SMRR naïve al trattamento, suddivisi nei seguenti gruppi: pazienti trattati inizialmente con interferone beta-1a (IFN- β 1a) e successivamente passati a fingolimod (FTY-switchers, n=97), pazienti trattati esclusivamente con fingolimod (FTY-stayers, n=157), e pazienti rimasti in trattamento con IFN- β 1a (IFN- β 1a-stayers, n=849). Non sono emerse differenze significative né nella progressione della disabilità né nelle ricadute tra i pazienti trattati direttamente con fingolimod e quelli passati da IFN- β 1a a fingolimod. Al contrario, i pazienti rimasti in terapia con IFN- β 1a hanno mostrato un rischio di ricaduta maggiore rispetto ai pazienti trattati con fingolimod.

Conclusioni La scelta del trattamento ideale per la SM sta diventando sempre più complessa, con la necessità di bilanciare benefici e rischi. I nostri risultati suggeriscono che iniziare con FTY influisce sull'esito della malattia a lungo termine in modo simile alla sequenza terapeutica di escalation da IFN- β 1a a FTY.

Pubblicazione scientifica Paolicelli D, Lucisano G, Manni A, Avolio C, Bonavita S, Brescia Morra V, Capobianco M, Cocco E, Conte A, De Luca G, De Robertis F, Gasperini C, Gatto M, Gazzola P, Lus G, Iaffaldano A, Iaffaldano P, Maimone D, Mallucci G, Maniscalco GT, Marfia GA, Patti F, Pesci I, Pozzilli C, Rovaris M, Salemi G, Salvetti M, Spitaleri D, Totaro R, Zaffaroni M, Comi G, Amato MP, Trojano M; Italian MS Register. Retrospectively acquired cohort study to evaluate the long-term impact of two different treatment strategies on disability outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis (RE.LO.DI.MS): data from the Italian MS Register. J Neurol. 2019 Dec;266(12):3098-3107. [doi: 10.1007/s00415-019-09531-6](https://doi.org/10.1007/s00415-019-09531-6). Epub 2019 Sep 18. PMID: 31535270.





Valutazione nel lungo termine della terapia con cladribina: efficacia, sicurezza, sequenze di trattamento oltre il quarto anno

Pietro Iaffaldano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Le terapie di ricostituzione immunitaria (immune reconstitution therapies, IRT), come la cladribina, hanno introdotto un nuovo approccio nella gestione della sclerosi multipla recidivante (SMR), permettendo un controllo prolungato della malattia attraverso cicli terapeutici limitati nel tempo. L'accumulo di disabilità, tuttavia, non dipende esclusivamente dalle ricadute, ma anche da fenomeni di progressione indipendente dall'attività di ricaduta (progression independent of relapse activity, PIRA). Lo studio ha utilizzato i dati del Registro Italiano della Sclerosi Multipla e patologie correlate (RISM) per valutare l'efficacia della cladribina nella pratica clinica reale, analizzandone l'impatto sul tasso annualizzato di ricadute (annualized relapse rate, ARR), sugli eventi di PIRA e sulle successive strategie terapeutiche.

Risultati Sono stati analizzati 2.329 pazienti trattati con almeno un ciclo di cladribina, con un'età mediana all'inizio del trattamento di 36,5 anni; il 63,9% aveva completato due cicli terapeutici. Nei due anni successivi all'avvio della cladribina, l'ARR si è ridotto in modo marcato, passando da 0,96 nei due anni precedenti a 0,09, con un beneficio osservato indipendentemente dall'età e dal trattamento precedente. Anche la progressione indipendente dalle ricadute è risultata ridotta: sono stati registrati 133 eventi di PIRA prima del trattamento e 54 dopo l'inizio della cladribina. La riduzione del rischio è apparsa particolarmente evidente nei pazienti più giovani e in quelli precedentemente trattati con terapie ad alta efficacia. Dopo il completamento del trattamento, le terapie più frequentemente utilizzate sono state ocrelizumab, ofatumumab e natalizumab.

Conclusioni I dati real-world del RISM confermano l'efficacia della cladribina nel ridurre significativamente l'attività infiammatoria della malattia e suggeriscono un possibile effetto favorevole anche sui processi di progressione indipendenti dalle ricadute. Questi risultati rafforzano l'interesse per le IRT come strategia in grado di garantire un controllo prolungato della malattia e contribuiscono a una migliore comprensione dei meccanismi alla base dell'accumulo di disabilità nella SM.

Pubblicazione scientifica Guerra T, Copetti M, Zanetta C, Patti F, Chisari CG, Barbuti E, Portaccio E, Foschi M, Conte A, Ferraro D, Cocco EE, Fantozzi R, Maniscalco GT, Salemi G, Tortorella C, Paolicelli D, Filippi M, Amato MP, Trojano M, Iaffaldano P; Italian Multiple Sclerosis & Related Disorders Register (RISM). The Italian Multiple Sclerosis Register Experience With Cladribine: Impact on Relapses, PIRA, and Treatment Sequencing Strategies Evaluation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2025 Jul;12(4):e200415. doi: [10.1212/NXI.0000000000200415](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200415).





Fenotipizzazione della progressione nella sclerosi multipla

Ermelinda De Meo

Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze, Università degli Studi di Firenze,
Centro SM SODc Riabilitazione Neurologica, AOU Careggi, Firenze, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'accumulo di disabilità nella SM a esordio recidivante varia notevolmente tra gli individui. Questo studio ha applicato modelli a classi latenti sui dati longitudinali dell'EDSS di 2.563 pazienti non trattati del Registro Italiano SM per identificare e caratterizzare fenotipi omogenei di peggioramento della disabilità.

Risultati I fenotipi più aggressivi, caratterizzati da esordio precoce o rapido peggioramento, presentavano un punteggio alla Expanded Disability Status Scale (EDSS) più elevato all'esordio, maggiore carico lesionale alla risonanza magnetica (RM) e più frequente coinvolgimento midollare. Il modello, validato mediante cross-validation, è stato applicato a 2.952 pazienti trattati con terapie modificanti il decorso della malattia (DMT), selezionati tramite propensity score. Un algoritmo di machine learning basato su random forest ha predetto il fenotipo con un'accuratezza del 71%. L'analisi dei meccanismi di peggioramento della disabilità ha evidenziato una predominanza della progressione indipendente dall'attività di ricaduta (PIRA) in tutti i fenotipi, mentre nei pazienti con decorso rapidamente progressivo era maggiore la quota di peggioramento associato alle ricadute (RAW), suggerendo un ruolo rilevante dell'infiammazione nelle fasi iniziali. I DMT ad alta efficacia, utilizzati precocemente o dopo escalation, hanno ridotto significativamente la progressione della disabilità, soprattutto nei fenotipi più gravi. Infine, lo "z-score di disabilità" ha permesso di quantificare individualmente la deviazione dalla traiettoria di disabilità attesa, offrendo un possibile indicatore personalizzato della risposta al trattamento.

Conclusioni Sebbene il modello richieda validazione esterna e non includa dati cognitivi o biomarcatori avanzati, rappresenta un approccio innovativo centrato sul paziente per ottimizzare prognosi e trattamento nella SM.

Pubblicazione scientifica De Meo E, Addazio I, Portaccio E, Bonacchi R, Betti M, Patti F, Guerrieri S, Foschi M, Ferraro D, Annovazzi P, Brescia Morra V, Tortorella C, Lugesesi A, Camilli F, Pozzilli C, Perini P, Granella F, De Luca G, Torri Clerici VLAM, Vianello M, Romano S, Cocco EE, Lus G, Di Sapio A, Rocca MA, Simone M, Iaffaldano P, Filippi M, Trojano M, Amato MP. Disability Worsening Phenotypes in Multiple Sclerosis and Impact of Disease-Modifying Treatments. *Neurology*. 2025 Dec 23;105(12):e214408. [doi: 10.1212/WNL.0000000000214408](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000214408).





Valutazione della efficacia in relazione all'età dei Trattamenti per la Sclerosi Multipla in una coorte di pazienti real-world

Maria Pia Amato

Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze, Università degli Studi di Firenze,
Centro SM SODc Riabilitazione Neurologica, AOU Careggi, Firenze, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Il picco di prevalenza della sclerosi multipla (SM) si colloca attualmente nella fascia tra 55 e 59 anni, delineando una popolazione reale marcatamente differente da quella dei trial clinici, che hanno storicamente escluso i soggetti con più di 55 anni. Evidenze metanalitiche indicano che il beneficio dei trattamenti modificanti il decorso (DMD) si riduce progressivamente con l'età, fino a risultare marginale dopo i 53 anni; ciononostante, nella pratica clinica i DMD continuano a essere ampiamente prescritti anche oltre i 60 anni. Questo scarto tra evidenze sperimentali e consuetudini prescrittive pone aperte questioni di sicurezza ed efficacia. Lo studio si propone di stimare l'efficacia età-dipendente dei DMD in un contesto *real-world*, quantificando l'impatto dei trattamenti sul contenimento della disabilità e sulla frequenza delle ricadute cliniche nelle diverse decadi di vita.

Risultati Sono stati analizzati 20.984 pazienti con sindrome clinicamente isolata o SM recidivante-remittente, con almeno quattro valutazioni dell'Expanded Disability Status Scale (EDSS) e due anni di follow-up. Dopo propensity score matching, sono stati confrontati 1.698 pazienti che avevano iniziato un DMT ad alta efficacia e 1.698 trattati con DMT platform. A due anni, l'accumulo confermato di disabilità (confirmed disability accumulation, CDA) è risultato meno frequente nei pazienti trattati con terapie ad alta efficacia (12,2% vs 15%), con una significativa riduzione del rischio. Il beneficio è risultato particolarmente evidente nei pazienti di età inferiore a 45 anni, mentre non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nei pazienti oltre i 45 anni. Tuttavia, una maggiore esposizione complessiva ai DMT durante il follow-up è risultata associata a una riduzione dell'accumulo di disabilità anche nei pazienti più anziani.

Conclusioni I risultati indicano che il vantaggio delle terapie ad alta efficacia rispetto ai DMT platform nel prevenire l'accumulo di disabilità tende a ridursi con l'aumentare dell'età. Tuttavia, anche nei pazienti più anziani, il mantenimento di un trattamento DMT sembra contribuire a limitare la progressione della disabilità, indipendentemente dal livello di efficacia. Sul piano individuale, pertanto, l'avvio precoce di una terapia ad alta efficacia potrebbe comunque offrire benefici, sottolineando l'importanza di una scelta terapeutica personalizzata in base alle caratteristiche del paziente.

Pubblicazione scientifica Portaccio E, Betti M, De Meo E, Pastò L, Razzolini L, Patti F, Brescia Morra V, De Luca G, Pozzilli C, Tortorella C, Cocco E, Salemi G, Ferraro D, Vianello M, Lus G, Lugaesi A, Inglese M, Tedeschi G, Montepietra S, Di Sapio A, Zaffaroni M, Iaffaldano P, Simone M, Filippi M, Trojano M, Amato MP. Age-dependent response to initial highly effective treatment in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2025 Jun 19:13524585251345317. doi: [10.1177/13524585251345317](https://doi.org/10.1177/13524585251345317).





Optimal responder alle terapie disease modifying “platform”, in una coorte Italiana di pazienti con sclerosi multipla ad esordio recidivante remittente

Emilio Portaccio

Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze, Università degli Studi di Firenze,
Centro SM SODc Riabilitazione Neurologica, AOU Careggi, Firenze, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'impiego precoce di terapie modificanti il decorso della malattia (disease-modifying therapies, DMT) ad alta efficacia nella sclerosi multipla (SM) recidivante è sempre più supportato dalle evidenze disponibili, mentre rimangono più limitati i dati sulla loro sicurezza a lungo termine. Lo studio ha avuto l'obiettivo di identificare la proporzione e le caratteristiche dei pazienti che possono ottenere un controllo duraturo della malattia con DMT platform, caratterizzate da minore efficacia ma generalmente da un profilo di sicurezza più favorevole.

Risultati Sono stati identificati nel Registro Italiano della Sclerosi Multipla e Malattie Correlate 9.266 pazienti con SM recidivante che avevano iniziato una DMT platform e presentavano almeno 10 anni di follow-up. Le DMT considerate comprendevano interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato e azatioprina. I pazienti sono stati classificati come responder ottimali se erano rimasti in trattamento con una DMT platform senza sviluppare accumulo confermato di disabilità (confirmed disability accrual, CDA), definito come un aumento del punteggio alla Expanded Disability Status Scale (EDSS) confermato a 6 mesi. I responder sono stati confrontati con i non responder mediante modelli di regressione logistica. Durante un follow-up medio di 14,6 anni, 1.956 pazienti (21,1%) sono stati classificati come responder ottimali. La probabilità di una risposta ottimale era maggiore nei pazienti con esordio monofocale, minore durata di malattia, EDSS più basso e un minor numero di ricadute nell'anno precedente l'inizio del trattamento. Anche una minore frequenza di visite risultava associata alla risposta ottimale, mentre la presenza di lesioni captanti gadolinio alla risonanza magnetica non mostrava un'associazione significativa. Nel complesso, il modello predittivo presentava però una capacità limitata di identificare con affidabilità i pazienti destinati a mantenere una risposta ottimale nel lungo periodo.

Conclusioni Solo una minoranza dei pazienti (21,1%) ha mantenuto un controllo della malattia a lungo termine con una DMT platform. Questi pazienti presentavano caratteristiche prognostiche favorevoli già all'inizio del trattamento, compatibili con un decorso meno aggressivo. Sebbene le DMT platform possano essere prese in considerazione nei pazienti con caratteristiche iniziali favorevoli, gli attuali strumenti clinici non consentono di prevedere con sufficiente accuratezza chi risponderà a lungo termine. In assenza di biomarcatori più affidabili, i risultati supportano quindi la considerazione di un trattamento ad alta efficacia anche nei pazienti naïve al trattamento.



Definizione dei predittori precoci clinici e di risonanza magnetica di risposta al trattamento nei pazienti con sclerosi multipla pediatrica

Maria Pia Amato

Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze, Università degli Studi di Firenze,
Centro SM SODc Riabilitazione Neurologica, AOU Careggi, Firenze, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La sclerosi multipla ad esordio pediatrico (prima dei 18 anni) rappresenta fino al 10% dei casi complessivi di SM ed è caratterizzata da elevata attività infiammatoria clinica e radiologica. Sfruttando la vasta coorte del Registro Italiano SM, lo studio ha avuto due scopi primari: descrivere e confrontare la storia naturale dei pazienti con esordio pediatrico precoce (sotto gli 11 anni) rispetto a quello tardivo (11-17 anni), ed identificare i predittori clinici e di risonanza magnetica (RM) a un anno di terapia in grado di prevedere il fallimento terapeutico e la progressione della disabilità a tre anni.

Risultati Su 3.332 pazienti con sclerosi multipla (SM) a esordio pediatrico presenti nel Registro Italiano SM, 1.993 sono stati inclusi nell'analisi finale e 172 (9%) classificati come pazienti a esordio precoce. Rispetto all'esordio tardivo, questi presentavano più frequentemente sesso maschile, coinvolgimento isolato del tronco encefalico e un intervallo maggiore tra il primo e il secondo episodio clinico. Inoltre, mostravano un'evoluzione più lenta verso la forma secondariamente progressiva e verso le principali soglie di disabilità. Il recupero dal primo evento demielinizzante, il tempo alla prima ricaduta, il tasso annualizzato di ricadute nei primi 3 anni e l'esposizione ai trattamenti modificanti il decorso della malattia (DMT) sono risultati predittori indipendenti della disabilità a lungo termine. Per quanto riguarda il rischio di fallimento terapeutico a 3 anni, la presenza di almeno 2 ricadute e/o di nuove lesioni T2 o captanti gadolinio alla risonanza magnetica (RM) durante il primo anno ha permesso di classificare i pazienti in tre gruppi: gruppo 0, con <2 ricadute e <3 nuove lesioni (79%); gruppo 1, con ≥2 ricadute oppure ≥3 nuove lesioni (19%); gruppo 2, con ≥2 ricadute e ≥3 nuove lesioni (2%). I gruppi 1 e 2 sono stati successivamente combinati come categoria ad alto rischio. Il peggioramento dell'EDSS a 3 anni è risultato dell'11% nel gruppo a basso rischio e del 26% in quello ad alto rischio.

Conclusioni Lo studio ha identificato caratteristiche specifiche della SM pediatrica a esordio precoce e confermato l'importanza di un trattamento tempestivo. La combinazione di ricadute cliniche e attività neuroradiologica rappresenta un efficace predittore di fallimento terapeutico e progressione, offrendo uno strumento utile per personalizzare e ottimizzare precocemente le strategie terapeutiche.

Pubblicazione scientifica De Meo E, Filippi M, Trojano M, Comi G, Patti F, Brescia Morra V, Salemi G, Onofri M, Lus G, Cocco E, Fonderico M, Torri Clerici V, Maniscalco GT, Valentino P, Bertolotto A, Lugaresi A, Bergamaschi R, Rovaris M, Sola P, Tedeschi G, Pesci I, Aguglia U, Cavalla P, Maimone D, Granella F, Vianello M, Simone M, Portaccio E, Amato MP. Comparing Natural History of Early and Late Onset Pediatric Multiple Sclerosis. Ann Neurol. 2022 Apr;91(4):483-495. doi: [10.1002/ana.26322](https://doi.org/10.1002/ana.26322). Epub 2022 Feb 28. PMID: [35150168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35150168/).





Caratterizzare il rischio di eventi avversi gravi durante il sequencing dei trattamenti nei pazienti con Sclerosi Multipla: analisi di coorte basata sul Registro Italiano Sclerosi Multipla

Damiano Paolicelli

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'ampliamento delle terapie modificanti la malattia (DMT) per la sclerosi multipla offre opzioni a diversa efficacia e sicurezza. Tuttavia, la sequenza di più farmaci nel tempo può determinare un accumulo di effetti sul sistema immunitario, incrementando il rischio di eventi avversi gravi (SAE) quali infezioni severe, neoplasie e linfopenia. Questo studio osservazionale di coorte, condotto su dati del Registro Italiano SM, si è proposto di valutare l'incidenza di SAE nei pazienti adulti con forma recidivante o secondariamente progressiva in relazione ai diversi schemi di sequenziamento terapeutico applicati nella pratica clinica reale.

Risultati I dati del Registro Italiano della Sclerosi Multipla e patologie correlate sono stati analizzati in 37.375 pazienti, con una durata mediana di esposizione ai trattamenti di 8,8 anni. Le terapie modificanti il decorso della malattia (DMT) sono state classificate in trattamenti a moderata efficacia (MET), ad alta efficacia continua (C-HET) e ad alta efficacia intermittente o pulsata (P-HET), ricostruendo sei possibili sequenze terapeutiche. Rispetto ai pazienti trattati esclusivamente con MET, il rischio di infezioni è risultato significativamente maggiore nei gruppi C-HET-only, P-HET-only, MET→C-HET e MET→P-HET, mentre non sono emerse differenze significative nei pazienti passati da P-HET a MET. Per quanto riguarda le neoplasie, il tasso più basso è stato osservato con P-HET-only, mentre un'incidenza significativamente maggiore rispetto a MET-only è emersa nei pazienti trattati con C-HET-only e con la sequenza MET→C-HET. I risultati evidenziano quindi differenze nel profilo di sicurezza tra le diverse strategie terapeutiche, con particolare attenzione al rischio infettivo e neoplastico.

Conclusioni Questo è il primo studio real-world a confrontare la sicurezza di diverse sequenze terapeutiche utilizzando un registro nazionale. Le strategie di escalation (ESC) non hanno mostrato un vantaggio in termini di sicurezza a lungo termine rispetto al trattamento ad alta efficacia precoce (EIT). Tra le terapie ad alta efficacia, quelle continue (C-HET) sono risultate associate al maggiore rischio di infezioni gravi e neoplasie, mentre le terapie pulsate (P-HET) hanno mostrato la più bassa incidenza di neoplasie.

Pubblicazione scientifica Paolicelli D, Lucisano G, Manni A, Iaffaldano P, Simone M, Iaffaldano A, Guerra T, Mangialardi V, Patti F, Cocco E, De Luca G, Annovazzi P, Ragonese P, Pozzilli C, Inglese M, Perini P, Gasperini C, Tortorella C, Marfia GA, Ferraro D, Lus G, Vianello M, Rocca MA, Conte A, Romano S, Brescia Morra V, Lugaresi A, Di Sapio A, Chisari CG, Cerqua R, Aguglia U, Pesci I, Avolio C, D'Amico E, Bergamaschi R, Totaro R, Rovaris M, Crisafulli S, Mirabella M, Cavalla P, Fantozzi R, Gallo A, Amato MP, Filippi M, Trojano M; Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Registry (I-MS&RD). Profiling the long-term risk of severe adverse events in a cohort of multiple sclerosis patients treated with different treatment sequences: Results from the Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Registry (I-MS&RD) (ProSA study). *Mult Scler.* 2026 Jul 4;13524585261457317. doi: [10.1177/13524585261457317](https://doi.org/10.1177/13524585261457317).





Rischi associati alla durata del wash-out nel passaggio da Fingolimod a farmaci depletivi

Diana Ferraro

Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Civile di Baggiovara,
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Modena, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Nel passaggio da una terapia modificante il decorso della malattia (disease-modifying therapy, DMT) a un altro trattamento nella sclerosi multipla (SM), la durata del periodo di washout deve bilanciare il rischio di riattivazione della malattia con quello di una potenziale immunosoppressione dovuta alla sovrapposizione degli effetti farmacologici. Il fingolimod (FTY) determina una marcata riduzione dei linfociti circolanti, che dopo la sospensione si ricostituiscono progressivamente. Sebbene sia stato ipotizzato che un passaggio troppo precoce a terapie depletive potesse ridurre l'efficacia, studi successivi non hanno confermato una relazione significativa tra conta linfocitaria, durata del washout ed efficacia dei farmaci successivi. Al contrario, un washout prolungato può favorire la ripresa dell'attività di malattia, fino al possibile rebound. Lo studio ha pertanto valutato, utilizzando i dati del Registro Italiano della SM, il rischio di ricaduta associato alla durata del washout nel passaggio da FTY a terapie depletive dei linfociti B e T, quali alemtuzumab, cladribina, ocrelizumab e rituximab.

Risultati Su 61.625 cartelle cliniche estratte, sono stati inclusi 329 pazienti, con età media di 41 anni. Novanta pazienti hanno presentato una ricaduta durante il periodo di washout e 72 durante il successivo trattamento depletivo. Rispetto a un washout inferiore a 6 settimane, il rischio di ricaduta durante la terapia successiva è risultato significativamente maggiore con washout di 12-17 settimane (IRR 2,4) e ≥ 18 settimane (IRR 6,0). L'analisi multivariata ha inoltre evidenziato che una maggiore durata del washout era progressivamente associata a un aumento del rischio di ricaduta: HR 3,7 per 6-11 settimane, 5,7 per 12-17 settimane e 15,9 per ≥ 18 settimane. Anche la presenza di ricadute durante il precedente trattamento con FTY risultava associata a un maggiore rischio di ricaduta successiva.

Conclusioni Lo studio evidenzia che, nel passaggio da fingolimod a terapie depletive, il rischio di riattivazione della malattia aumenta significativamente con il prolungarsi del periodo di washout. I dati real-world suggeriscono quindi l'importanza di evitare intervalli terapeutici eccessivamente lunghi, individuando una tempistica di switch che consenta di limitare il rischio di riattivazione senza aumentare inutilmente quello di immunosoppressione.

Pubblicazione scientifica Ferraro D, Iaffaldano P, Guerra T, Inglese M, Capobianco M, Brescia Morra V, Zaffaroni M, Mirabella M, Lus G, Patti F, Cavalla P, Cellerino M, Malucchi S, Pisano E, Vitetta F, Paolucci D, Sola P, Trojano M. Italian MS Register. Risk of multiple sclerosis relapses when switching from fingolimod to cell-depleting agents: the role of washout duration. J Neurol. 2022 Mar;269(3):1463-1469. doi: [10.1007/s00415-021-10708-1](https://doi.org/10.1007/s00415-021-10708-1). Online ahead of print. PMID: [34292396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292396/).





Il concetto di persistenza nel miglioramento di disabilità: un'applicazione del modello di Markov ai pazienti trattati del Registro Italiano

Matilde Inglese

Centro per lo Studio e la Cura della Sclerosi Multipla e Malattie Demyelinizzanti,
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili,
Clinica Neurologica, Ospedale Policlinico San Martino (DiNOGMI), Genova, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi Il concetto di miglioramento della disabilità, valutato attraverso la Expanded Disability Status Scale (EDSS), è stato recentemente introdotto negli studi sulla sclerosi multipla (SM) trattata con terapie ad alta efficacia. Diversi trattamenti hanno dimostrato non solo di ridurre il rischio di progressione della disabilità, ma anche di favorire un miglioramento dell'EDSS. In particolare, uno studio prospettico su circa 5.000 pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) trattati con natalizumab ha evidenziato, fino a 5 anni, una regressione media dell'EDSS e una probabilità di miglioramento del 27%, superiore a quella di progressione (14%). Studi osservazionali hanno inoltre mostrato una maggiore probabilità di miglioramento sostenuto nei pazienti trattati con natalizumab rispetto a fingolimod. Rimane tuttavia poco studiata la durata nel tempo del miglioramento raggiunto rispetto ai valori di EDSS pre-trattamento. L'obiettivo del progetto è sviluppare metodi statistici per quantificare e valutare l'insorgenza e la persistenza del miglioramento dell'EDSS, confrontando pazienti trattati con natalizumab e fingolimod.

Risultati Saranno selezionati dal Registro Italiano tutti i pazienti con SMRR di età ≥ 18 anni trattati con natalizumab o fingolimod. Verranno considerate le principali caratteristiche demografiche e cliniche disponibili, tra cui età, sesso, EDSS, durata di malattia, ricadute precedenti e precedenti terapie. I dati saranno analizzati mediante modelli di Markov, utilizzando i software Stata e R, per descrivere nel tempo il passaggio tra diversi stati di disabilità e la persistenza del miglioramento.

Conclusioni Il progetto mira a sviluppare una metodologia statistica in grado di quantificare la prevalenza dei pazienti che presentano un miglioramento dell'EDSS nel tempo, stimarne gli intervalli di confidenza e verificare, attraverso un test d'ipotesi, se la persistenza del miglioramento differisca significativamente tra natalizumab e fingolimod. Tale approccio permetterà di caratterizzare non solo la probabilità di miglioramento, ma anche la sua durata nel tempo.



INSPIRA - Analisi del Registro Italiano di Sclerosi Multipla per studiare il concetto di progressione indipendente dall'attività di ricaduta

Maria Trojano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La diagnosi di conversione alla forma secondariamente progressiva (SMSP) viene tradizionalmente formulata in modo retrospettivo e soggettivo dai neurologi, a causa del confine sfumato tra fase recidivante-remittente (SMRR) e progressiva. Per superare questa limitazione, sono stati sviluppati algoritmi oggettivi (data-driven) basati sulle variazioni dell'EDSS. Questo studio del Registro Italiano SM si è proposto di confrontare i fattori di rischio per la transizione a SMSP e per il raggiungimento dell'EDSS 6.0 applicando due diverse definizioni: la diagnosi soggettiva del neurologo e un algoritmo data-driven (DDA).

Risultati Dalla banca dati del Registro sono stati estratti 19.318 pazienti con SM a esordio recidivante. L'algoritmo DDA ha identificato 2.343 pazienti con SMSP (12,1%), caratterizzati da età più avanzata, maggiore disabilità basale e progressione più rapida verso l'EDSS 6.0 rispetto a quelli identificati dalla diagnosi del neurologo (3.868 pazienti, 20,0%). In entrambe le definizioni, l'esordio multifocale, l'età all'esordio >40 anni, un EDSS basale più alto e un maggior numero di ricadute iniziali sono risultati i principali fattori di rischio per la conversione. L'esposizione ai trattamenti modificanti il decorso (DMT) ha esercitato un costante ruolo protettivo nel ritardare la transizione. Tuttavia, l'uso dei DMT durante la fase progressiva conclamata non ha modificato il rischio di raggiungere l'EDSS 6.0.

Conclusioni L'impiego di una definizione data-driven è più affidabile e rigoroso per identificare i pazienti con un decorso progressivo aggressivo. I risultati confermano l'efficacia dei DMT nel prevenire e ritardare la conversione a SMSP, sottolineando la necessità di un intervento terapeutico tempestivo prima dell'innesco della fase progressiva.

Pubblicazione scientifica Iaffaldano P, Portaccio E, Lucisano G, Simone M, Manni A, Guerra T, Paolicelli D, Betti M, De Meo E, Pastò L, Razzolini L, Rocca MA, Ferrè L, Brescia Morra V, Patti F, Zaffaroni M, Gasperini C, De Luca G, Ferraro D, Granella F, Pozzilli C, Romano S, Gallo P, Bergamaschi R, Coniglio MG, Lus G, Vianello M, Banfi P, Lugaesi A, Totaro R, Spitaleri D, Cocco E, Di Palma F, Maimone D, Valentino P, Torri Clerici V, Protti A, Maniscalco GT, Salemi G, Pesci I, Aguglia U, Lepore V, Filippi M, Trojano M, Amato MP; Italian Multiple Sclerosis Register. Multiple Sclerosis Progression and Relapse Activity in Children. JAMA Neurol. 2024 Jan 1;81(1):50-58. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.4455. Erratum in: JAMA Neurol. 2024 Jan 1;81(1):88. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.5461.

Pubblicazione scientifica Iaffaldano P, Lucisano G, Patti F, Brescia Morra V, De Luca G, Lugaesi A, Zaffaroni M, Inglese M, Salemi G, Cocco E, Conte A, Ferraro D, Galgani S, Bergamaschi R, Pozzilli C, Salvetti M, Lus G, Rovaris M, Maniscalco GT, Logullo FO, Paolicelli D, Achille M, Marrazzo G, Lovato V, Comi G, Filippi M, Amato MP, Trojano M; Italian MS Register. Transition to secondary progression in relapsing-onset multiple sclerosis: Definitions and risk factors. Mult Scler. 2021 Mar;27(3):430-438. doi: 10.1177/1352458520974366.





Evoluzione sfavorevole dei pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS)

Roberto Bergamaschi

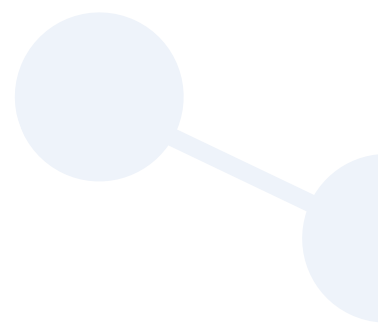
Centro Sclerosi Multipla, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'identificazione precoce di fattori prognostici nell'esordio della sclerosi multipla (SM) è cruciale per indirizzare scelte terapeutiche tempestive e personalizzate. Lo studio RECIS si è proposto di definire un modello prognostico in grado di fornire un punteggio di rischio individuale nei pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS). L'obiettivo primario era stimare la probabilità di perdita della condizione di NEDA (assenza di attività di malattia) entro 12 mesi dall'esordio. A questo scopo sono state analizzate variabili clinico-demografiche (età, sesso, EDSS) e strumentali o di laboratorio (lesioni RM cerebrali, bande oligoclonali liquorali, potenziali evocati visivi e somatosensitivi) rilevate al momento dell'esordio della malattia.

Risultati Dall'analisi di 221 pazienti CIS seguiti in quattro Centri SM italiani (Gallarate, Pavia, Firenze e Bari), il 38% ha sviluppato evidenza di attività di malattia (EDA) a un anno. Attraverso modelli di regressione multivariata con repliche bootstrap, sono stati identificati quattro fattori di rischio indipendenti associati alla perdita dello stato NEDA: la minore età del paziente, la presenza di lesioni sottotensoriali alla RMN, la presenza di bande oligoclonali nel liquor e alterazioni dei potenziali evocati somatosensitivi (PES) degli arti inferiori. Su queste basi è stato calcolato il punteggio sintetico RECIS (con cut-off ottimale stimato a 0,65), dotato di una buona specificità (72%).

Conclusioni Il punteggio RECIS costituisce uno strumento prognostico semplice, riproducibile e ad alta specificità, in grado di stimare a livello del singolo paziente il rischio di evoluzione della malattia nel primo anno dall'esordio della CIS. La sua applicazione clinica supporta decisioni terapeutiche personalizzate ed efficaci fin dalle primissime fasi della patologia.





Migliorare la definizione dei predittori dello stato NEDA-3 a lungo termine nella sclerosi multipla recidivante-remittente: evidenze dai dati real-world

Tommaso Guerra

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi L'assenza di evidenza di attività di malattia-3 (NEDA-3) costituisce un obiettivo cruciale per la sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS). Tuttavia, i predittori a lungo termine del suo raggiungimento rimangono ancora insufficientemente caratterizzati. Questo studio si è proposto di valutare la prevalenza e i predittori dello stato NEDA-3 a lungo termine in un'ampia coorte real-world di pazienti affetti da RRMS. L'esposizione al trattamento è stata classificata in base all'efficacia della prima terapia in farmaci a moderata efficacia (ME) e ad alta efficacia (HE) modificanti il decorso della malattia (DMT). Sono state confrontate le percentuali di pazienti che hanno raggiunto il NEDA-3 ed applicati modelli di regressione logistica per identificare i fattori predittivi a 2 e 5 anni, analizzando inoltre gli anticorpi IgG anti-EBNA-1 e anti-VCA del virus di Epstein-Barr in una sottocorte.

Risultati Lo studio ha incluso 485 pazienti con RRMS seguiti fino a sei anni. I soggetti che hanno avviato il trattamento con DMT ad alta efficacia (HE) hanno mostrato tassi significativamente superiori di raggiungimento del NEDA-3 in tutti i punti temporali. Tra i fattori di rischio significativi per il mancato raggiungimento del NEDA-3 sono emersi l'esordio multifocale, il ritardo nell'inizio del trattamento, la presenza di lesioni al midollo spinale e le bande oligoclonali. Al contrario, l'avvio precoce di DMT ad alta efficacia si è confermato un fattore protettivo significativo per il raggiungimento dello stato NEDA-3 a 2 e 5 anni di follow-up, migliorando il controllo a lungo termine dell'attività di malattia.

Conclusioni Esordio multifocale, ritardo nell'inizio della terapia, presenza di lesioni midollari e bande oligoclonali rappresentano i principali fattori di rischio che impediscono il raggiungimento del NEDA-3, evidenziando l'importanza di un trattamento precoce con farmaci ad alta efficacia.

Pubblicazione scientifica Guerra T, Bianco A, Esposto C, Intini D, Amati F, Guglielmini G, Caputo F, Paolicelli D, Iaffaldano P. Refining predictors of long-term NEDA-3 status in relapsing-remitting multiple sclerosis: insights from real-world data. *Neurol Sci.* 2026 Feb 12;47(3):251. doi: [10.1007/s10072-026-08876-x](https://doi.org/10.1007/s10072-026-08876-x).





Indicatori prognostici nella sindrome clinicamente isolata pediatrica

Pietro Iaffaldano

Centro SM, DiBrain, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze,
Università di Bari, Bari, Italia

Descrizione del progetto

Introduzione e obiettivi La sindrome clinicamente isolata pediatrica (pCIS) è un primo episodio neurologico suggestivo di sclerosi multipla (SM). Individuare i fattori associati a un secondo attacco clinico e al successivo peggioramento della disabilità può aiutare a riconoscere i pazienti con prognosi meno favorevole e orientare le scelte terapeutiche. Questo studio si è proposto di valutare i fattori prognostici associati a un secondo attacco clinico e a un primo evento di peggioramento della disabilità in pazienti con sindrome clinicamente isolata pediatrica (pCIS) indicativa di sclerosi multipla (SM). Per condurre l'analisi, una coorte di 770 pazienti con pCIS è stata seguita per un periodo di almeno 10 anni. I dati raccolti sono stati esaminati attraverso l'impiego di modelli di regressione a rischi proporzionali di Cox e di alberi di regressione Recursive Partitioning and Amalgamation (RECPAM).

Risultati Nella popolazione con pCIS, il sesso femminile e l'esordio multifocale sono emersi come fattori di rischio significativi per un secondo attacco clinico, mentre l'esposizione ai farmaci modificanti il decorso della malattia (DMD) ha ridotto tale rischio. Dopo la diagnosi di SM a esordio pediatrico (POMS), l'età inferiore ai 15 anni e l'uso dei DMD hanno diminuito il rischio di un primo peggioramento della scala Expanded Disability Status Scale (EDSS), al contrario delle ricadute che ne hanno incrementato notevolmente la probabilità. L'analisi esplorativa RECPAM ha evidenziato un'incidenza di peggioramento dell'EDSS significativamente superiore nei pazienti con esordio multifocale, midollare o da neurite ottica rispetto a quelli con sindrome sopratentoriale o del tronco encefalico isolata. I modelli di Cox hanno confermato il trattamento precoce con DMD come il fattore più protettivo e le recidive come il principale fattore di rischio per l'accumulo di disabilità.

Conclusioni Il lavoro rappresenta un importante progresso nell'identificazione dei predittori di un decorso sfavorevole nei pazienti con pCIS e POMS, supportando l'effetto protettivo della terapia precoce con DMD nella prevenzione dello sviluppo della SM e dell'accumulo di disabilità in questa popolazione.

Pubblicazione scientifica Iaffaldano P, Simone M, Lucisano G, Ghezzi A, Coniglio G, Brescia Morra V, Salemi G, Patti F, Lugaresi A, Izquierdo G, Bergamaschi R, Cabrera-Gomez JA, Pozzilli C, Millefiorini E, Alroughani R, Boz C, Pucci E, Zimatore GB, Sola P, Lus G, Maimone D, Avolio C, Cocco E, Sajedi SA, Costantino G, Duquette P, Shaygannejad V, Petersen T, Fernández Bolaños R, Paolicelli D, Tortorella C, Spelman T, Margari L, Amato MP, Comi G, Butzkueven H, Trojano M; Italian iMedWeb Registry and the MSBase Registry. Prognostic indicators in pediatric clinically isolated syndrome. *Ann Neurol.* 2017 May;81(5):729-739. doi: [10.1002/ana.24938](https://doi.org/10.1002/ana.24938).



Il Registro Italiano Sclerosi Multipla e patologie correlate è sostenuto dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, attraverso 5x1000 e donazioni. Nel 2026 l'infrastruttura informatica e le attività di divulgazione del progetto sono supportate dalla sponsorizzazione non condizionante di



E dal contributo liberale di



