

## **Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater Domini di Catanzaro**

**Proposta di:**

**Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA)**

**per le persone affette da Sclerosi Multipla**



**Composizione del gruppo di lavoro:**

**Prof. Antonio Gambardella**

**Direttore UO di Neurologia**

**Prof.ssa Paola Valentino**

**Responsabile del Centro SM**

**Dott.ssa Stefania Barone**

**Dirigente Medico Centro SM - UO Neurologia**

## INDICE

PREMESSA.....	pag. 5
INTRODUZIONE.....	pag. 6
<b>1. IL PERCORSO DIAGNOSTICO</b>	
1.1 Il primo accesso al centro.....	pag. 11
1.2 Criteri Diagnostici della SM.....	pag. 12
1.3 La diagnosi di Sclerosi Multipla .....	pag. 12
1.4 Diagnostica differenziale.....	pag. 17
1.4.1 Altre forme infiammatorie-demielinizzanti del SNC non SM.....	pag. 17
1.4.2 Esclusione della diagnosi di SM.....	pag. 18
1.5 La definizione della diagnosi.....	pag. 18
1.6 La comunicazione della diagnosi.....	pag.18
1.7 Accesso alle valutazioni neurologiche ambulatoriali.....	pag.19
1.8 La cartella clinica elettronica (iMED).....	pag. 20
<b>2. IL PERCORSO TERAPEUTICO DEL PAZIENTE CON SM</b>	
2.1 Terapia dell'esordio acuto e della relapse clinico/radiologica.....	pag. 21
2.2 Trattamento farmacologico della SM recidivante-remittente mediante DMTs.....	pag. 22
2.3 Dispensazione e somministrazione dei farmaci.....	pag. 24
2.4 La scelta del trattamento.....	pag. 25
2.4.1 Scelta terapeutica tra farmaci della stessa linea di trattamento e tra farmaci di I e II linea. pag.	26
2.4.2 Trattamento di forme progressive.....	pag. 28
2.5 Trattamento di forme pediatriche.....	pag. 29
2.6 La terapia sintomatica.....	pag. 30
2.7 Prescrizione, dispensazione e somministrazione dei trattamenti.....	pag. 32
2.7.1 Percorso del farmaco nella Sclerosi Multipla.....	pag. 32
<b>3. IL FOLLOW UP DEL PAZIENTE AFFETTO DA SM</b>	
3.1 La rivalutazione terapeutica.....	pag. 34
3.2 Modifica del trattamento Disease Modifying (DMT) e tempi di washout.....	pag. 35
3.3 La gestione della gravidanza e del post partum nelle pazienti con SM.....	pag. 36
<b>4. LA RETE MULTIDISCIPLINARE</b>	
4.1 La rete multidisciplinare dell'AOU Mater Domini.....	pag. 38
4.2 Il ruolo della Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM).....	pag. 40

<b>5.</b>	<b>IL PERCORSO RIABILITATIVO.....</b>	<b>pag. 41</b>
<b>6.</b>	<b>LA RETE INTERAZIENDALE AREA-CENTRO.....</b>	<b>pag. 43</b>
<b>7.</b>	<b>IL MONITORAGGIO .....</b>	<b>pag. 44</b>
	<b>Allegato 1.....</b>	<b>pag. 45</b>
	<b>Allegato 2.....</b>	<b>pag. 46</b>
	<b>Allegato 3.....</b>	<b>pag. 48</b>
	<b>Allegato 4.....</b>	<b>pag. 50</b>
	<b>Bibliografia.....</b>	<b>pag. 56</b>
	<b>Riferimenti normativi.....</b>	<b>pag. 56</b>

## **PREMESSA**

Con il Decreto del Commissario ad Acta n. 140 del 19/10/17 è stato approvato in Calabria il Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale per la Sclerosi Multipla (SM).

Gli obiettivi essenziali del PDTA regionale sono:

- 1) definire un percorso assistenziale che garantisca la presa in carico del paziente e assicuri la diagnosi tempestiva di malattia, il monitoraggio clinico strumentale e il trattamento secondo un progetto personalizzato per rispondere in maniera appropriata ai bisogni eterogenei delle persone affette da SM;
- 2) creare un modello di rete clinica e assistenziale efficace attraverso una migliore organizzazione dei centri per la cura della SM e un'integrazione dei servizi ospedalieri e territoriali, che garantisca un'omogeneità di accesso alle cure e una migliore gestione dei pazienti, partendo dalle loro reali esigenze;
- 3) fornire un'offerta sanitaria adeguata alle reali esigenze dei pazienti affetti da SM attraverso un percorso assistenziale integrato e garantire un'uniforme assistenza sanitaria agli stessi su tutto il territorio regionale.

Per il raggiungimento di tali obiettivi il suddetto decreto prevede che ogni Azienda Sanitaria del territorio regionale:

- 1) garantisca il percorso di presa in carico definendo il completo iter socio-sanitario per le persone con SM, in accordo alle indicazioni del PDTA regionale;
- 2) formalizzi un proprio documento aziendale sul PDTA SM con gli obiettivi, l'articolazione dei percorsi e le figure professionali coinvolte.

Viste le premesse, lo scopo del presente documento è di definire il PDTA Aziendale per le persone affette da SM dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater Domini di Catanzaro.

## INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica ed immuno-mediata del Sistema Nervoso Centrale (SNC) ad eziopatogenesi multifattoriale che si caratterizza per la presenza di infiammazione, demielinizzazione multifocale e neurodegenerazione progressiva [1]. La SM tipicamente esordisce in età giovane-adulta tra i 20 e i 40 anni, con una prevalenza nel sesso femminile (rapporto donna: uomo pari a 2-3:1). In questa fascia di età la SM rappresenta la più comune causa di disabilità neurologica non traumatica. Le forme con esordio in età pediatrica/adolescenziale, prima dei 18 anni di età, rappresentano circa il 3- 5% di tutti i casi di SM.

L'eziologia di tale patologia resta tuttora sconosciuta. L'ipotesi di una multifattorialità, intesa come l'insieme di componenti genetiche predisponenti associate a fattori ambientali (tossici, infettivi, carenziali), ancora oggi appare essere la più verosimile.

La patogenesi della SM è caratterizzata da una cascata di eventi biologici che vanno dall'infiltrazione linfocitaria e l'attivazione della microglia a livello del SNC alla demielinizzazione ed alla degenerazione assonale [2]. Nelle fasi acute ed iniziali della malattia i fenomeni infiammatori, l'edema e la demielinizzazione, sono transitori e spesso al danno fa seguito un processo di rimielinizzazione completa o parziale. A ciò corrispondono, nelle fasi iniziali della malattia, transitori episodi di deficit neurologico (ricadute), di durata variabile da alcuni giorni ad alcuni mesi, a cui generalmente fa seguito un recupero completo (decorso a ricadute e remissioni). Nel tempo la componente infiammatoria tende progressivamente a ridursi, lasciando spazio a fenomeni degenerativi con conseguente marcato danno neuronale ed assonale. Il correlato clinico di tale condizione fisiopatologica è rappresentato da un progressivo accumulo di disabilità neurologica (fase progressiva della malattia). In circa il 10% dei casi all'esordio della malattia non sono riconoscibili chiare ricadute cliniche, ma una progressiva disabilità ab-initio, lentamente ingravescente: tali forme vengono definite forme primarie progressive.

La variabilità di presentazione clinica è una caratteristica della SM. Questa eterogeneità include età di esordio, sintomi di esordio, frequenza, severità e sequele delle ricadute, accumulo di disabilità nel tempo e progressione. I sintomi ed i segni neurologici riflettono la variabile localizzazione delle lesioni demielinizzanti nel SNC.

La terapia farmacologica istituita per modificare l'andamento della malattia ("disease-modifying treatment", DM o DMT), ha evidenze scientifiche di efficacia nella riduzione del rischio di nuovi episodi clinici acuti, di nuove lesioni demielinizzanti e della disabilità nel breve termine; inoltre, dati da studi osservazionali, suggeriscono anche un effetto nella riduzione del rischio di disabilità a lungo termine. Lo scenario terapeutico attuale della SM contempla almeno 10 differenti molecole con altrettanti diversi meccanismi d'azione, protocolli di somministrazione e monitoraggio.

Dagli ultimi dati pubblicati su Lancet nel 2019 sono stimati 2.2 milioni di casi di SM nel mondo, con un incremento significativo della prevalenza (del 10.4%) dal 1990 al 2016, soprattutto in Nord America, Europa e Asia [3].

Secondo il "Barometro della Sclerosi Multipla 2018", pubblicazione dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla Onlus, in Italia, nel 2018 sarebbero circa 118.000 le persone affette da SM, con una prevalenza doppia nelle donne rispetto agli uomini, ed un'incidenza di 3.400 nuovi casi all'anno. In Calabria nel 2018 si stima una prevalenza di 3700 pazienti affetti da SM, con una incidenza globale di 110 nuovi casi.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha identificato la SM come una delle malattie socialmente più costose: in considerazione della prevalente fascia di età giovanile-adulta più colpita (normalmente dotata di maggiore potenziale produttivo), della alta possibilità di sviluppo di disabilità progressiva con impatto negativo non solo sulla qualità di vita, ma con la necessità di impegno di cospicue risorse sanitarie.

In Italia il costo totale annuo della SM è stato stimato in circa 5 miliardi di euro. Il costo medio per persona con SM in Italia si conferma di 45.000 euro annui. I dati italiani pubblicati ad agosto 2017 dello studio Europeo coordinato dall'European MS Platform (EMSP) e dall'European Health Economics (EHE) confermano che i costi totali aumentano con la gravità della malattia. I farmaci modificanti il decorso (DMT) rappresentano la maggior parte dei costi nelle fasi iniziali di malattia, mentre i ricoveri ospedalieri, le cure informali e la perdita di produttività dominano i costi per livelli di disabilità elevati (EDSS pari o superiore a 5).

Viste le premesse, si desume che la SM è una malattia potenzialmente invalidante, ad alta complessità diagnostica e terapeutica, con alti costi diretti ed indiretti. La complessità della patologia richiede necessariamente l'intervento di più figure professionali nelle varie fasi della malattia. In questo contesto l'approvazione di un PDTA aziendale permette la definizione della rete multidisciplinare con lo scopo di ottimizzare l'assistenza rivolta alla persona affetta da SM.

Questo gruppo di lavoro si prefigge di individuare soluzioni organizzative volte a valorizzare ed ottimizzare le risorse disponibili, migliorando la gestione integrata del paziente con SM all'interno dell'Azienda. In secondo luogo, intende coinvolgere tutti gli attori che svolgono un ruolo significativo nelle varie fasi della storia clinica ed assistenziale di tali pazienti, ponendo le basi per la massima integrazione del PDTA Aziendale in ambito territoriale e regionale.

Con il PDTA aziendale si vuole assicurare una modalità di gestione garante di qualità delle cure, mediante la definizione di criteri di appropriatezza, che garantiscano il miglior intervento clinico possibile. Il PDTA rappresenta lo strumento per migliorare gli indicatori di performance clinica evitando ritardi e dispersione di risorse, e favorendo la razionalizzazione dei costi, la riproducibilità delle prestazioni ed il principio di equità di prestazione assistenziale uniforme. La logica di questo PDTA è definire i principali passaggi del percorso che la persona con SM e la sua famiglia affrontano durante la presa in carico da parte della struttura sanitaria, costruendo un sistema di rete, che ottimizzi le risorse e riduca i disagi.

#### **I presupposti di questo PDTA Aziendale sono:**

1. Centralità della persona e suo coinvolgimento attivo nei percorsi di cura e nelle scelte;
2. Approccio multidisciplinare alla persona affetta da SM;
3. Riduzione del ritardo diagnostico;
4. Integrazione fra gli operatori coinvolti;
5. Uniformità di prassi, strumenti e linguaggio;
6. Percorsi personalizzati e flessibili in relazione ai bisogni nelle diverse fasi della vita, nel rispetto dell'evoluzione della malattia;
7. Appropriatezza, efficacia ed efficienza degli interventi;
8. Eliminazione dei ricoveri non appropriati;
9. Monitoraggio e ottimizzazione continua del percorso.

**Le finalità di questo PDTA Aziendale sono:**

1. Definire il percorso diagnostico della persona con SM;
2. Definire le modalità di intervento terapeutico attraverso un'adeguata scelta del trattamento in relazione alla forma di malattia;
3. Definire le modalità di follow-up clinico e di monitoraggio laboratoristico e strumentale delle persone con SM;
4. Definire la rete di intervento multidisciplinare per la gestione delle comorbidità e delle eventuali complicanze dei trattamenti;
5. Definire le modalità di pianificazione e gestione della gravidanza nella donna affetta da SM;
6. Definire gli ambiti della collaborazione ospedale-territorio;
7. Definire l'iter del programma riabilitativo costruito intorno alla persona con SM.

Allo stato attuale, in Calabria esistono nove centri che sono stati riconosciuti, con il decreto n. 1845 del 21 febbraio 2005 e s.m.i., quali centri prescrittori deputati alla diagnosi della SM e alla prescrizione terapeutica. Tra questi il Centro SM dell'UO di Neurologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro è il primo in Calabria in termini di numero di pazienti seguiti e trattati. Il dato del PDTA è aggiornato al 2016, ma negli ultimi 2 anni il numero di pazienti seguiti dal Centro SM risulta notevolmente aumentato con un totale di 633 pazienti che hanno effettuato almeno una visita negli ultimi 18 mesi. Presso codesto Centro SM oltre il 50 % dei pazienti risulta trattato con un DMT, in linea con i dati del Barometro 2018.

La Rete Regionale dei Centri Clinici per la SM che è strutturata in diversi livelli in funzione del possesso di requisiti, strutturali, organizzativi, gestionali e di volumi di attività dei centri SM. Attualmente in Calabria sono presenti 5 Centri di primo livello e 4 Centri di secondo livello. Tra questi il Centro SM della UO di Neurologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro è l'unico Centro SM di secondo livello dell'Area Centro della nostra regione, cui fanno riferimento 3 Centri di primo livello rispettivamente ubicati presso: l'Ospedale Pugliese di Catanzaro, l'Ospedale di Crotona, l'Ospedale di Vibo Valentia. (Fig. 1)

	<b>Centri 1 livello</b>	<b>Centri 2 livello</b>
<b>AREA NORD</b>	Centro SM UO Neurologia Ospedale di Castrovillari ASP Cosenza	Centro SM UO Neurologia Distretto di Cosenza ASP Cosenza
	Centro SM UO Neurologia Ospedale di Corigliano Calabro ASP Cosenza	Centro SM UO Neurologia Ospedale Civile Annunziata AO Cosenza
<b>AREA CENTRO</b>	Centro SM UO Neurologia Ospedale Pugliese Ciaccio di Catanzaro	Centro SM presso Clinica Neurologica Policlinico Universitario di Catanzaro
	Centro SM UO Neurologia Ospedale di Crotona	
	Centro SM UO Neurologia Ospedale di Vibo Valentia.	
<b>AREA SUD</b>		Centro SM UO Neurologia Ospedale Riuniti di Reggio Calabria

**Figura 1. I Centri SM della Regione Calabria**

(Immagine estratta dal PDTA della SM in Calabria - DCA n° 140 del 19/10/17)

Nel PDTA sono definiti i **requisiti** che devono essere posseduti dal Centro SM per essere identificato di Primo o di Secondo livello. In tale scenario regionale **il centro SM dell’Azienda Ospedaliero Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro dispone attualmente delle caratteristiche necessarie per essere identificato come centro di II livello.**

<b>REQUISITI</b>	<b>CENTRO DI II LIVELLO</b>
<b>Esperienza</b>	Significativa e documentata Esperienza sulla SM
<b>Attività</b>	Pazienti in trattamento con farmaci <i>disease-modifying</i> (DMD) di prima e seconda linea
<b>Tipologie di trattamenti erogati</b>	Trattamento con ogni terapia specifica approvata da AIFA ed inserita nel prontuario terapeutico regionale
<b>Pazienti</b>	Un numero minimo di 300 regolarmente seguiti (almeno due visite l’anno);
<b>Responsabile del Centro</b>	Con esperienza comprovata da <i>curriculum vitae</i> nella direzione/referenza di centro di riferimento per la SM per almeno 5 anni
<b>Ubicazione</b>	- In una U.O. di Neurologia - disponibilità di ambienti dedicati e accessibili;
<b>Modalità di accesso</b>	- Ambulatorio dedicato per attività clinica diagnostica, di follow-up assistenziale e di monitoraggio di farmaci; - Day Hospital, Day service per infusione e osservazione protratta all’assunzione di farmaci innovativi; - Ricovero Ordinario.

<b>Tempi di accesso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accesso dedicato e tempestivo ai servizi necessari</li> <li>- Segreteria di accoglienza e indirizzo per le persone con SM</li> </ul>
<b>Personale neurologico</b>	Neurologi prevalentemente dedicati alla SM (almeno 1 per 250 pazienti)
<b>Servizi di supporto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laboratorio di analisi</li> <li>- Attività radiologia con Risonanza Magnetica (1,5T)</li> <li>- Potenziali evocati</li> </ul>
<b>Accesso all'equipe multidisciplinare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuroradiologo</li> <li>- Neurofisiologo</li> <li>- Psicologo</li> <li>- Fisiatra</li> <li>- Fisioterapista</li> <li>- Logopedista</li> <li>- Oculista</li> <li>- Urologo</li> <li>- Ginecologo</li> <li>- Otorinolaringoiatra</li> <li>- Endocrinologo</li> <li>- Dermatologo</li> <li>- Nutrizionista</li> <li>- Assistente Sociale</li> </ul>
<b>Formazione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Definizione di linee guida specifiche e gestione di periodici incontri formativi e informativi sia a livello regionale che per i Centri collegati.</li> <li>- Organizzazione della formazione periodica e l'aggiornamento degli operatori dei Centri e delle <i>équipes</i> interdisciplinari</li> </ul>
<b>Ricerca</b>	Pianificazione e partecipazione a ricerche scientifiche e sperimentazioni cliniche nazionali ed internazionali.

## 1. IL PERCORSO DIAGNOSTICO

### 1.1 Il Primo accesso al centro

Il sospetto clinico di SM, o di altra patologia infiammatorio-demielinizzante del SNC, può essere formulato in prima istanza dal medico di medicina generale (MMG), dai servizi ambulatoriali di neurologia generale delle ASL o di altra Azienda Ospedaliera della Regione Calabria, dagli specialisti ospedalieri di reparti e/o servizi ambulatoriali non neurologici o dai medici del pronto soccorso.

#### **I sintomi che più di frequente sono suggestivi di una ipotesi diagnostica di SM sono:**

- *Sintomi visivi*: calo del visus ad esordio acuto/subacuto associato a dolore nei movimenti oculari (Neurite Ottica Retrobulbare)
- *Deficit della motilità oculare*: Oftalmoplegia con diplopia; Oftalmoplegia Internucleare
- *Interessamento dei nervi cranici*
- *Disturbi della sensibilità e/o deficit motori*
- *Sintomi cerebellari*: alterazioni dell'equilibrio, instabilità o scarsa coordinazione, dismetria, disartria, nistagmo, tremore
- *Sintomi sfinterici e delle funzioni sessuali*
- *Segno di Lhermitte positivo* (sensazione di scossa elettrica lungo la schiena e a volte alle gambe, dopo flessione del capo).

#### **I suddetti sintomi e segni assumono maggior valore se:**

- presenti in soggetti di età inferiore ai 50 anni, specie se di sesso femminile.
- presenti in soggetti con una storia clinica di pregressi sintomi neurologici;
- hanno carattere evolutivo e/o persistono da più di 24 ore;

In base al quadro clinico neurologico e generale, il neurologo potrà effettuare una valutazione iniziale in ambito ambulatoriale presso il Centro SM o definire la necessità di ricovero ospedaliero. In entrambi i casi, la valutazione iniziale richiederà:

- Anamnesi strutturata;
- Visita neurologica;
- Valutazione degli esami di laboratorio, se già in possesso;
- Valutazione della RM encefalo e midollo cervicale con e senza m.d.c., se già in possesso.

## 1.2 Criteri Diagnostici della SM

Di fronte al sospetto diagnostico di SM, il successivo inquadramento del paziente deve essere effettuato da personale medico esperto nella diagnosi e cura della SM.

La diagnosi di SM è ben codificata da specifici Criteri Diagnostici per la Sclerosi Multipla, il cui ultimo aggiornamento risale al 2017 [4].

In particolare per la diagnosi di SM devono essere soddisfatti i seguenti criteri:

1. La dimostrazione della “*Disseminazione Spaziale*” (DIS) delle lesioni demielinizzanti del SNC, che implica la necessità di evidenziare mediante l’esame obiettivo neurologico e/o mediante esami paraclinici (Risonanza Magnetica (RM), Potenziali Evocati (PE), esame del liquido cefalorachidiano (LCR), i segni di interessamento multifocale del SNC.
2. La dimostrazione della “*Disseminazione Temporale*” (DIT) delle lesioni che si riferisce alla necessità di documentare almeno due eventi di demielinizzazione a carico del SNC distanziati nel tempo.
3. L’esclusione di altre patologie sistemiche o del SNC che possano mimare la SM: “*no better explanation*”

Una volta definita la diagnosi di SM, sulla base della storia clinica del paziente, dei dati laboratoristici e neuroradiologici è possibile poi procedere ad una più precisa definizione del fenotipo di SM in relazione al decorso clinico.

- **SM recidivante-remittente (SMRR):** la più comune forma di esordio (85% dei casi); caratterizzata da fasi di attività (episodi clinici acuti o ricadute e/o evidenza di nuove lesioni demielinizzanti all’esame RM) con recupero completo o parziale, intervallate a fasi di quiescenza.
- **SM progressiva:** caratterizzata da una progressione clinica della disabilità, in presenza o meno di episodi clinici acuti (ricadute) o di nuove lesioni tipiche alla RM (attiva o non attiva); in particolare è possibile distinguere forme progressive:

**SM Secondariamente Progressiva (SMSP):** caratterizzata da un iniziale decorso a ricadute e remissioni seguito da progressione con o senza ricadute sovrapposte; all’incirca 50 % dei pazienti con SMRR evolve in SMSP dopo 15 anni dall’esordio.

**SM Primariamente Progressiva (SMPP):** caratterizzata da una progressione di disabilità graduale sin dall’esordio, con minime fluttuazioni ma senza chiare recidive; si manifesta nel 10% dai pazienti affetti da SM.

## 1.3 La diagnosi di Sclerosi Multipla (Fig. 2 – Allegato 1)

Tutti i pazienti con sospetta SM, giunti all’osservazione dello specialista neurologo del centro SM al primo episodio clinico, eseguono il medesimo iter diagnostico e valutativo. La programmazione ed effettuazione delle indagini diagnostiche può avvenire in regime di ricovero o di Day Hospital/ Day-Service presso la Clinica Neurologica di questa A.O.U:

1. **Raccolta accurata dell’anamnesi e visita neurologica**

2. **Applicazione di scale cliniche** L'utilizzo di scale di valutazione appare di fondamentale importanza al fine di quantificare, nella maniera più oggettiva possibile ed in maniera ripetibile il grado di disabilità. La scala di più vasto utilizzo è la scala di Kurtzke l'**Expanded Disability Severity Scale – EDSS** [5], che rappresenta la scala più largamente usata per la determinazione della disabilità alla diagnosi e durante il follow-up del paziente affetto da SM. Può assumere valori da 0 a 10 e si basa sulla quantificazione separata del grado di compromissione di 7 diversi sistemi funzionali (piramidale, cerebellare, tronco-encefalo, sensitivo, visivo, sfinterico).

Oltre all'EDSS può ritenersi utile l'utilizzo di scale e test complementari al fine di una valutazione completa anche di altri aspetti sintomatologici (p.e. **Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC); Ambulation Index – AI; Fatigue Severity Scale – FSS; Scale Visual-Analogical Scale – VAS; Ashworth modificata; MSQoL54 – qualità della vita; Nine-holes-peg test- test dei 9 pioli, Timed 25-Foot Walk**).

2. **RM cerebrale e midollare senza e con m.d.c. (Gadolinio).** La diagnosi di SM si basa sia su evidenze cliniche che strumentali, risulta quindi fondamentale l'esecuzione di un esame RM dell'encefalo e rachide cervicale con m.d.c., secondo modalità concordate e condivise, in linea con le più recenti linee guida (Tab. 1a-b).

**Tabella 1a: RM ESAME BASALE Encefalo con e senza m.d.c.**

<b>Sequenza</b>	<b>Spessore Fetta</b>
Assiale T2 (PD) FSE/TSE	< 5 mm (consigliato 3 mm)
Assiale FLAIR	< 5 mm (consigliato 3 mm)
Assiale T1 SE in alternativa	< 5 mm (consigliato 3 mm)
Sagittale T1 3D*	voxel <= 1,5 mm
Assiale T1 SE dopo m.d.c. paramagnetico in alternativa T1 3D*	voxel <= 5 mm (consigliato 3 mm) voxel <= 1,5 mm
Sagittale T2 FSE/TSE o FLAIR Assiale DIR 3 mm	3mm <= 5 mm

**Tabella 1b: RM ESAME BASALE Midollo con e senza m.d.c.**

Sequenza	Spessore Fetta
Sagittale T2 STIR in alternativa sagittale T2	3 mm (no gap)
FSE/TSE	3 mm
Sagittale T1 SE/FSE/TSE	3 mm
Assiale T2 FSE/TSE/GE	5 mm
Sagittale T1 SE dopo m.d.c. paramagnetico	3 mm
Assiale T1 SE/FSE/TSE dopo m.d.c.	5 mm (no gap)

\* con successive ricostruzioni multiplanari a 3 mm di spessore

*Da Filippi M. et al. Neurol Sci (2013) 34:2085-2093 (modificata)*

**3. RMN cerebrale con magnete 3 tesla:** presso il Centro “Ricerca Neuroscienze” dell’Università Magna Graecia di Catanzaro, viene eseguita al paziente di prima diagnosi una RM cerebrale ad alto campo magnetico con sequenze avanzate (DIR, DTI, etc..). Tali tecniche di neuroimaging, oltre ad avere finalità scientifiche di ricerca, permettono un migliore inquadramento diagnostico delle forme dubbie o paucilesionali. Inoltre presso il Centro SM di questa Azienda sono attivi vari protocolli di ricerca sia indipendente che sponsorizzata che prevedono l’esecuzione della RM 3 Tesla in dotazione dell’Ateneo. (Tab. 1c -1d)

**Tabella 1c: RM 3 TESLA Encefalo senza m.d.c.**

Sequenza
MPRAGE T1 (3D T1 Sagittale)
T2 AX TSE
FLAIR AX
GRE AX (Gradient Echo)
DWI AX
DTI AX isotropico 20 direzioni
DIR (3D Sagittale)

**Tabella 1d: RM 3 TESLA Midollo Cervico-Dorsale senza m.d.c.**

Sequenza
T1 Sagittale
T2 TSE Sagittale
T2 AX TSE
STIR Sagittale

4. **Indagini di laboratorio.** La diagnosi di SM necessita della dimostrazione del principio anglosassone della **“no better explanation”**, cioè dell’esclusione di tutte quelle condizioni patologiche infiammatorie sistemiche o infettive che possano mimare la SM. A tal fine è di supporto l’esecuzione di un ampio screening di laboratorio. Tale valutazione laboratoristica estesa ha inoltre la finalità di individuare potenziali controindicazioni alla terapia con i vari farmaci modificanti il decorso della SM oggi disponibili, nell’ottica della personalizzazione del trattamento. (Allegato 2)

Gli esami di laboratorio comprendono:

- Esame emocromocitometrico con conta linfocitaria e piastrinica, biochimica comprensiva di indici di funzionalità epatica e di epatonecrosi, funzionalità renale, pancreatico, elettroliti sierici, VES, PCR, screening emocoagulativo, elettroforesi delle sieroproteine, funzionalità tiroidea.
- SCREENING AUTOIMMUNE: ANA, Ab anti-dsDNA, ENA screening (anti SM, SSA/Ro, SSB/La, anti scl70, anti mitocondrio, Ab antifosfolipidi IgG ed IgM, Ab anti cardiolipina IgG ed IgM, Ab anti Beta-2-glicoproteina I, p-ANCA, c-ANCA, anti TPO, anti Tireoglobulina, anti recettore del TSH.
- SCREENING CARENZIALE: dosaggio vitamina B12 ed acido folico, dosaggio vitamina D
- Determinazione Ab anti AQ4 ed Ab anti MOG (in caso di quadro con prevalente manifestazione “ottico-midollare”, evidenza di basso carico lesionale encefalico, neurite ottica grave, bilaterale o con interessamento chiasmatico, mielite con estensione > ai tre metameri, sindrome dell’area postrema) – Al momento l’indagine è eseguita, previa autorizzazione della Direzione Sanitaria, presso il laboratorio Neurobiologia della Azienda ULSS N° 8 Berica di Vicenza, riconosciuto come uno dei centri di riferimento nazionale in questo tipo di indagini di laboratorio.

5. **“Carta di Identità” Infettivologica e Vaccinale:** l’attuale scenario terapeutico della SM prevede molteplici molecole che intervengono sull’immunità in alcuni casi con effetto immunomodulante ed in altri con effetto immunosoppressivo. Questo rende centrale la gestione del tema infettivologico nel paziente con SM. Ai fini di una corretta gestione della terapia, è ormai prassi consolidata del Centro SM dell’AOU Mater Domini di Catanzaro un inquadramento infettivologico iniziale, già in fase diagnostica, ai fini dell’esclusione o del riconoscimento di infezioni latenti e della integrazione del planning vaccinale ove non sia completo. Tale “Carta di Identità” prevede: visita infettivologica e screening infettivologico (Ab anti Borrelia Burgdorferi, reazione di Widal-Wright, anti-Brucella IgG ed IgM, TPHA, RPR, anti- HBs Ag, anti HBc Ag, anti HBe Ag, HBsAg, Anti HCV, anti Varicella Zoster IgG ed IgM, anti CMV IgG ed IgM, HIV 1-2, Quantiferon -TBC). Il dosaggio di Anticorpi anti JCV (StratifyJCV) per la valutazione del rischio di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) viene attualmente eseguito presso il laboratorio Unilabs (con sede in Danimarca). Il costo di tale indagine è supportato dall’azienda farmaceutica Biogen, come in tutti i centri SM.

6. **Rachicentesi Diagnostica:** La diagnostica liquorale comprende: esame chimico-fisico, ricerca di batteri, miceti e virus neurotropi. Calcolo dell’**indice di Link**, la **determinazione quantitativa del quoziente IgG/Albumina e la ricerca delle Bande Oligoclonali (BOC) cioè una sintesi di IgG con profilo oligoclonale (mediante Isoelettrofocusing seguito da immunoblotting specifico per le IgG)**. L’esecuzione della procedura di rachicentesi diagnostica deve essere preceduta da colloquio informativo e dall’ottenimento del consenso scritto da parte del paziente.

7. **Studio dei Potenziali Evocati (PE) multimodali.** Seppur non specifica per la diagnosi di SM, la presenza di alterazioni funzionali a carico dei sistemi visivo, uditivo, somato-sensoriale e motorio, può essere utile ai fini diagnostici per dimostrare la DIS; tra questi i PE visivi hanno una maggiore rilevanza diagnostica ed utilità nel monitoraggio della progressione. Comprendono: PEV, PESS; PEM, ABR.

8. **Elettroencefalografia:** con lo scopo di escludere le malattie demielinizzanti con componente periferica. Si esegue la registrazione del CMAP e della VDC motoria di un nervo motorio e il SAP e la VDC sensitiva di un nervo sensitivo in 2 arti.

9. **Valutazione Neuropsicologica.** al di là della disabilità fisica, il deterioramento cognitivo è riconosciuto come caratteristica fondamentale della malattia, con una prevalenza stimata che va dal 45% al 65%. Il deficit cognitivo è spesso presente sin dalle fasi più precoci di malattia, venendo spesso sottostimato ed avendo un impatto notevole sulla qualità di vita. Nel complesso le principali funzioni cognitive compromesse sono: la memoria a breve termine, la velocità di elaborazione delle informazioni, le funzioni esecutive e l'attenzione. Presso il Centro SM viene eseguita una valutazione neuropsicologica completa al momento della definizione diagnostica della malattia. La definizione del profilo cognitivo, attraverso l'utilizzo di strumenti di screening neuropsicologico, è da ritenersi un passaggio necessario nell'ambito della valutazione clinica dei pazienti con sospetta SM, sia alla diagnosi che nel loro follow-up evolutivo. La batteria utilizzata è la Batteria breve e ripetibile di Rao, che è attualmente quella più utilizzata [6]. (Tab. 1e)

**Tabella 1e: BATTERIA BREVE E RIPETIBILE DI RAO**

<b>FUNZIONI ESPLORETE</b>	<b>TEST NEUROPSICOLOGICI</b>
<b>Apprendimento verbale/Memoria a breve termine/ Memoria a lungo termine</b>	LTS (Long Term Storage) CLTR (Consistent Long Term retrieval) SRTD (Selective Reminding Test Delayed)
<b>Memoria visuo-spaziale</b>	SPART-I (Spatial Recall Test) SPART-D (Spatial Recall Test Delayed)
<b>Attenzione e concentrazione</b>	SDMT (Symbol Digit Modality Test)
<b>Fluenza verbale</b>	WLG (Word List Generation)
<b>Attenzione visiva/Velocità di elaborazione delle informazioni</b>	STROOP-C (STROOP Color Naming Test)
<b>Funzioni esecutive/attenzione sostenuta</b>	STROOP-CW (STROOP Color Word Interference Test)
<b>Working memory</b>	PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)
<b>Valutazione di ansia e depressione</b>	Beck Depression Inventory (BDI II) STAI 1 – STAI 2

10. **Valutazione Fisiatrica:** il paziente alla prima diagnosi viene avviato alla valutazione fisiatrica per definire il percorso riabilitativo personalizzato in base alle sue esigenze riabilitative.

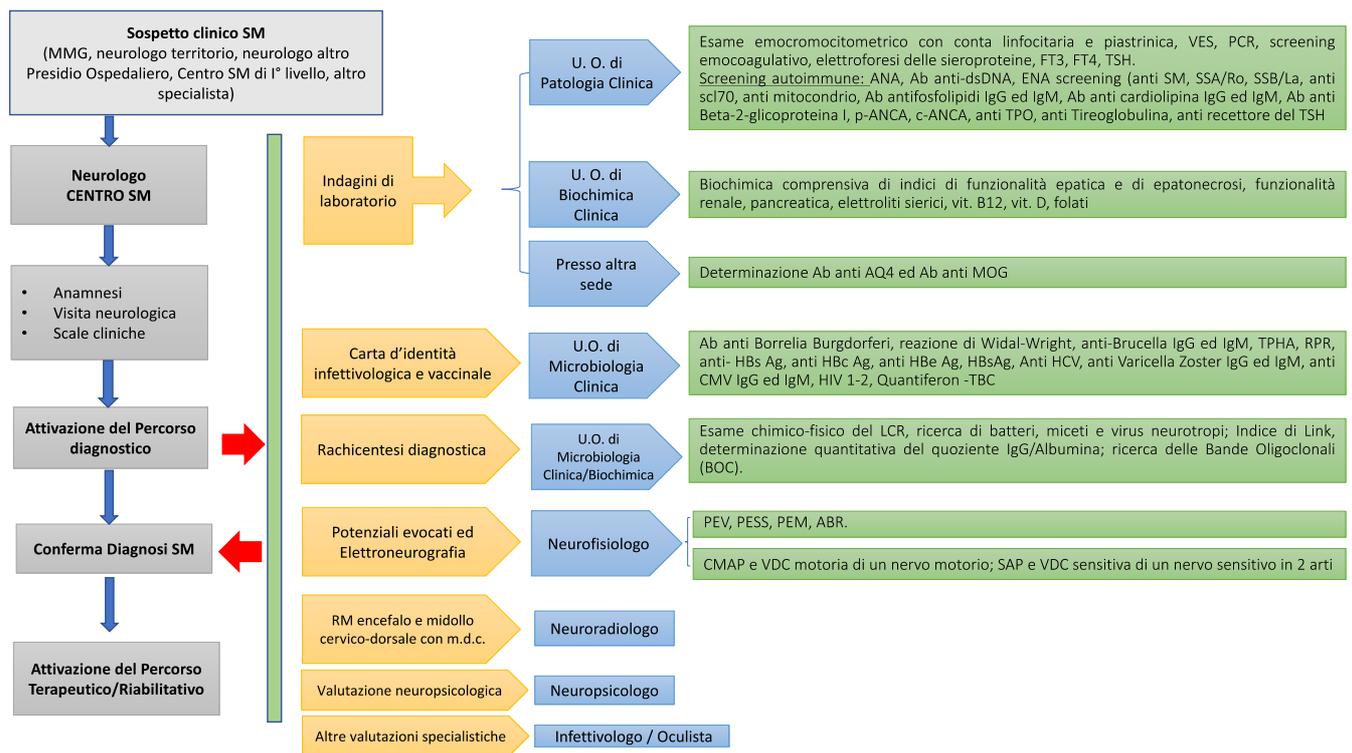


Figura 2. Il percorso diagnostico del paziente con SM: figure coinvolte e relative attività.

#### 1.4 Diagnostica differenziale.

Al termine della valutazione si possono riscontrare elementi che portano a confermare oppure ad **escludere una diagnosi di SM**. Le condizioni che devono essere escluse nel percorso diagnostico comprendono un'ampia gamma di patologie che, specie all'esordio, possono essere confondenti sia sul piano clinico, sia sul piano dell'imaging che del laboratorio.

##### 1.4.1 Altre forme infiammatorie-demielinizzanti del SNC non SM.

**Encefalomielite acuta disseminata (ADEM)** (andamento clinico monofasico con quadro RM di attività plurifocale), in questi casi occorrono:

- *esami di laboratorio* per escludere altre malattie che possono simulare una SM;
- *RM encefalo e midollo cervicale senza e con m.d.c.* (a seconda della fase del follow-up) per evidenziare un'eventuale progressione neuroradiologica di malattia;
- *indagini sul liquor* per la valutazione prognostica e di attività infiammatoria;
- *PEV, MEP e SSEP* per esplorare eventuali alterazioni subcliniche delle vie ottiche, motorie e/o sensitive;
- *visite specialistiche infettivologiche, e reumatologiche* per escludere altre malattie che possono simulare una SM.
- *valutazioni neurologiche* nel tempo per l'eventuale comparsa di sintomi e/o segni neurologici aggiuntivi.

**Condizioni patologiche classificabili nello spettro della Neuromielite Ottica-NMOSD:** lesioni demielinizzanti con caratteristiche morfologiche e di localizzazione "atipiche" per SM (evidenza di basso

carico lesionale encefalico, neurite ottica grave, bilaterale o con interessamento chiasmatico, mielite con estensione >

ai tre metameri, sindrome dell'area postrema) con frequente positività per **autoanticorpi anti-NMO/anti-AQIV o positività per ab anti-MOG**, in questi casi occorrono:

- *valutazioni neurologiche* periodiche e repentina diagnosi al fine di intraprendere la terapia più efficace, in considerazione dell'alto rischio di recidive disabilitanti;
- *esami di laboratorio* in particolare la determinazione di *anticorpi anti-NMO e/o anti-MOG*, ripetibili in caso di negatività, in considerazione della possibile positivizzazione tardiva;
- *RM encefalo e midollo cervico-dorsale senza e con m.d.c.*

#### 1.4.2 Esclusione della diagnosi di SM

Vanno poi escluse tutte quelle condizioni patologiche sistemiche con secondario interessamento del SNC, con varia eziologia:

Vascolari: vasculiti cerebrali con lesioni multifocali cerebrali, fistole artero-venose spinali o che possono causare paraparesi, CADASIL;

Infettive: HTLV1, sifilide, neuroborreliosi;

Neoplastiche e paraneoplastiche: sindromi atassiche, encefalite limbica;

Autoimmuni sistemiche: LES, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sindrome di Sjogren, sarcoidosi;

Metaboliche: leucodistrofie dell'adulto, tipo adrenoleucodistrofia;

Nutrizionali: carenza di vitamina B12 e sindromi da malassorbimento;

Mitocondriali: Malattia di Leber.

In tal caso, **sarà compito del neurologo del CSM indirizzare l'utente verso il medico di medicina generale o un altro specialista**, come appropriato sulla base del sospetto diagnostico, circostanziando quanto avvenuto.

#### 1.5 La definizione della Diagnosi:

In base agli esiti delle indagini eseguite sarà o meno possibile confermare la diagnosi di SM e definirne la forma (SM- RR, SM-PP, SM-SP) e si potrà impostare il trattamento farmacologico/riabilitativo e la cadenza dei follow-up clinico-strumentali

#### 1.6 La Comunicazione della Diagnosi

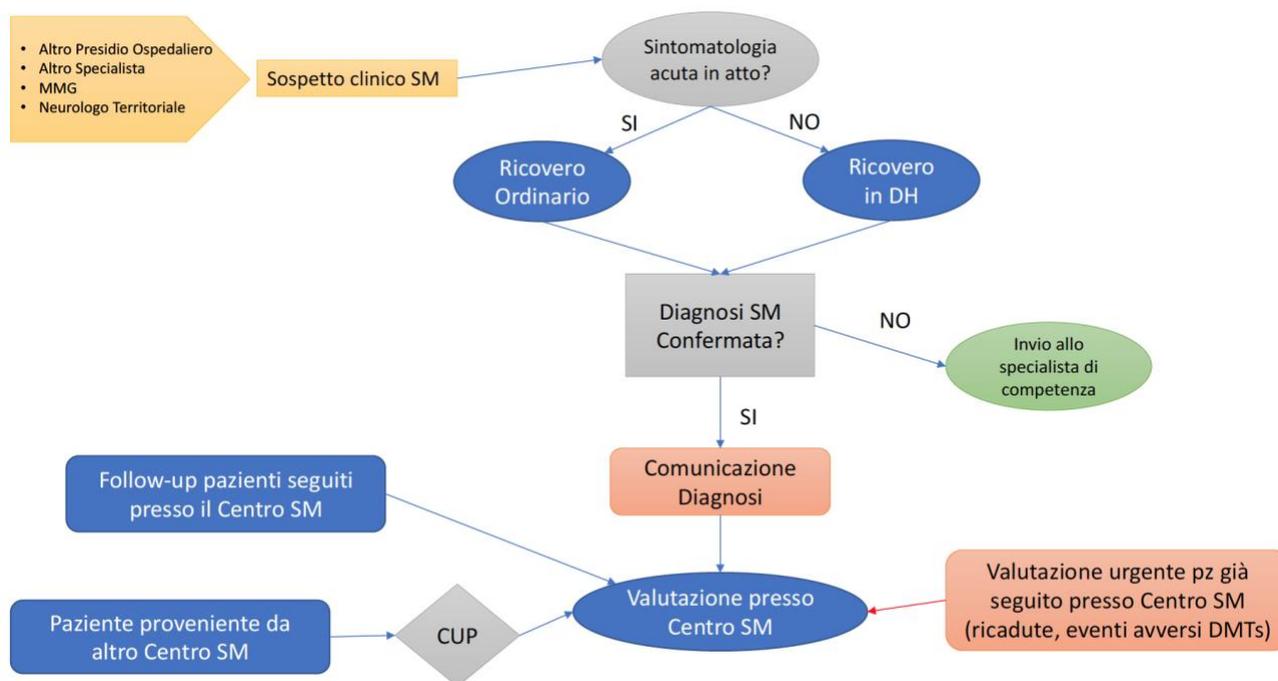
Il percorso diagnostico della SM può non essere un processo immediato, richiedendo il follow-up clinico/radiologico per la definizione diagnostica. Inoltre la diagnosi di SM può avere un impatto notevole nella vita della persona in quanto si tratta di malattia cronica, a carattere imprevedibile e spesso disabilitante con esordio in età giovane-adulta. Di tali aspetti fondamentali bisogna tenere conto nella comunicazione della diagnosi. Al momento della comunicazione, però, è altresì fondamentale che il medico sia in grado di valutare quelli che sono gli aspetti caratteriali e soprattutto emozionali della persona che ha di fronte, al fine di scegliere

le parole più adatte e il linguaggio più appropriato. Infine si ritiene che tale momento di confronto, data la sua delicatezza, debba svolgersi in un setting e con modalità capaci di rispettare e garantire la privacy del paziente. La diagnosi dunque deve essere trasmessa da un medico esperto nel campo della SM, (neurologo del Centro Clinico SM) che sia in grado di spiegare al meglio tutte le caratteristiche della malattia. Essa deve essere comunicata direttamente alla persona: alcuni pazienti infatti preferiscono essere da soli e – seppur in alcuni casi la presenza di un familiare sia auspicabile – il medico deve rispettare tale scelta. Nel parlare di SM è importante evitare eufemismi (malattia demielinizzante, malattia del Sistema Nervoso Centrale, etc.). Il termine Sclerosi Multipla, infatti, dovrebbe essere accompagnato da spiegazioni che aiutino a comprendere cosa sia realmente la malattia attraverso un'informazione chiara, franca e realistica. La comunicazione non deve escludere elementi di speranza circa una malattia certamente importante, non mortale e con ampia possibilità di cura e di intervento rese possibili anche dalla continua ricerca scientifica sull'argomento. La comunicazione deve essere particolarmente attenta in caso di pazienti sotto i 18 anni, con comorbidità psichiatriche o prive di supporto socio/affettivo. La comunicazione tempestiva e adeguata della diagnosi è un passaggio fondamentale per l'instaurarsi dell'alleanza terapeutica Medico-Paziente e pone le basi per il rapporto di fiducia verso il centro e verso la struttura sanitaria che si prenderà cura della persona. È altresì auspicabile che accanto alla figura del neurologo ci sia quella dello psicologo sia nella fase della comunicazione della diagnosi che durante il percorso di vita con la malattia.

### **1.7 Accesso alle valutazioni neurologiche ambulatoriali (Fig. 3)**

Per tutti i pazienti afferenti da altre strutture provinciali, regionali o nazionali, l'accesso alle prime visite ambulatoriali presso il Centro SM avviene mediante prenotazione al Centro Unico Prenotazioni (CUP) di codesta Azienda. La prenotazione della prima visita presso il centro (per sospetto diagnostico e/o presa in carico) avviene in ambulatori dedicati settimanali con codice di prenotazione (Breve, Differita e Programmabile).

Tutti i pazienti che ricevono la diagnosi di SM a seguito di ricovero ospedaliero o di indagini diagnostiche eseguite in regime di Day-Hospital/Day-Service presso la Clinica Neurologica, effettueranno il follow-up clinico presso il centro SM. La tempistica delle visite di Follow-up è definita dal neurologo del Centro in base alle caratteristiche di attività di malattia, del fenotipo clinico di SM e delle necessità di monitoraggio determinate dalla terapia in atto. Tali visite neurologiche di controllo sono attualmente prenotate direttamente dal Neurologo del Centro mediante agenda di reparto e comunicazione successiva al Centro Unico Prenotazioni. Con tale modalità sono gestite sia le prenotazioni delle visite di controllo clinico, sia gli appuntamenti per le somministrazioni di terapia infusionale presso il Day Hospital dell'UO di Neurologia dove tali prestazioni vengono erogate. Il personale medico del Centro si rende comunque disponibile a rispondere alle necessità più urgenti dei pazienti in cura presso il Centro (ricaduta clinica, effetti collaterali secondari alle terapie in atto, etc) con valutazioni neurologiche extra-ordinarie entro 48-72h, mediante richiesta diretta al Centro tramite contatto telefonico alla segreteria dell'UO di Neurologia o contatto alla mail dedicata al Centro SM ([centrosmunicz@gmail.com](mailto:centrosmunicz@gmail.com)).



**Figura 3: Accesso alle valutazioni presso il Centro SM**

### 1.8 La Cartella Clinica Elettronica (iMed)

L'Utilizzo della Cartella Clinica Elettronica i-Med per la gestione dei pazienti affetti da SM è ormai una prassi consolidata del Centro SM di codesta Azienda da ormai oltre 15 anni, essendo stato tra i Centri che hanno contribuito alla creazione e perfezionamento della piattaforma.

Tutti i pazienti che afferiscono al Centro **vengono registrati attraverso sistemi informatizzati di raccolta dei dati** anagrafici, clinici e sanitari, accessibili al solo personale medico del Centro (piattaforma iMed). Tale software, rappresenta un avanzamento tecnologico nel campo della gestione clinica del paziente affetto da SM. Si tratta a tutti gli effetti di una Cartella Clinica elettronica completa di tutte le informazioni anamnestiche e cliniche relative sia alla diagnosi che alle comorbidità del paziente. La visita neurologica presso il Centro SM prevede infatti la compilazione contestuale della Cartella Clinica Elettronica iMed ad ogni accesso. Grazie a tale ausilio tecnologico, ad ogni controllo clinico è possibile visionare in maniera immediata lo storico della malattia e delle terapie farmacologiche effettuate, il profilo di attività clinica e radiologica e l'andamento della disabilità nel tempo. Questa gestione informatizzata dei dati sanitari implica notevoli vantaggi in termini di tempo impiegato, ma soprattutto di qualità dell'assistenza erogata; facilitando le scelte terapeutiche e di follow-up personalizzate per il singolo paziente.

Previo Consenso Informato scritto da parte del paziente, i dati raccolti tramite iMed potranno essere inviati in maniera anonimizzata e criptata al server centrale dell'IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano che coordina tutte le attività del progetto "iMed Web - Registro Italiano Sclerosi Multipla", promosso da Federazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), a cui il Centro Sclerosi Multipla di questa AOU aderisce insieme ad altri 134 Centri clinici SM su un totale di 249 presenti in Italia.

## 2. II PERCORSO TERAPEUTICO DEL PAZIENTE CON SM

Ad oggi non esistono trattamenti capaci di curare la SM, le terapie attualmente disponibili possono ridurre il rischio di ricadute cliniche e la potenziale progressione della disabilità. Il ricorso alla terapia farmacologica deve essere individualizzato sulla base delle evidenze scientifiche più aggiornate, ricordando che entro circa 20 anni dalla diagnosi più della metà dei pazienti che non assumono alcun trattamento per la patologia vanno incontro a progressivo peggioramento con accumulo di disabilità, indipendentemente dagli episodi acuti.

Il trattamento della SM prevede quattro obiettivi fondamentali:

- 1) **Terapia dell'esordio acuto e della relapse clinico/radiologica;**
- 2) **Terapie in grado di modificare il decorso della malattia ("Disease Modifying Treatment" – DMT);**
- 3) **Terapie sintomatiche o di supporto;**
- 4) **Percorso riabilitativo**

### 2.1 **Terapia dell'esordio acuto e della relapse clinico/radiologica (Tab. 2.1)**

In caso di sintomatologia neurologica acuta in atto, il neurologo del Centro SM definisce la necessità di effettuare il trattamento terapeutico più appropriato. Lo stesso definirà modalità e tempistiche del trattamento in relazione alla severità clinico/radiologica della relapse, al sistema funzionale coinvolto ed all'impatto sulle attività della vita quotidiana.

**A seguito della valutazione neurologica specialistica e della conferma della necessità di terapia steroidea per via endovenosa, il trattamento potrà essere effettuato in regime di ricovero ospedaliero, in regime di Day Hospital (DH) oppure in regime di visita neurologica con Infusione ambulatoriale di farmaco.** La modalità verrà stabilita in base alla severità della relapse o in base alla presenza di comorbidità che necessitino di monitoraggi aggiuntivi.

**Il trattamento della fase acuta** o di una recidiva di SM è basato sull'utilizzo di alte dosi di steroidi. Lo schema terapeutico più utilizzato prevede un trattamento di **5 giorni di metilprednisolone, da 500 a 1000 mg/die in 250 o 500 cc di soluzione fisiologica 0,9% e.v.** con eventuale dose a scalare per os, in casi selezionati. È raccomandata un'adeguata gastroprotezione per tutto il ciclo del trattamento. Per tutta la durata del trattamento il paziente viene sottoposto a stretto controllo clinico e monitoraggio da parte del personale medico ed infermieristico. L'infusione di steroidi viene effettuata in infusione lenta con durata variabile (1-2,5 h) monitorando i parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, glicemia con stick glicemico) al basale, durante l'infusione e dopo il termine della stessa.

**Tabella 2.1: Terapie infusionali o che richiedono monitoraggio presso il Centro SM**

<b>FIGURE COINVOLTE</b>	<b>SETTING</b>	<b>ATTIVITA'</b>
<b>Neurologo Centro SM</b>	-DH di Neurologia AOU Mater Domini -Ambulatorio con infusione di farmaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutazione clinica</li> <li>• Prescrizione trattamento da effettuare e definizione del setting operativo</li> <li>• Acquisizione consenso al trattamento (I° somministrazione) e compilazione di scheda AIFA (ove prevista)</li> <li>• Controllo e monitoraggio per tutta la durata della terapia</li> <li>• Rivalutazione al termine della terapia per definire la necessità di ulteriore ciclo di trattamento</li> </ul>
<b>Personale Infermieristico</b>	-DH di Neurologia AOU Mater Domini -Ambulatorio con infusione di farmaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparazione del trattamento</li> <li>• Posizionamento di accesso venoso</li> <li>• Posizionamento elettrodi ECG ed invio del tracciato per il monitoraggio cardiologico remoto (fingolimod)</li> <li>• Valutazione di parametri vitali prima, durante e dopo il trattamento</li> <li>• Allerta in caso di eventi avversi durante la somministrazione</li> <li>• Allerta allarmi durante il monitoraggio cardiologico (fingolimod)</li> </ul>
<b>Farmacista Ospedaliero</b>	Farmacia Ospedaliera AOU Mater Domini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispensazione del trattamento</li> </ul>

## **2.2 Trattamento farmacologico della SM recidivante-remittente mediante DMTs. (Tab. 2.1)**

Il trattamento mediante DMT si basa su farmaci con svariati meccanismi d'azione (immunomodulanti, immunosoppressori più o meno selettivi, anticorpi monoclonali) e si concentra sulla gestione a lungo termine della malattia con l'obiettivo di ridurre i tassi di recidiva clinica e radiologica e di rallentare la progressione di disabilità fisica e cognitiva. Sono ormai solide le evidenze che suggeriscono l'inizio precoce del trattamento profilattico al fine di migliorare l'*outcome* a lungo termine del paziente perseguendo come *goal* terapeutico il cosiddetto NEDA (No Evidence of Disease Activity). Un indice che esprime l'assenza di attività clinico-radiologica della malattia e l'assenza di progressione di disabilità.

La scelta della terapia è divenuta negli anni particolarmente complessa ma allo stesso tempo, vista la pluralità di farmaci disponibili, anche potenzialmente individualizzata. I fattori che giocano un ruolo fondamentale nella scelta del farmaco più appropriato sono: i fattori prognostici relativi alla malattia ed al singolo paziente, la severità della

malattia, il grado di disabilità, le comorbidità, i potenziali effetti collaterali dei farmaci, le controindicazioni assolute e relative delle varie molecole, la modalità di somministrazione, la *compliance* del paziente.

L'AIFA ha classificato i DMT disponibili per trattamento della SM, in base al peculiare profilo di efficacia e sicurezza, in due linee di trattamento. Secondo le disposizioni AIFA e le conseguenti note prescrittive (nota 65), i farmaci vengono classificati in:

#### **FARMACI DI I LINEA**

- interferon-beta (IFN): 1a e 1b
- interferon-beta 1a pegilato: PEG- INF
- glatiramer acetato (GA)
- teriflunomide (TER)
- dimetil-fumarato (DMF)

#### □ **FARMACI DI II LINEA**

- natalizumab (NTZ)
- fingolimod (FTY)
- alemtuzumab (ALM)
- cladribina (CLA)
- ocrelizumab (OCR)
- mitoxantrone (MTX)
- ciclofosfamide (CFX)

I farmaci di prima linea trovano indicazione nella fase iniziale della malattia e nelle forme meno aggressive, mentre i farmaci di seconda linea sono indicati nei pazienti *non-responders* ai farmaci di prima linea e nelle forme di malattia particolarmente aggressive ab-initio.

Possono accedere alle **terapie di prima linea** tutti i pazienti che abbiano ricevuto la diagnosi di SM, secondo i criteri clinici e neuroradiologici.

Per quanto riguarda i **DMT di seconda linea**, AIFA ne monitora l'appropriatezza prescrittiva tramite specifici Registri di Monitoraggio. I registri riportano i criteri di eleggibilità, prescrivibilità e rimborsabilità secondo le indicazioni terapeutiche.

Una nota particolare meritano terapie quali **azatioprina e ciclofosfamide**, farmaci immunosoppressori, riconosciute prescrivibili e rimborsabili da parte del SSN come trattamento per “**patologie autoimmuni a carattere neurologico**”, inclusa quindi la SM, ed inseriti nella lista dei farmaci approvati per “**uso consolidato**” (ex L 648/96).

Un caso a parte sono i pazienti con **Sindrome Clinicamente Isolata suggestiva di SM (CIS)**, cioè quei pazienti che abbiano presentato un primo episodio clinico suggestivo di SM, ma che non soddisfano i criteri clinici e neuroradiologici per la diagnosi di SM. Infatti, nonostante le più recenti evidenze scientifiche riconoscano il beneficio dell’inizio precoce del trattamento anche in questo gruppo di pazienti, attualmente l’SSN **non prevede la rimborsabilità** dei farmaci per questa categoria di pazienti.

### **2.3 Dispensazione e somministrazione dei farmaci:**

Il paziente cui viene diagnosticata la SM accede alla terapia di prima linea mediante Piano Terapeutico rilasciato dal centro prescrittore. Il piano terapeutico, con valenza trimestrale o semestrale in base alla molecola ed alla cadenza fissata del monitoraggio, consente il ritiro del farmaco sul territorio presso il Servizio Farmaceutico Territoriale della ASP di residenza del paziente.

La somministrazione dei farmaci di seconda linea richiede una particolare *expertise* da parte del Neurologo centro SM e del personale dedicato. In codesta realtà aziendale la somministrazione dei farmaci di seconda linea per la SM avviene in regime ambulatoriale ed il farmaco viene rimborsato mediante il sistema del “File F”. In sostanza il File F è un documento amministrativo che si presenta nella forma di tracciato informatico, per la rendicontazione di farmaci ad alto costo somministrati in ambito ospedaliero in regime ambulatoriale. Solo in casi eccezionali, qualora la somministrazione del farmaco nel singolo paziente si associ a particolari rischi o richieda specifici monitoraggi, la somministrazione del farmaco di seconda linea per la SM avviene in regime di Day Hospital o ricovero ordinario.

Un percorso a parte è seguito invece per la somministrazione del Farmaco fingolimod. L’inizio del trattamento con fingolimod comporta una diminuzione transitoria della frequenza cardiaca pertanto è raccomandato da scheda tecnica il monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale) durante le 6 ore che seguono la prima somministrazione. Qualora un paziente dovesse richiedere un intervento farmacologico durante il monitoraggio dopo la prima dose, il monitoraggio deve essere effettuato sino al mattino successivo in una struttura ospedaliera e deve essere ripetuto dopo la seconda dose di Gilenya. È raccomandato di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all’inizio del trattamento dopo la prima dose qualora il trattamento venga interrotto per: 1 o più giorni durante le prime due settimane di trattamento, più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento, più di 2 settimane dopo un mese di trattamento. Il Centro SM di questa AOU effettua il monitoraggio elettrocardiografico in tempo reale attraverso il servizio di telemedicina Health Telematic Network (HTN) e si avvale comunque del supporto locale della UO di Cardiologia di questo policlinico. Nel Centro SM di questa AOU, considerate tali premesse, la prima somministrazione di fingolimod viene effettuata in regime di DH (con possibilità di conversione a ricovero ordinario in caso si manifesti la necessità di prolungare il monitoraggio nelle ore notturne e nel giorno successivo). La dispensazione della prima confezione di farmaco (1 confezione da 28 cps, che copre il primo mese di trattamento) avviene da parte della Farmacia Ospedaliera di questo presidio. Dopo la visita neurologica di controllo al primo mese di terapia, il farmaco per la prosecuzione della cura può essere ritirato presso la Farmacia Territoriale dell’ASP di residenza del paziente mediante Piano Terapeutico rilasciato dal Centro SM.

## 2.4 Scelta del trattamento

La scelta del trattamento rappresenta il primo momento in cui si instaura “l’alleanza terapeutica” tra il medico ed il paziente. L’obiettivo è quello di assicurare ad ogni paziente un trattamento che tenga conto sia dei dati di efficacia e del profilo di sicurezza delle diverse terapie, che delle caratteristiche del paziente (cliniche, radiologiche, psicologiche e sociali). **Si è oggi concordi sulla necessità di intraprendere precocemente un trattamento modificante l’andamento naturale di malattia.**

### 2.4.1 Scelta terapeutica tra farmaci della stessa linea di trattamento e tra farmaci di I linea e II linea (escalation vs induction)

Negli ultimi dieci anni si è assistito ad un notevole cambiamento dello scenario farmacologico della SM. Infatti sono stati approvati numerosi farmaci che presentano l’indicazione per il trattamento di questa patologia. L’attuale disponibilità di molecole con differenti meccanismi d’azione consente di poter utilizzare differenti strategie terapeutiche. In particolare si possono adottare almeno due approcci al trattamento della SM: terapia di *escalation* o terapia di *induction*. Nell’*Escalation*, che rappresenta la modalità più diffusa di approccio alla SMRR a attività lieve-moderata, si inizia il trattamento con un farmaco di prima linea, per poi passare eventualmente ad un farmaco di seconda linea in caso di assenza di risposta o risposta sub-ottimale al primo trattamento. Nella terapia di *Induction*, che al contrario rappresenta una scelta in quelle forme di malattia che si presentano con alta attività e aggressività *ab-initio*, il primo trattamento viene scelto tra i farmaci a più alto profilo di efficacia (seconda linea). L’*induction* può oggi essere effettuata con farmaci immunosoppressivi somministrati in cronico oppure con farmaci in grado di determinare la cosiddetta *Immune reset therapy* (IRT) o terapia di immunoricostituzione che provoca la deplezione più o meno selettiva delle popolazioni linfocitarie, con efficacia che si mantiene oltre il periodo di trattamento attivo. (Fig. 4)

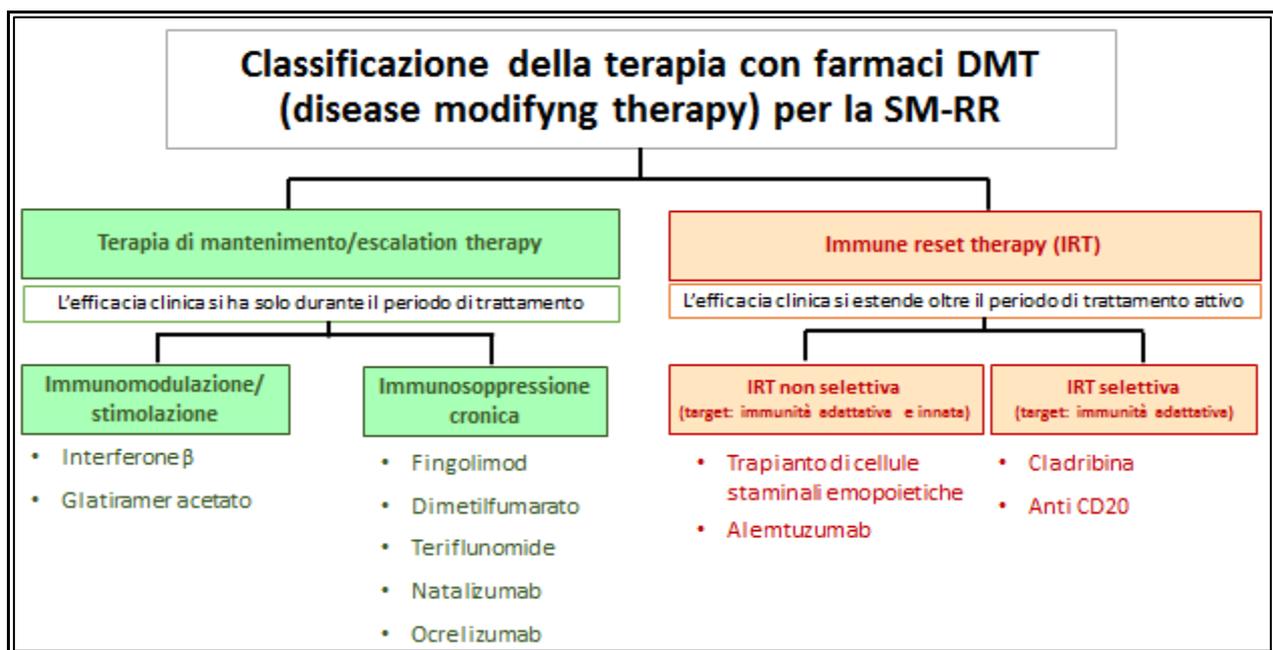


Figura 4. Strategie terapeutiche nella SMRR.

La più idonea strategia terapeutica da adottare nel singolo paziente viene scelta in base a fattori relativi al trattamento ed a fattori relativi al paziente stesso.

#### **a) Fattori relativi al trattamento**

I trattamenti DMT approvati come prima linea hanno dimostrato un'efficacia quasi sovrapponibile in termini di riduzione di ricadute, rallentamento della progressione di disabilità, riduzione del carico lesionale e dell'attività di malattia alla RM. Tali trattamenti variano in termini di spettro di tollerabilità e via di somministrazione. E' bene ricordare che non esistono trials clinici di confronto diretto tra tutti i farmaci di prima linea, tuttavia esistono diversi studi osservazionali *post-marketing* e dati di *real-world experience* sui tali farmaci. I dati a disposizione rendono comunque i farmaci di prima linea ampiamente adattabili alle esigenze dei singoli pazienti, tenendo conto tanto dell'attività di malattia, quanto delle necessità personali.

Non esistono neppure studi clinici che permettano la precisa comparazione dell'efficacia tra DMT di II linea. **La scelta dell'utilizzo di tali farmaci deriva dalla valutazione del grado di attività di malattia e dalle restrizioni ed indicazioni prescrittive imposte da AIFA.** In particolare per il natalizumab e fingolimod sono previsti un criterio A AIFA (trattamento del paziente non responder ad almeno una terapia DMT) ed un criterio B AIFA (trattamento della SMRR grave ad evoluzione rapida, anche se naive al trattamento) (Allegato 3: Criteri e Note AIFA per la prescrivibilità dei farmaci per la SM).

#### **b) Fattori relativi al paziente**

Per scegliere correttamente la strategia terapeutica da adottare nel trattamento della malattia occorre procedere ad un iniziale inquadramento dei fattori prognostici presenti all'esordio nel singolo paziente. Come è noto infatti, l'SM è una malattia che presenta un'estrema variabilità di presentazione clinica e le caratteristiche della malattia all'esordio influenzano l'outcome a lungo termine. Una prevalenza di fattori prognostici favorevoli all'esordio potrà far propendere il clinico verso un approccio di *Escalation Therapy*, che prevede farmaci dal più alto profilo di sicurezza e maneggevolezza a fronte di una efficacia adeguata per forme lievi moderate di malattia. La prevalenza di fattori prognostici sfavorevoli, invece, dovrebbe condurre ad un approccio più aggressivo al trattamento (strategia di *Induction Therapy*) che prevede farmaci dal più alto profilo di efficacia clinica e radiologica a fronte di una minore maneggevolezza e minore safety del trattamento. (Fig. 5)

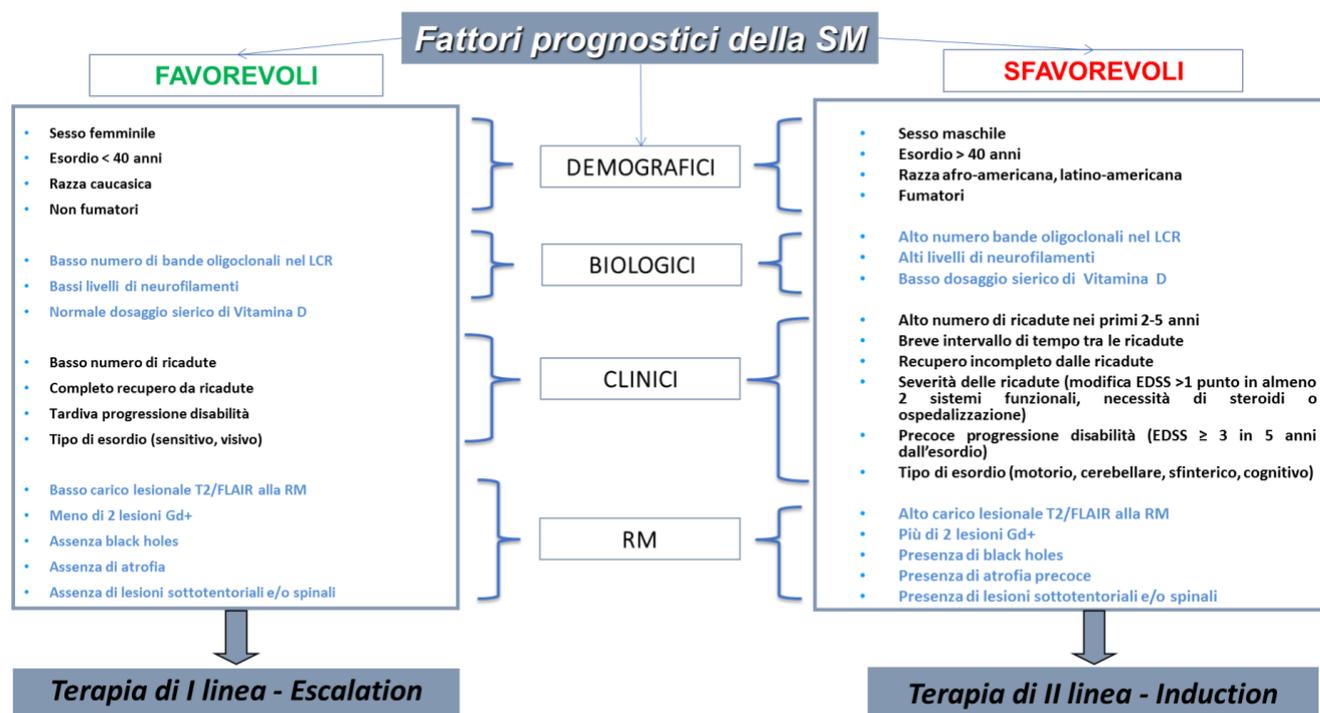


Figura 5. Fattori di scelta del trattamento relativi al paziente.

Prima di scegliere un DMT, ogni paziente deve essere sottoposto ad esami di screening che hanno come obiettivo valutare la presenza di condizioni che possano influenzare la scelta e/o l'utilizzo di DMT oppure imporre maggiore sorveglianza durante il trattamento.

Fra le più rilevanti è necessario considerare:

- **Comorbidità con altre patologie ad eziologia autoimmune** (vasculite, LES ecc): in tal caso è preferibile l'uso di farmaci immunosoppressori; cautela all'uso di IFN che potrebbero peggiorare sintomi articolari.
- **Distiroidismo o tiroidite autoimmune**: maggiore attenzione nell'uso di IFN, soprattutto nel primo anno, sorveglianza più frequente del profilo tiroideo, eventuale trattamento farmacologico in accordo con l'endocrinologo.
- **Depressione del tono dell'umore in atto o progressa**: la depressione non rappresenta una controindicazione all'uso di IFN, tuttavia in tali casi è necessario attento monitoraggio della condizione cliniche del paziente per stabilire l'eventuale necessità di trattamento farmacologico antidepressivo concomitante e/o psicoterapia.
- **Storia di epatite e/o alterazione degli enzimi epatici**: maggiore cautela nell'uso di IFN e teriflunomide.
- **Patologie del pancreas**: cautela nell'utilizzo di teriflunomide ed azatioprina con attento monitoraggio della funzionalità epatica e pancreatica
- **Alterazione della funzionalità renale**: è richiesta cautela nell'uso di glatiramer acetato e del dimetilfumarato con monitoraggio frequente della funzionalità renale; controllo della proteinuria nei pazienti sottoposti a terapia con IFN.
- **Allergie note**: cautela nell'uso di glatiramer acetato, possono infatti verificarsi reazioni di ipersensibilità (broncospasmo, orticaria, anafilassi).

**-Spasticità evidente**, invalidante con scarsa risposta ai farmaci miorilassanti: cautela nell'uso di IFN per possibile aumento della spasticità legata alla sindrome simil- influenzale.

- **Patologie gastrointestinali attive**: cautela con i farmaci a somministrazione orale, in particolare con l'utilizzo del dimetilfumarato.

- **Iipertensione arteriosa**: attento monitoraggio della PA se utilizzata la teriflunomide.

-

La persona con SM deve essere adeguatamente informata riguardo i farmaci disponibili e maggiormente indicati alla propria condizione clinica, deve partecipare attivamente alla scelta del trattamento cronico che assumerà e deve essere messa a conoscenza di tutti i possibili rischi e benefici attesi dal trattamento che sta per intraprendere. Inoltre deve essere chiaro che **l'efficacia del trattamento a lungo termine con DMT è strettamente legata all'assunzione continua e regolare della terapia, mentre la sicurezza dello stesso dipende dalla corretta sorveglianza delle possibili complicanze, attraverso i controlli previsti al follow-up.**

#### 2.4.2 Trattamento delle forme progressive

I farmaci attualmente approvati nei pazienti con forme secondariamente progressive sono l'interferone-beta-1b ed il mitoxantrone, mentre la ciclofosfamide, il metotrexate e l'azatioprina sono utilizzati off-label. E' stato dimostrato che tali farmaci presentano un certa efficacia se la componente infiammatoria della malattia è ancora preponderante rispetto alla componente degenerativa.

Per questo motivo tali farmaci possono essere utilizzati nei pazienti con:

-Sclerosi Multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive (da rcp l'interferone-beta-1b) .

-Pazienti ambulatoriali (non ancora costretti in sedia a rotelle) affetti da sclerosi multipla progressiva cronica secondaria con o senza attacchi intermittenti che siano in fase attiva di malattia; questa fase viene definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno 1 punto in 18 mesi (da rcp mitoxantrone).

Dati recenti indicano, inoltre, la possibile efficacia nel ridurre l'attività di malattia ed il conseguente rischio di progressione clinica di alcuni anticorpi monoclonali (es. rituximab).

Nell'ultimo anno è stato introdotto l'utilizzo dell'anticorpo monoclonale anti CD20 ocrelizumab. Tale farmaco presenta l'indicazione all'utilizzo per il trattamento di pazienti adulti affetti da:

- forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia definita attiva definita in base alle caratteristiche cliniche e radiologiche.

- pazienti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria.

Per confermare l'eleggibilità ad ocrelizumab occorre compilare apposita scheda AIFA da parte del Neurologo prescrittore (Allegato 3).

La Food and Drug Administration ha recentemente approvato la molecola Siponimod (nome commerciale Mayzent) per l'utilizzo nelle forme di sclerosi multipla recidivante remittente, ma anche secondariamente progressiva (SMSP) in fase attiva. In Europa, la decisione sull'eventuale autorizzazione del farmaco dovrebbe arrivare entro la fine del 2019.

## 2.5 Trattamento delle forme pediatriche

L'SM pediatrica rappresenta il 5-10% dei casi di SM, si definisce Infantile se ad esordio <12 anni o Adolescenziale (12-18 anni). Nell'epoca pre-puberale non si riconoscono le differenze di genere nell'incidenza che sono note in età adulta. Le cause sono probabilmente sempre da ricercare in una interazione di fattori genetici e ambientali (fumo passivo, carenza di vitamina D i più noti). Il 90% delle forme pediatriche sono forme RR e si caratterizzano per alto relapse rate. Da tenere presente che nelle forme pediatriche sono possibili sintomi particolari, più rari in età adulta: sonnolenza o letargia, disturbi cognitivi, cefalea, crisi epilettiche. All'esordio in queste forme è possibile interessamento multifocale (50-70% delle forme infantili) che pone problemi di diagnosi differenziale prevalentemente con l'ADEM.

Le procedure diagnostiche in età evolutiva non si differenziano in maniera significativa rispetto a quanto già esposto nel presente documento per i pazienti in età adulta. Anche gli schemi terapeutici per la SM pediatrica sono sostanzialmente mutuati da quelli dell'adulto, vista la mancanza di studi controllati randomizzati vs placebo dovuta alla relativa rarità della malattia ed alle problematiche metodologiche ed etiche.

Così come nell'età adulta, anche in età evolutiva l'approccio terapeutico si articola in due momenti: il trattamento dell'episodio acuto ed il trattamento "modificante il decorso" (disease modifying treatment o DMT) che può essere diviso ancora in trattamento di prima e di seconda linea.

Le terapie di prima linea (Interferon-beta-1a e glatiramer acetato) hanno l'obiettivo di prevenire le ricadute e la progressione della malattia. Le posologie sono comunemente quelle dell'adulto ed il profilo di efficacia e sicurezza nei pazienti con età >12 anni sono simili a quelli osservati negli adulti. Vi sono dati che supportano l'utilizzo di Interferon-beta-1-a anche sotto i 12 anni.

Di recente, sulla base dei risultati dello studio PARADIGMS (*Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis*, N Engl J Med. - 2018) è stato approvato l'utilizzo del fingolimod in pazienti pediatriche di 10 anni di età ed oltre che presentano SMRR ad elevata attività.

Il "Paediatric Multiple Sclerosis Study Group" e "l'European consensus group" raccomandano il tempestivo avvio delle terapie di prima linea in età evolutiva, dopo il trattamento dell'episodio acuto perché l'esperienza nella forma remittente di SM ad esordio in età adulta suggerisce che i farmaci DMT sono tanto più efficaci quando somministrati precocemente.

## 2.6 La terapia sintomatica

Accanto ai DMTs di prima e seconda linea, i trattamenti sintomatici, orientati al trattamento del corredo sintomatologico correlato con la malattia rappresentano una possibilità terapeutica di primaria importanza per il paziente con SM. In modo particolare per i pazienti con SM nelle forme primaria o secondaria progressiva, **la gestione dei sintomi rappresenta un trattamento irrinunciabile con impatto decisivo sulla qualità della vita**. I sintomi correlati alla SM sono complessi e possono essere interdipendenti. Per la sua complessità ed eterogeneità, il percorso di scelta e gestione dei trattamenti sintomatici può necessitare di una approfondita valutazione ed un approccio multidisciplinare globale.

### I. Spasticità

Fino al 90% dei pazienti con SM presentano spasticità durante il corso della malattia. Essa rappresenta un sintomo invalidante che limita significativamente la qualità della vita. L'obiettivo è quello di migliorare il disagio, la mobilità, la postura, il carico di lavoro del caregiver, e prevenire contratture ed ulcere. Allo stato attuale esistono farmaci miorilassanti con diverso meccanismo di azione in uso da tempo come baclofene, dantrolene e tizanidina.

Di recente è stato introdotto nell'uso clinico lo spray per mucosa orale a base di **tetraidrocannabinolo (THC)/cannabidiolo (CBD)– Sativex**.

Il farmaco è indicato come trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata e grave dovuta alla sclerosi multipla che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia.

Il farmaco consente il trattamento della spasticità e dei sintomi ad essa correlati (crampi, cloni, disturbi vescicali) adattando il numero di erogazioni quotidiane alla risposta individuale, con effetto positivo anche su ritenzione urinaria, fatica, umore e sonno. Tale farmaco è al momento prescrivibile quale **trattamento sintomatico della spasticità da lieve-moderata in ADD-ON** in pazienti che non hanno avuto giovamento dalle altre terapie antispastiche. Dopo 4 settimane di trattamento occorre valutare il beneficio soggettivo come miglioramento della scala NRS dei sintomi correlati alla spasticità. In caso riduzione  $\geq 20\%$  del punteggio della scala NRS è possibile confermare la prosecuzione del trattamento con Sativex. Nei pazienti non responsivi dopo un periodo di 4 settimane il trattamento non può essere proseguito. È bene ricordare che **la prescrizione di THC/CBD (Sativex) è soggetta a Registro di monitoraggio AIFA, mentre la dispensazione è a carico della farmacia ospedaliera/territoriale** (soggetto al DPR 309/90 – Testo unico sugli stupefacenti).

Qualora i pazienti presentino, invece, una spasticità localizzata a specifici distretti muscolari può risultare efficace l'uso intramuscolare di **tossina botulinica**.

Infine, per pazienti con grave disabilità e non deambulanti (EDSS $>7$ ), è possibile utilizzare il baclofene intratecale. Il trattamento deve essere intrapreso in unità specializzate, in cui i pazienti possono avere facile accesso per la revisione e la gestione di tutti gli eventi avversi che possono verificarsi.

## II. Fatica

La fatica è una delle cause più comuni di ridotta qualità della vita in pazienti con SM. Essa può essere sia intrecciarsi al grado di disabilità e/o alla depressione o esserne indipendente. È considerato un sintomo molto impattante e viene riferito da almeno il 75% dei pazienti con diverse modalità e intensità. Non solo può causare perdita di funzione, ma anche contratture dolorose a lungo termine. Terapia fisica, esercizi aerobici, e dispositivi di assistenza possono essere utili. Accanto alla fatica fisica, nella persona affetta da SM si può osservare anche una fatica cognitiva, la quale può essere abbastanza invalidante e inficiare la capacità lavorativa del paziente. Essa è intesa come un declino nelle performance cognitive durante un compito che richieda un'attività cognitiva sostenuta e può essere dimostrata mediante tests neuropsicologici oggettivi mirati a valutare la velocità di elaborazione dell'informazione o l'attenzione prolungata.

La 4-aminopiridina, agendo sui canali ionici del potassio, può essere di aiuto per contrastare la facile faticabilità e debolezza, ma l'uso a lungo termine è limitato da una breve durata d'azione ed effetti collaterali. Una preparazione a lento rilascio (fampridina SR) sembra essere meglio tollerata ed più efficace, la stessa ha, inoltre, dimostrato di migliorare la deambulazione con misure oggettive (T25FW). Al momento vi sono prove molto limitate di efficacia per altri farmaci quali l'amantadina e modafinil. Quest'ultimo può essere particolarmente adatto per i pazienti che presentano oltre che fatica un disturbo di ipersonnia.

## III. Disturbi urinari

Molti pazienti riferiscono disturbi urinari già nelle fasi iniziali della malattia, che diventano più frequenti con la progressione della disabilità. Iperattività del detrusore, difficoltà di inizio e/o svuotamento e dissinergia detrusore/sfintere, possono coesistere. **Uno studio urodinamico ed una valutazione urologica specialistica sono alla base di un approccio corretto alla problematica**, al fine di orientare al meglio un intervento efficace.

Quando si considera il trattamento farmacologico dei problemi di minzione imperiosa e/o incontinenza urinaria gli anticolinergici sono utilizzati comunemente come prima linea: ossibutinina, tolterodina, solifenacina succinato, duloxetina e triciclici.

Qualora prevalga il disturbo ritentivo è possibile invece considerare una terapia con -litici quali silodosina o tamsulosina e farmaci GABAergici quali il baclofene. In casi selezionati, il trattamento con tossina botulina sul detrusore vescicale, considerare l'autocaterismo intermittente o la caterizzazione a lungo termine.

Anche il **THC/CBD (Sativex)** ha dimostrato una buona efficacia, nei pazienti responders, sul miglioramento dei sintomi relativi alla vescica neurogena in pazienti con SM misurato con scale cliniche (OABSS - Assessment of Overactive Bladder Symptom Scores).

## IV. Ansia e Depressione

La sintomatologia depressiva può manifestarsi in tutte le fasi della malattia in rapporto al vissuto dei soggetti circa le prospettive future, la pianificazione familiare, il grado di disabilità e le relative ripercussioni sociali. Di solito vengono preferiti SSRI e SNRI come farmaci di primo approccio per il profilo di tollerabilità, riservando l'utilizzo di triciclici ai pazienti non responders

## 2.7 Prescrizione, dispensazione e somministrazione dei trattamenti.

Alla scelta del trattamento terapeutico più adatto segue il rilascio, da parte del medico neurologo del CRSM, del relativo piano terapeutico (PT). La validità del PT di tutti i farmaci DMTs per la SM, ad eccezione di quelli sottoposti a monitoraggio AIFA, è di massimo 6 mesi rinnovabili. Per i farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA il rinnovo può seguire tempistiche differenti. **Il rinnovo del PT deve essere effettuato dal medico prescrittore del Centro SM.**

Durante il periodo di validità del PT e dopo ogni rinnovo dello stesso, il paziente si rivolge alla Farmacia territoriale della sua ASL di residenza per il ritiro delle confezioni di farmaco.

I farmaci di **classe H** sono soggetti a prescrizione da parte di Centri ospedalieri e di medici specialisti individuati dall'AIFA nella determinazione concernente il regime di rimborsabilità del farmaco e sono utilizzabili solo in ambiente ospedaliero o ad esso assimilato: l'erogazione diretta da parte della Farmacia di struttura pubblica, in questo caso, è obbligatoria. È il caso degli anticorpi monoclonali che vengono somministrati presso il Centro SM.

### 2.7.1 Percorso del farmaco nella sclerosi multipla

Il paziente affetto da SM in trattamento farmacologico accede allo stesso attraverso le farmacie Ospedaliere e Territoriali della Regione, secondo le modalità descritte nel percorso terapeutico, che fanno riferimento alle norme nazionali e regionali in materia (L.405/2001, Nota AIFA 65 ecc.). In particolare i diversi step del percorso terapeutico, come previsto dal PDTA della SM della regione Calabria, sono:

- 1) registrazione in farmacia del Piano terapeutico redatto, ai sensi della NOTA AIFA 65, dal Neurologo dei centri di riferimento regionali per la SM.
- 2) Presa in carico del paziente da parte della Farmacia Ospedaliera/Territoriale.
- 3) Erogazione del farmaco per un periodo di un mese di terapia, salvo diversa specifica valutazione del singolo caso.
- 4) Informazione al paziente sulle modalità di somministrazione del farmaco consegnato e sulle avvertenze e raccomandazioni, in particolare sulla corretta conservazione del farmaco al domicilio.

Il centro di riferimento regionale per la SM, al momento della prima visita e a seguito di tutte le successive visite di follow-up, all'atto della prescrizione di un trattamento farmacologico con un medicinale di cui alla Nota AIFA 65, adotta apposito schema di Piano Terapeutico che potrà avere durata fino a 6 mesi di trattamento. Il Piano terapeutico sarà redatto in 3 copie, una rimarrà al Centro che ha in carico il paziente e farà parte della cartella clinica dello stesso, una verrà inviata a cura del centro alla Farmacia di riferimento territoriale del paziente sulla base di quanto definito anche dalla normativa regionale per venire incontro alle esigenze del malato, una copia dovrà essere trasmessa al Medico di Medicina Generale (MMG), coinvolto nel percorso di cura del paziente.

Il Farmacista della Farmacia Ospedaliera/Territoriale (H/T), all'atto della dispensazione del farmaco, effettua un monitoraggio di appropriatezza che comprende:

- verifica della corretta compilazione del Piano Terapeutico;
- gestione web- AIFA, qualora presente;
- verifica del Centro Prescrittore (che rientri tra quelli autorizzati e accreditati);

verifica della prescrizione affinché rientri nelle indicazioni registrate o rientri nella categoria di Farmaco “off-label”, nel qual caso si attivano le procedure di distribuzione relative e “eventuale richiesta di documentazione ad hoc, per come regolamentato ai sensi della procedura di utilizzo di medicinali off-label di cui alla DGR n. 83/2010 e s.m.i.

I Responsabili della Farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie/Aziende Ospedaliere effettuano un monitoraggio della sicurezza:

- raccolta segnalazioni di sospette ADR;
- inserimento in RNF delle segnalazioni;
- predisposizione feed-back e follow-up per segnalatori e operatori sanitari.

La prima erogazione del medicinale, di almeno una confezione o di un quantitativo sufficiente ad almeno 30 gg di terapia, dovrà essere effettuata dalla Farmacia H/T di riferimento del Centro, al fine di garantire la dimissione ospedaliera/territoriale ai sensi della L.405/2001 e s.m.i. Nel caso in cui invece il medicinale sia somministrato in regime ospedaliero, anche in day-hospital, il Centro ospedaliero si approvvigionerà del farmaco direttamente dalla farmacia ospedaliera di riferimento mediante richiesta motivata e personale al fine di rendere comunque possibile il monitoraggio.

### 3.IL FOLLOW UP DEL PAZIENTE AFFETTO DA SM

I dati epidemiologici suggeriscono che la progressione della disabilità nella SM procede in due stadi: il primo stadio dipendente principalmente dal danno infiammatorio focale del SNC ed il secondo indipendente dall'attività infiammatoria ma piuttosto legato ad un danno più diffuso e prevalentemente degenerativo. I DMTs oggi disponibili per il trattamento della SM sono indirizzati prevalentemente ad intervenire sulla fase infiammatoria e quindi precoce di malattia. È noto che il trattamento, se iniziato precocemente ha maggiori possibilità di prevenire la frequenza delle recidive e ritardare l'accumulo di disabilità. L'intervento farmacologico profilattico deve pertanto essere precoce ed il più possibile all'interno della cosiddetta finestra di opportunità terapeutica, entro i 2 anni dall'esordio ed entro lo score di EDSS  $\leq 3$ . Rientra nel concetto di finestra terapeutica anche il precoce "switch" ad altro trattamento più efficace in caso di assenza di risposta o risposta subottimale. Il follow up clinico-strumentale diventa parte integrante della gestione e della presa in carico assistenziale del paziente con SM, al fine di identificare precocemente segni di inadeguata risposta al trattamento e/o intolleranza allo stesso. Per valutare l'efficacia del trattamento si applicano degli score che combinano parametri di RM e clinici come il RIO score ed il RIO score modificato (7-8) studiati per valutare la risposta alla terapia con Interferone. Altro score usato è il NEDA 3, acronimo di No Evidence of Disease Activity, che dovrebbe rappresentare l'obiettivo terapeutico da raggiungere nel paziente trattato con DMTs per la SM. Consiste nel verificare l'assenza di attività di malattia in 3 ambiti: ricadute cliniche, ricadute radiologiche (intese come lesioni Gd+ in RM, nuove lesioni o lesioni aumentate di volume), aumento dello score EDSS. Un quarto parametro, il grado di atrofia cerebrale alla RM, seppur potenzialmente molto utile nella valutazione longitudinale del paziente, appare ancora difficilmente applicabile nella pratica clinica quotidiana richiedendo particolari analisi di RM non ampiamente diffuse sul territorio.

Le valutazioni longitudinali sono effettuate presso il Centro SM guidate dallo specialista neurologo. Il fine di tali valutazioni è quello di definire lo status neurologico e neuroradiologico del paziente con l'obiettivo di definire l'efficacia o mancata efficacia della terapia in atto; riconoscere la comparsa di effetti collaterali o avversi secondari alle terapie in atto, richiedere qualora sia necessario l'intervento e/o il supporto di altre competenze specialistiche.

#### 3.1 La rivalutazione terapeutica

Il paziente affetto da SM, al momento dell'inizio di un DMT deve ricevere tutte le informazioni necessarie riguardanti i possibili benefici e rischi secondari alla terapia che sta per intraprendere; allo stesso modo deve essere partecipe della eventuale decisione di **modificare o sospendere la terapia in caso di:**

- Eventi avversi significativi
- Evoluzione della malattia verso una forma secondariamente progressiva;
- Mancato controllo dell'attività clinica o neuroradiologica di malattia;
- Gravidanza ed allattamento.

Per ogni molecola utilizzata nel trattamento della SM è possibile individuare degli schemi di follow-up relativi alle valutazioni cliniche, di imaging e di laboratorio previste in base alla scheda tecnica del farmaco e alla pratica clinica. (Allegato 4)

### 3.2 Modifica del Trattamento Disease Modifying (DMT) e tempi di washout

Con il termine di washout si intende il periodo intercorrente tra la sospensione di una precedente terapia con DMT e la ripresa di un altro diverso farmaco DMT. **Nel corso del washout il paziente non è sottoposto ad alcuna terapia.**

Il washout viene effettuato allo scopo di evitare una possibile sovrapposizione tra il farmaco in via di sospensione e la nuova terapia. **Lo scopo è quello di evitare una accentuazione di effetti per sommazione** in particolare per quanto riguarda la immunocompromissione o la comparsa di eventuali altri effetti collaterali.

Il periodo di washout dipende sostanzialmente dalle proprietà farmacocinetiche dei farmaci coinvolti e dalla eventuale pre-esistenza di anomalie di laboratorio. Il passaggio dagli interferoni alle terapie immunosoppressive di seconda linea generalmente non richiede washout, salvo in caso di anomalie ematologiche. La teriflunomide prevede la procedura di eliminazione accelerata (con colestiramina o carbone attivo, da effettuarsi in caso di cambio di trattamento o pianificazione di gravidanza). Nello shift da terapie di seconda linea verso altri DMT sia di prima che di seconda linea generalmente i tempi di sospensione sono di circa 2-3 mesi ed in qualche caso può essere richiesto un controllo di RM (es. terapie ad alto rischio di PML).

### 3.3 la gestione della gravidanza e del post-partum nelle pazienti con SM

La SM interessa principalmente persone di sesso femminile ed in età fertile, pertanto la tematica della gravidanza assume particolare importanza nella gestione clinica della malattia. La pianificazione della gravidanza dovrebbe essere un percorso condiviso tra neurologo e paziente.

La gravidanza non è controindicata in donne affette da SM, ma si consiglia di intraprenderla in condizioni di stabilità di malattia e di posticiparla in caso di attività clinica/radiologica elevata.

Già lo storico studio PRIMS (Pregnancy in MS) e poi numerosi studi successivi, hanno dimostrato come la gravidanza sia in grado di modificare il decorso della malattia riducendo ARR (tasso annualizzato di ricadute) rispetto a quello dell'anno precedente, soprattutto nell'ultimo trimestre. Lo studio riporta un "rebound" dell'attività di malattia nei primi tre mesi dopo il parto, seguito da un rapido ripristino dell'ARR dell'anno precedente la gravidanza.

I dati di sicurezza sulla gravidanza derivano in genere dai registri delle gravidanze avvenute in corso di trattamento nel post marketing. Generalmente tutti i DMTs non sono raccomandati in gravidanza in condizioni ordinarie, e si raccomanda un trattamento contraccettivo efficace durante il loro uso. Infatti **La contraccezione** con farmaci estro-progestinici **non è controindicata** nelle pazienti con SM e pertanto l'uso di un valido metodo anticoncezionale è consigliato in corso di terapia immunomodulante e, in particolare, in corso di terapia immunosoppressiva, specialmente con farmaci potenzialmente teratogeni. Non vi sono documentati rischi di malformazioni fetali, né di un aumento significativo del rischio di aborto spontaneo in caso di esposizione, durante le prime fasi di gravidanza, a interferone beta-1a e 1b e a glatiramer acetato. A conferma di ciò è stata rimossa nel 2017 la controindicazione all'utilizzo di glatiramer acetato in gravidanza e prossimamente ciò avverrà anche per l'interferone beta-1a.

Il natalizumab, tra i farmaci di seconda linea, è quello con il migliore profilo di sicurezza per la gravidanza, come emerso da studi di follow-up e dai registri di gravidanza. I dati provenienti da studi clinici, i casi post marketing e la letteratura disponibile non suggeriscono un effetto dell'esposizione a natalizumab sugli esiti della gravidanza. I casi pubblicati in letteratura riferiscono trombocitopenia e anemia transitorie da lievi a moderate osservate in bambini nati da donne esposte a natalizumab nel loro terzo trimestre di gravidanza. Pertanto, si raccomanda che i neonati di donne esposte al medicinale nel corso del terzo trimestre di gravidanza siano monitorati per possibili anomalie ematologiche. Nel caso una paziente rimanga in stato di gravidanza durante il trattamento con natalizumab una valutazione rischio-beneficio dell'uso del farmaco in gravidanza deve tener conto delle condizioni cliniche della paziente e il possibile ritorno di attività della malattia dopo l'interruzione dello stesso.

La raccomandazione attuale è quella di considerare il desiderio di maternità nella scelta del DMT, e rispettare i tempi di wash-out del DMT eventualmente in corso prima di pianificare la gravidanza. Nel caso di gravidanza insorta in corso di terapia con farmaci immunosoppressori, il monitoraggio dello sviluppo fetale e delle eventuali malformazioni a carico dell'embrione deve essere il più accurato possibile.

Il trattamento dell'eventuale ricaduta in corso di gravidanza prevede il cortisone, che non risulta controindicato, ma va adoperato con cautela nel primo trimestre. Il parto naturale è possibile e non contrindicato nella donna con SM, salvo in caso di grave disabilità che potrebbe compromettere la partecipazione alla fase espulsiva in

caso di limitazione alla contrazione della muscolatura addomino-pelvica. L'anestesia generale o spinale non risultano controindicate nella donna con SM.

Nei mesi successivi al parto può presentarsi una ripresa della malattia che tende a ritornare ad un livello di attività simile a quello precedente alla gravidanza. Il rischio di recidiva nel post-partum aumenta se l'ARR pre-gravidico era alto o vi è stata attività di malattia nel corso della gravidanza. In questi casi si ritiene sia una buona pratica clinica consigliare alla paziente di riprendere prima possibile la terapia eseguita precedentemente la gravidanza. I DMTs sono controindicati nell'allattamento al seno e pertanto la ripresa del trattamento, preclude alla paziente di allattare. La possibilità di allattamento, pertanto, seppur non controindicata tout cur, va discussa caso per caso con la paziente in relazione al profilo di attività clinica e radiologica di malattia.

□ .

## 4. LA RETE MULTIDISCIPLINARE

### 4.1 La rete multidisciplinare dell'AOU Mater Domini

La SM è una patologia che può coinvolgere diversi sistemi funzionali e che presenta un'alta complessità di trattamento. La gestione del paziente deve essere il più possibile improntata alla multidisciplinarietà, al fine di migliorare la presa in carico del paziente ed ottenere una maggiore appropriatezza delle prestazioni e risparmio di risorse. La rete multidisciplinare collabora nella fase diagnostica della SM, nel follow-up del trattamento farmacologico con DMTs e nel trattamento sintomatico della malattia. Il percorso assistenziale garantisce la presa in carico del paziente e assicura la diagnosi tempestiva di malattia, il monitoraggio clinico strumentale e il trattamento secondo un progetto personalizzato per rispondere in maniera appropriata ai bisogni eterogenei delle persone affette da SM. La presa in carico socio-sanitaria richiede la collaborazione di varie figure professionali: neurologo, medico di medicina generale, fisiatra, infermiere, psicologo, assistente sociale, la persona con SM e la sua famiglia, con un ruolo centrale e attivo nel processo decisionale. Con queste figure devono fare rete altri specialisti che di volta in volta possono essere necessari.

Il team Multidisciplinare comprende (Tab. 4.1):

*Specialista in Neurologia:* rappresenta la figura chiave di questo processo, a cui spetta il compito di indirizzare, supervisionare e monitorizzare tutte le fasi del percorso. Il Cento SM di questa Azienda fa parte dell'UO di Neurologia diretta dal Prof. Antonio Gambardella, i neurologi dedicati sono la Prof.ssa Paola Valentino (Responsabile del Centro SM) e la Dott.ssa Stefania Barone (Dirigente Medico).

*Specialista in Neuroradiologia:* fondamentale nella fase diagnostica e nel follow-up della SM. L'UO di Neuroradiologia, diretta dal Prof. Umberto Sabatini, mette a disposizione un posto RM dedicato alla SM al giorno dal lunedì al venerdì, da programmare con impegnativa ed allegata richiesta del neurologo dell'AOU Mater Domini, con specificata la tempistica del follow-up. L'esame verrà programmato presso la segreteria dell'UO di Neuroradiologia. Inoltre vi è la disponibilità di un posto di RM il martedì mattina per casi che necessitano di rivalutazione in tempi brevi.

*Specialista in Oftalmologia:* per la valutazione clinica e strumentale nel caso in cui siano presenti deficit visivi, all'esordio o come ricaduta clinica di malattia (NORB) o deficit della motilità oculare estrinseca. Tale valutazione risulta necessaria nelle fasi di screening pre-trattamento per la terapia con fingolimod ed in caso di sospetto edema maculare (Fundus oculi ed OCT in casi selezionati). L'UO di Oculistica, diretta dal Prof. Vincenzo Scorcìa, mette a disposizione quattro visite oculistiche al mese (una a settimana il martedì pomeriggio, Oculista di riferimento la Dott.ssa Maria Aloi), da prenotare presso la segreteria dell'UO di Oculistica mediante impegnativa del Neurologo.

*Specialista in Malattie Infettive:* per la valutazione clinica ed il supporto nella eleggibilità ai trattamenti e nella gestione di possibili complicanze infettive in corso di terapia con DMT. L'UO di Malattie Infettive, diretta dal Prof. Carlo Torti, prevede l'accesso dedicato del paziente affetto da SM alla visita infettivologica presso ambulatorio di Malattie Infettive sito al padiglione D stanza 130, il venerdì mattina dalle 9 alle 11. La prenotazione avviene mediante impegnativa di visita Infettivologica da parte del neurologo (o richiesta di consulenza se paziente ricoverato in DH) previo contatto telefonico (referente Dott.ssa Valentina La Gamba).

*Specialista in Ematologia:* per la valutazione clinica e il supporto in caso di effetti avversi dei DMTs o comorbidità. L'UO di Oncologia Medica, diretta dal Prof. Pierosandro Tagliaferri, mette a disposizione la fascia oraria tra le 14 e le 15 del mercoledì pomeriggio per discussione di casi con il referente Ematologo, Dott. Marco Rossi.

*Specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa:* definisce il progetto riabilitativo individualizzato sulla base delle necessità del singolo paziente, stabilisce il regime in cui il programma riabilitativo debba avvenire (intensivo o estensivo), rivaluta periodicamente gli esiti del trattamento. L'UO di Fisiatria, diretta dal Prof. Antonio Ammendolia, mette a disposizione fino a 5 visite a settimana per pazienti affetti da SM, nell'ambulatorio dedicato alle "gravi disabilità neurologiche", che si svolge il martedì mattina (referente Dott.ssa Lidia Fratto). La prenotazione avviene tramite il Centro Unico Prenotazioni - CUP dell'AO Mater Domini, mediante impegnativa per visita Fisiatrica da parte del Neurologo del Centro SM.

È possibile poi accedere alle valutazioni specialistiche presso le altre Unità Operative dell'AOU Mater Domini, tramite impegnativa per visita specialistica e prenotazione mediante CUP, oppure richiesta di consulenza specialistica se il paziente si trova ricoverato in regime di DH o ricovero ordinario. Le altre specialità, cui potrebbe essere necessario rivolgersi, comprendono:

*Specialista in Cardiologia:* per valutazioni cliniche e strumentali (es. ECG, ecocardiogramma in caso di pregressa esposizione a MTX, screening pre-trattamento e supporto in caso di eventi avversi durante il monitoraggio ECG prolungato per 6 h durante la prima dose fingolimod), gestione delle complicanze ipertensive della terapia steroidea.

*Specialista in Dermatologia:* per lo screening dei tumori cutanei prima e durante terapie con farmaci immunoattivi (in particolare fingolimod).

*Specialista in Urologia:* per la valutazione clinico-funzionale ed il supporto nella gestione dei disturbi genito-urinari.

*Specialista in Psichiatria:* per la valutazione per disturbi dell'affettività, disturbi di personalità.

*Specialista in Medicina Interna / Malattie del Metabolismo:* gestione delle complicanze della terapia steroidea (iperglicemia) o delle comorbidità metaboliche (obesità, dislipidemia).

*Specialista in Nutrizione Clinica:* supporto in caso di disfagia e problemi di alimentazione, indicazione alla alimentazione enterale tramite gastrostomia endoscopica percutanea (PEG).

*Specialista in Gastroenterologia / Epatologia:* per valutazioni cliniche in caso di alterazioni laboratoristiche in corso di DMT o pre-trattamento, terapia sintomatica della stipsi.

*Specialista in Endocrinologia:* per le valutazioni funzionali e strumentali della funzione tiroidea ed in caso di comparsa di effetti secondari al DMT (es. IFN, alemtuzumab).

*Specialista in Ginecologia ed Ostetricia:* supporto specialistico per la contraccezione, pianificazione della gravidanza, parto e post-partum.

Fanno parte della rete multidisciplinare del Centro SM le seguenti figure:

*Psicologo:* al momento, in assenza di Psicologi afferenti all'AOU, la valutazione neuropsicologica del paziente è effettuata mediante la collaborazione scientifica con il CNR.

*Personale Infermieristico:* nelle figure del Coordinatore Infermieristico dell'UO di Neurologia Sig. Salvatore Scicchitano e le due Infermiere dedicate al centro infusione e DH di Neurologia, Sig.ra Fiorenza Maria Gabriella e Sig.ra Maria Sgura.

**Tabella 4.1: Rete Multidisciplinare AOU Mater Domini**

<b>ÉQUIPE MULTIDISCIPLINARE AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA MATER DOMINI</b>			
<b>Unità Operativa</b>	<b>Direttore</b>	<b>Referente</b>	<b>Disponibilità</b>
<i>Neuroradiologia</i>	Prof. Umberto Sabatini	Prof. Umberto Sabatini	1 posto RM/giorno (programmabile) 1 posto RM martedì mattina (rivalutazioni brevi)
<i>Oculistica</i>	Prof. Vincenzo Scorcìa	Dott.ssa Maria Aloì	1 visita/settimana martedì pomeriggio
<i>Malattie Infettive</i>	Prof. Carlo Torti	Prof. Carlo Torti / Dott.ssa Valentina La Gamba	Venerdì ore 9-11
<i>Oncologia/Ematologia</i>	Prof. Pierosandro Tagliaferri	Dott. Marco Rossi	Mercoledì ore 14-15
<i>Medicina Fisica e Riabilitativa</i>	Prof. Antonio Ammendolia	Dott.ssa Lidia Fratto	5 visite/settimana il martedì mattina

\*Per le valutazioni specialistiche presso le altre Unità Operative dell'AOU Mater Domini, il paziente accede tramite impegnativa per visita specialistica e prenotazione mediante CUP, oppure richiesta di consulenza specialistica se ricoverato in ricovero ordinario o DH.

#### **4.2 Ruolo dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM)**

Il Centro SM dell'AOU Mater Domini si avvale della collaborazione attiva dell'AISM – Sede provinciale di Catanzaro (Referente: Presidente AISM di Catanzaro, Angela Gaetano). A tale proposito è già attiva presso l'Azienda una postazione Info-point con presenza di volontari dell'AISM (con autorizzazione del Direttore Sanitario Aziendale - Dott.ssa Caterina De Filippo e del Magnifico Rettore dell'Università Magna Graecia - Giovanbattista De Sarro in data 08/03/2018). L'Info-Point è attivo presso i locali dell'area ambulatoriale neurologica, ogni mercoledì mattina e pomeriggio, in coincidenza con gli ambulatori clinici dedicati alla SM.

## 5. IL PERCORSO RIABILITATIVO

La Riabilitazione, insieme alla terapia farmacologica, fa parte integrante dell'approccio terapeutico globale al paziente affetto da SM. La SM è una patologia polimorfa ed imprevedibile pertanto necessita di un approccio individualizzato e multidisciplinare, tanto per la terapia farmacologica che per l'intervento riabilitativo.

In termini generali gli interventi della riabilitazione sono finalizzati al raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- prevenzione della perdita della funzione
- miglioramento o ripristino della funzione
- mantenimento della funzione corrente
- rallentamento dell'eventuale decadimento funzionale
- compensazione della funzione persa.

Il Percorso Riabilitativo Unico Individuale (PRUI) si concretizza nella presa in carico del paziente e nell'erogazione degli interventi secondo definiti programmi riabilitativi all'interno di uno specifico Progetto Riabilitativo Unico Individuale in maniera integrata e nella massima continuità assistenziale. Il medico responsabile garantisce, anche attraverso il coinvolgimento dei professionisti appartenenti al team, un flusso costante di informazioni al paziente, alla famiglia, ai caregiver ed al medico di famiglia, tutti coinvolti nelle attività del PRUI.

L'équipe riabilitativa è essenziale, per la buona Presa in Carico delle persone con SM e per il raggiungimento dei migliori risultati terapeutici. (Figura 6)

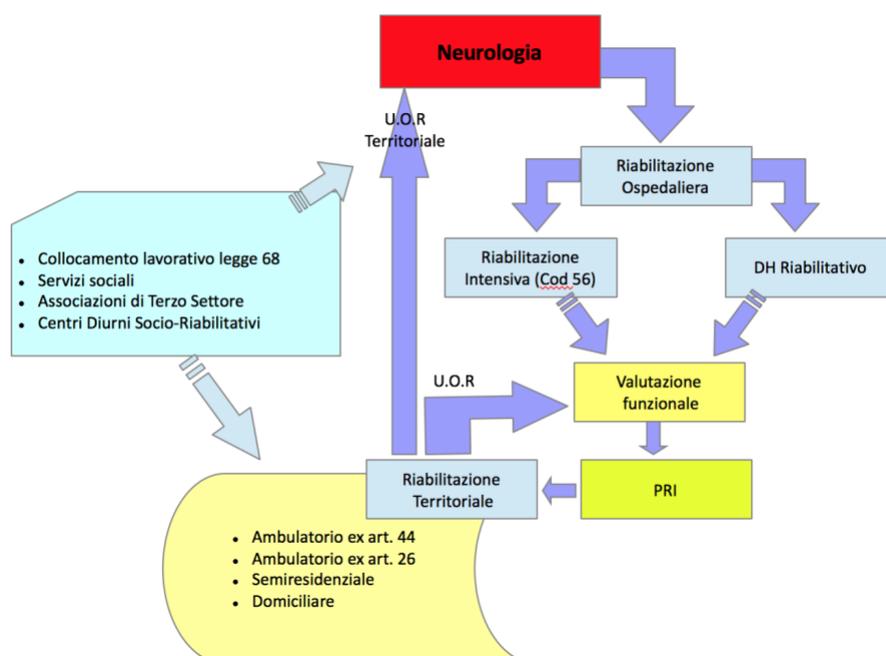


*Figura 6: Il team riabilitativo della SM*

Nel percorso riabilitativo della SM è possibile distinguere 4 fasi

- fase acuta
- fase post acuta
- fase di restituzione al territorio
- fase della riacutizzazione

Nella fase acuta, che si verifica al momento del ricovero diagnostico, il setting è rappresentato dalla U.O. di neurologia, la durata è 6-10 giorni circa, i tipi di intervento sono diagnostici, valutativi e terapeutici. Compito del fisiatra è di integrare le valutazioni cliniche neurologiche con la valutazione dello stato funzionale. Al fine di identificare un profilo funzionale su cui elaborare gli interventi riabilitativi da effettuare nei successivi setting. La fase post-acuta varia se si tratta di SM progressiva o in remissione. Nel primo caso al ricovero in Neurologia dovrebbe seguire ricovero in riabilitazione intensiva (Cod.56), della durata di massimo 30 giorni (fino a stabilizzazione clinica generale e definizione completa dello stato funzionale); nel secondo caso, di malattia in fase di remissione, alla dimissione dalla UO di Neurologia segue DH riabilitativo della durata di 2-3 settimane (per completare la valutazione funzionale e iniziare il percorso riabilitativo) in entrambi i casi al termine della fase post-acuta viene definito il PRUI. Nella fase di restituzione al territorio il percorso riabilitativo prosegue nel setting più adeguato in relazione alle esigenze riabilitative del paziente (ambulatorio ex art. 44, ambulatorio ex art 26, ambulatoriale estensivo, semiresidenziale o domiciliare). L'UO di Medicina Fisica e Riabilitativa, mediante rivalutazione periodica, valuta l'efficacia del trattamento e pianifica il follow-up e la prosecuzione del percorso. Nella fase della riacutizzazione il percorso assume aspetto circolare in quanto in ciascuna delle tre fasi per la persona presa in carico si può prevedere il passaggio da una fase all' altra in maniera non sequenziale e lineare ma in funzione della evoluzione della patologia, poussé, cronicizzazione o necessità di nuovi approfondimenti valutativi. (Fig. 7)



**Figura 7: Il percorso Riabilitativo della SM**

## **6 LA RETE INTERAZIENDALE AREA-CENTRO**

Il Centro SM dell'AOU Mater Domini di Catanzaro rappresenta l'unico Centro SM di II° livello dell'area centro della Regione Calabria, che comprende 3 centri di primo livello rispettivamente ubicati presso:

- Ospedale Pugliese di Catanzaro,
- Ospedale di Crotona
- Ospedale di Vibo Valentia.

Gli altri Centri SM dell'area interaziendale potranno fare riferimento al Centro SM dell'AOU Mater Domini per: seconda opinione, supporto diagnostico/terapeutico, richiesta di inserimento in trials farmacologici sperimentali, scopi scientifici e di ricerca.

Il Centro SM dell'AOU Mater Domini si farà promotore di eventi scientifici e di aggiornamento rivolti agli operatori dei centri di I° livello, nonché ai MMG e neurologi del territorio, al fine di uniformare il percorso diagnostico-terapeutico all'interno della rete.

## 7 MONITORAGGIO

Il monitoraggio dell'applicazione del PDTA SM verrà effettuato attraverso l'applicazione di indicatori specifici di seguito riportati (Tab. 7.1)

**Tabella 7.1: Indicatori per il monitoraggio del PDTA**

<b>Indicatori Statistici</b>	
Is 1	Totale Ricoveri
Is 2	Giorni Degenza Media
Is 3	Eta' Media di Esordio dei Sintomi/Eta' Diagnosi
<b>Indicatori di Risultato</b>	
Ir 1	% Diagnosi Falsi Positivi
Ir 2	% Complicanze Gravi da Patologia
Ir 3	Valutazione QoL attraverso il QUESTIONARIO MUSI QoL
Ir 4	% pazienti con ricadute in trattamento ambulatoriale
Ir 5	% pazienti con variazione EDSS su totale pazienti
Ir 6	% di reazioni avverse (ADR) su totale trattamenti effettuati
Ir 7	% Piano Assistenziale Integrato (PAI) su totale pazienti
Ir 8	% Progetti Riabilitativi Individuali (PRI) su totale pazienti
<b>Indicatori di Appropriatezza</b>	
Ia 1	% pazienti aderenti alla terapia prescritta sul totale paziente trattati - calcolata utilizzando la <i>Medical Possession Ratio (MPR)</i>
Ia 2	% pazienti che effettuano shift di trattamento sul totale dei pazienti trattati (per inefficacia terapeutica, ADR, progressione di malattia)

Legenda Is: Indicatore statistico – Ir: Indicatore di risultato – Ia: Indicatore di appropriatezza.

## Allegato 1.

### La diagnosi di Sclerosi Multipla: criteri diagnostici SM

#### forma recidivante-remittente (SMRR):

(Modificato da “Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria”. *Lancet Neurology*, 2017)

	Lesioni con evidenze cliniche oggettive	Dati aggiuntivi per la diagnosi di SM
≥ 2 eventi clinici	≥ 2	Nessuno*
≥ 2 eventi clinici	1	Nessuno*
≥ 2 eventi clinici	1	Dimostrazione che sia soddisfatto il criterio DISSEMINAZIONE SPAZIALE (DIS) o mediante il raccordo di altri eventi clinici coinvolgenti diverse regioni anatomiche del SNC o mediante la dimostrazione RM**
1 evento clinico	≥ 2	Dimostrazione che sia soddisfatto il criterio di DISSEMINAZIONE TEMPORALE (DIT): mediante la definizione di altri eventi clinici (in tempi diversi) o mediante dimostrazione RM*** o mediante dimostrazione della presenza di bande oligoclonali nel liquor

\*Sebbene non siano necessari in teoria dati aggiuntivi per la diagnosi è sempre raccomandata l'esecuzione di **RM ENCEFALO** ed in aggiunta di **RM MIDOLLO** e **CSF**, soprattutto nei casi dubbi.

\*\* Presenza di una o più lesioni con aspetto iperintenso nelle sequenze T2-pesate, con le caratteristiche morfologiche tipiche delle lesioni da SM, localizzate in 2 o più di queste quattro aree del SNC:

- Periventricolari
- Corticali o juxtacorticali
- Sottotentoriali
- Midollo spinale

\*\*\* Presenza contemporanea di lesioni demielinizzanti captanti e non captanti m.d.c. nelle sequenze T1-pesate post contrasto oppure l'evidenza di nuove lesioni con aspetto iperintenso nelle sequenze T2-pesate oppure di lesioni demielinizzanti captanti m.d.c. nelle sequenze T1-pesate post contrasto riconoscibili ad un esame RM effettuato nel periodo di follow up.

#### SM forma Primariamente Progressiva (SMPP):

##### La forma SMPP può essere diagnosticata in pazienti che presentino:

- Almeno un anno di progressione clinica della disabilità (determinata in modo retrospettivo o prospettico), indipendentemente dalla presenza di ricadute cliniche

##### Più almeno due dei seguenti criteri:

- Evidenza di una o più lesioni iperintense nelle sequenze T2-pesate, dotate delle caratteristiche morfologiche tipiche delle lesioni SM, localizzate in una o più delle seguenti regioni: periventricolari, corticali e juxtacorticali e sottotentoriali
- Evidenza di due o più lesioni iperintense nelle sequenze T2-pesate localizzate nel midollo spinale
- Presenza di bande oligoclonali IgG nel liquor

**N.B.** Per la diagnosi di SM è sempre necessario la soddisfazione del criterio di “no better explanation” (vedi testo).

**Allegato 2.**  
**INDAGINI DIAGNOSTICHE PER LA SM**

**ESAMLEMATOCHEMICI**

- Emocromo con formula leucocitaria
- Funzionalità epatica, biliare, pancreaticata
- Funzionalità renale
- Elettroliti
- VES, PCR, FR
- Immuno elettroforesi proteica
- Funzionalità tiroidea
  
- Dosaggio Ab anti-tiroide

**SCREENING AUTOIMMUNE:**

- ANA, Ab anti-dsDNA
- ENA (in caso di positività ANA)
- LAC, Ab anti cardiolipina, Ab anti Beta-2-glicoproteina I
- ANCA.

**SCREENING CARENZIALE:**

- Dosaggio vitamina B12 ed acido folico
- Dosaggio vitamina D

**SCREENING INFETTIVOLOGICO:**

- Ab anti Borrelia B (IgG ed IgM)
- TPPA (o altro screening per Lue)
- HIV
- Markers epatititi virali (HBV e HCV)
- Quantiferon-gamma o test di Mantoux (casi selezionati)

**ALTRE INDAGINI:**

- Determinazione Ab anti AQ4 (su siero)
- Determinazione Ab anti MOG (su siero)
- Tipizzazione HLA (specificare \_\_\_\_\_)

**ESAME LIQUOR:**

- Esame chimico-fisico
- Determinazione indice di Link
- Ricerca bande oligoclonali IgG liquorali
- ALTRO

(specificare) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

STUDIO DEI POTENZIALI EVOCATI (PE).

- PEV
- PESS
- PEM
- ABR

RM ENCEFALO CON E SENZA M.D.C.

RM RACHIDE CERVICALE CON E SENZA M.D.C.

RM RACHIDE DORSALE CON E SENZA M.D.C.

RM 3 TESLA: ENCEFALO E RACHIDE CERVICO-DORSALE SENZA M.D.C.

Sequenze previste:

- MPRAGE T1 (3D T1 Sagittale)
- T2 AX TSE
- FLAIR AX
- GRE AX (Gradient Echo)
- DWI AX
- DTI AX isotropico 20 direzioni
- DIR (3D Sagittale)
  
- Calcolo semiautomatico del carico lesionale

VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

Test previsti: Batteria di Rao + test di STROOP

- LTS (Long Term Storage)
- CLTR (Consistent Long Term retrieval)
- SRTD (Selective Reminding Test Delayed)
- SPART-I (Spatial Recall Test)
- SPART-D (Spatial Recall Test Delayed)
- SDMT (Symbol Digit Modality Test)
- WLG (Word List Generation)
- STROOP-C (STROOP Color Naming Test)
- STROOP-CW (STROOP Color Word Interference Test)
- PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)

**Allegato 3:**

**CRITERI E NOTE AIFA PER LA PRESCRIVIBILITÀ DEI FARMACI PER LA SM**

<p>Farmaci per la sclerosi multipla:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Glatiramer acetato</b></li><li>- <b>Interferone <math>\beta</math>-1a</b></li><li>- <b>Interferone <math>\beta</math>-1b</b></li><li>- <b>Teriflunomide</b></li><li>- <b>Dimetilfumarato</b></li><li>- <b>Peginterferone beta-1a</b></li></ul>	<p><b>Nota AIFA n° 65</b></p> <p><i>La prescrizione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS) definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 per la diagnosi di sclerosi multipla (Polman 2011): glatiramer acetato, interferone <math>\beta</math>-1a ricombinante, interferone <math>\beta</math>-1b ricombinante, teriflunomide, dimetilfumarato, peginterferone beta-1a</p> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva evidenziata da recidive: interferone <math>\beta</math>-1b ricombinante</p>
--	--

**Natalizumab (Tysabri) e Fingolimod (Gilenya)\*** sono indicati come monoterapia disease-modifying in adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti:

- Pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia disease-modifying (DMT)

*oppure*

- Pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

\* Fingolimod (Gilenya) è anche indicato in pazienti pediatriche di 10 anni di età ed oltre con le stesse caratteristiche.

**RCP (Tysabri e Gilenya)**

**Alemtuzumab (Lemtrada)** è indicato per i pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica.

**RCP Lemtrada**

**Cladibrina (MAVENCLAD)** è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla (SM) recidivante ad elevata attività, definita da caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini

**RCP Mavenclad**

**Ocrelizumab (Ocrevus)** è indicato per il trattamento di:

- pazienti adulti affetti da forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche.
- pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria.

**RCP Ocrevus**

La Scheda cartacea per la prescrizione della specialità medicinale OCREVUS, da compilare per la definizione della eleggibilità al trattamento, riporta:

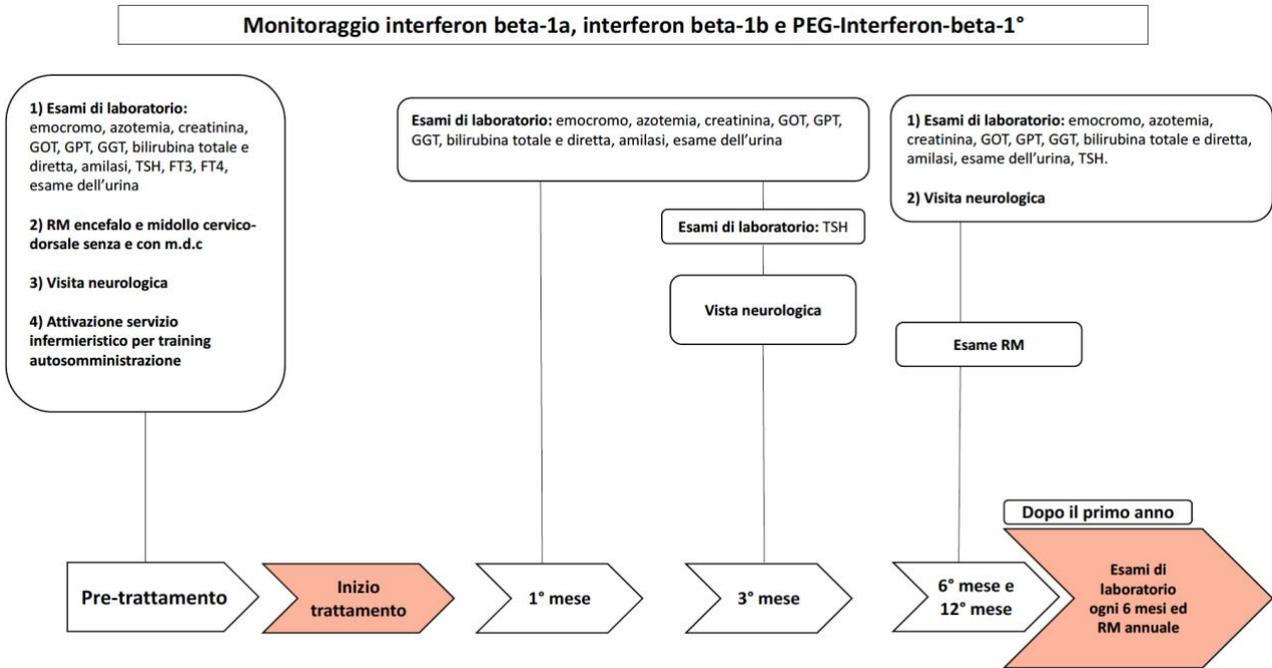
**Diagnosi di SMR:**

- Paziente adulto di età  $\geq 18$  anni con SMR con una elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono aver avuto almeno una recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM . Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.
- Paziente adulto di età  $\geq 18$  anni con SMR grave ad evoluzione rapida, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata.

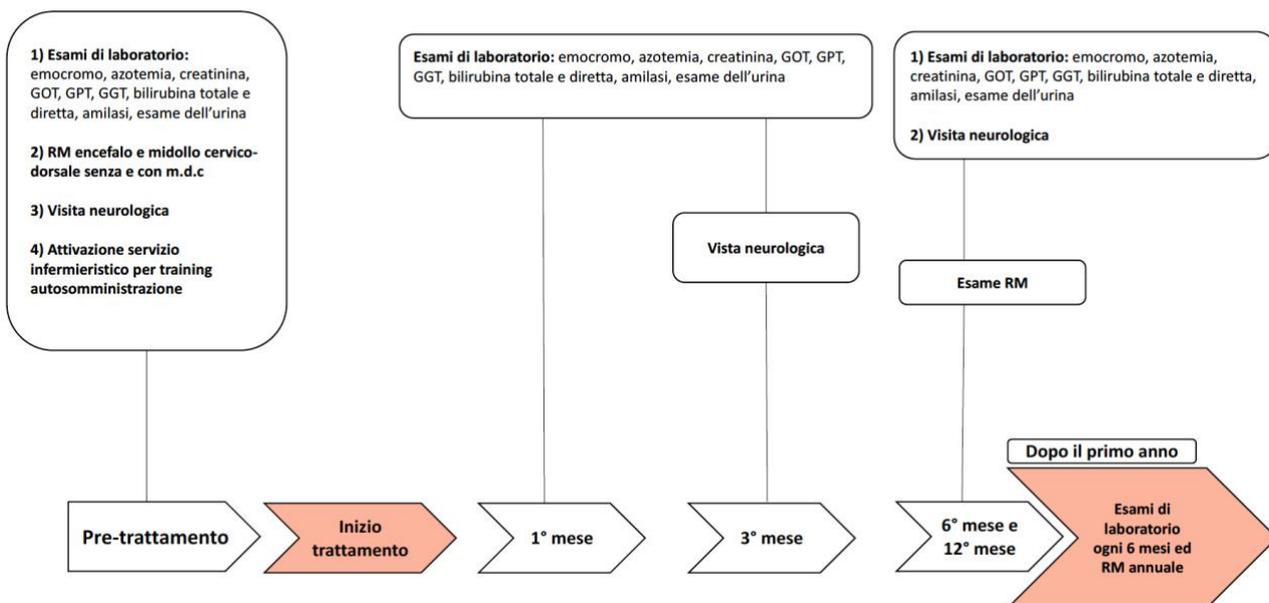
**Diagnosi di SMPP**

- Paziente adulto affetto da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità (in base ai principali criteri di inclusione dello studio registrativo ORATORIO, ossia età compresa tra 18 e 55 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3,0 e 6,5, durata della malattia dell'insorgenza dei sintomi inferiore a 10 anni nei pazienti con EDSS allo screening  $\leq 5,0$  o inferiore a 15 anni nei pazienti con EDSS allo screening  $>5,0$ ) e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria (ossia, lesioni in T1 captanti Gd e/o lesioni in T2 attive [nuove o in espansione]). Le evidenze alla RM devono essere usate per confermare l'attività infiammatoria in tutti i pazienti.

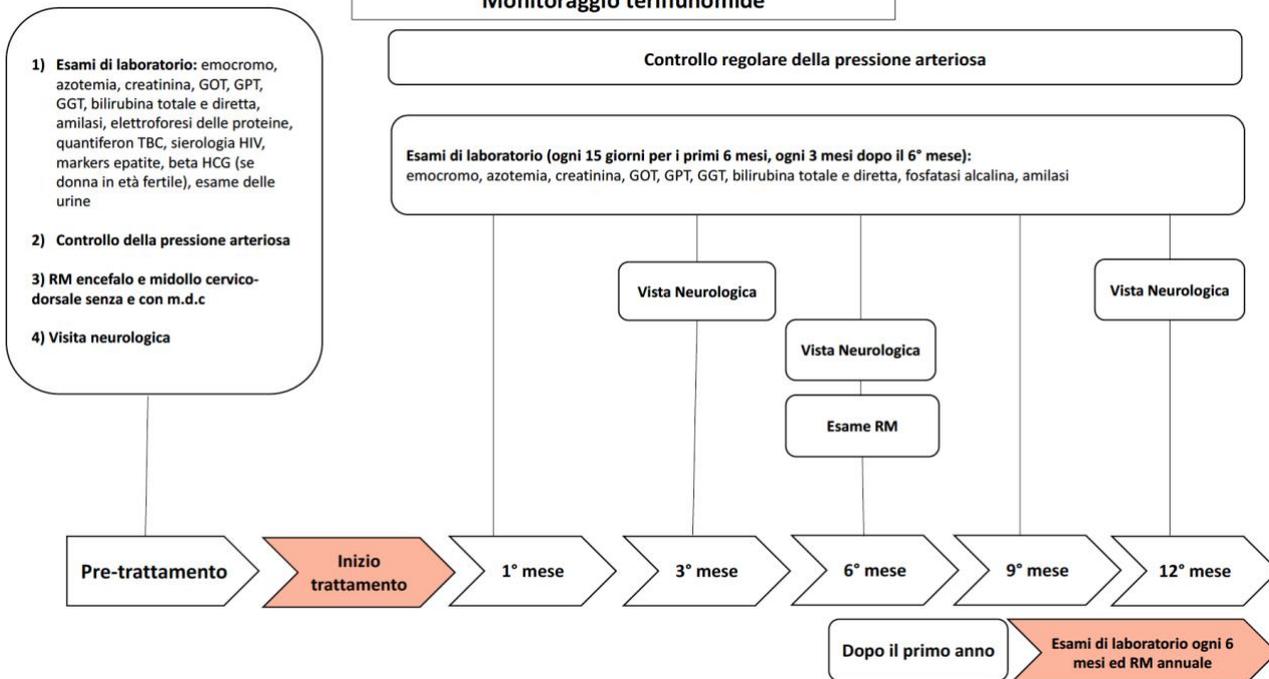
**Allegato 4**  
**MONITORAGGI DMTs**



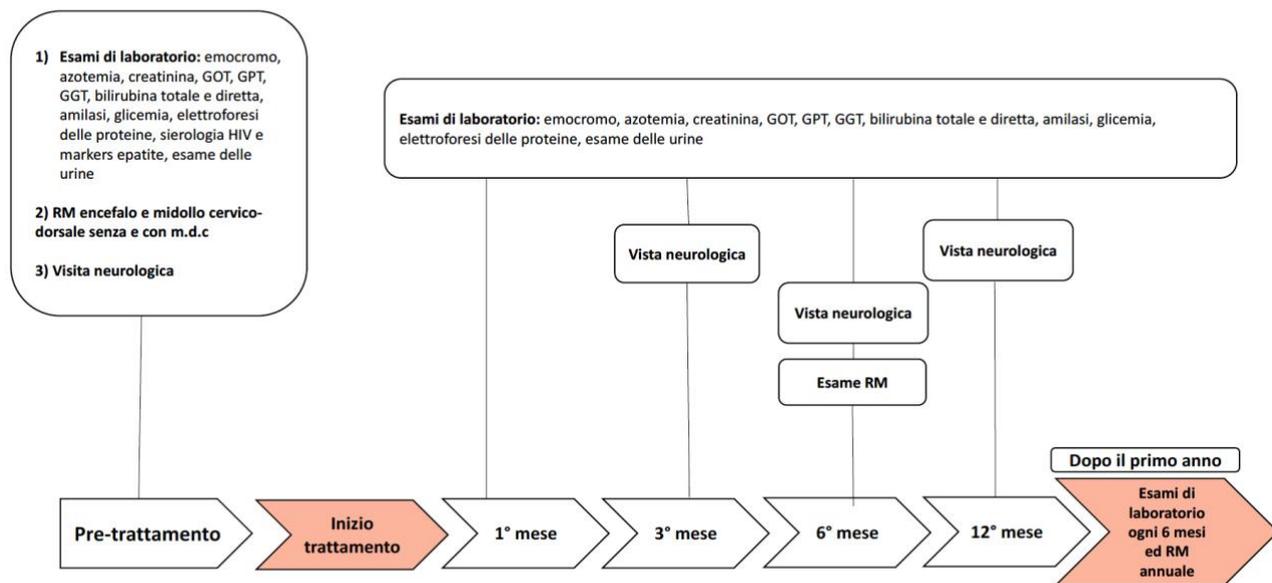
### Monitoraggio glatiramer acetato 20 mg e 40 mg



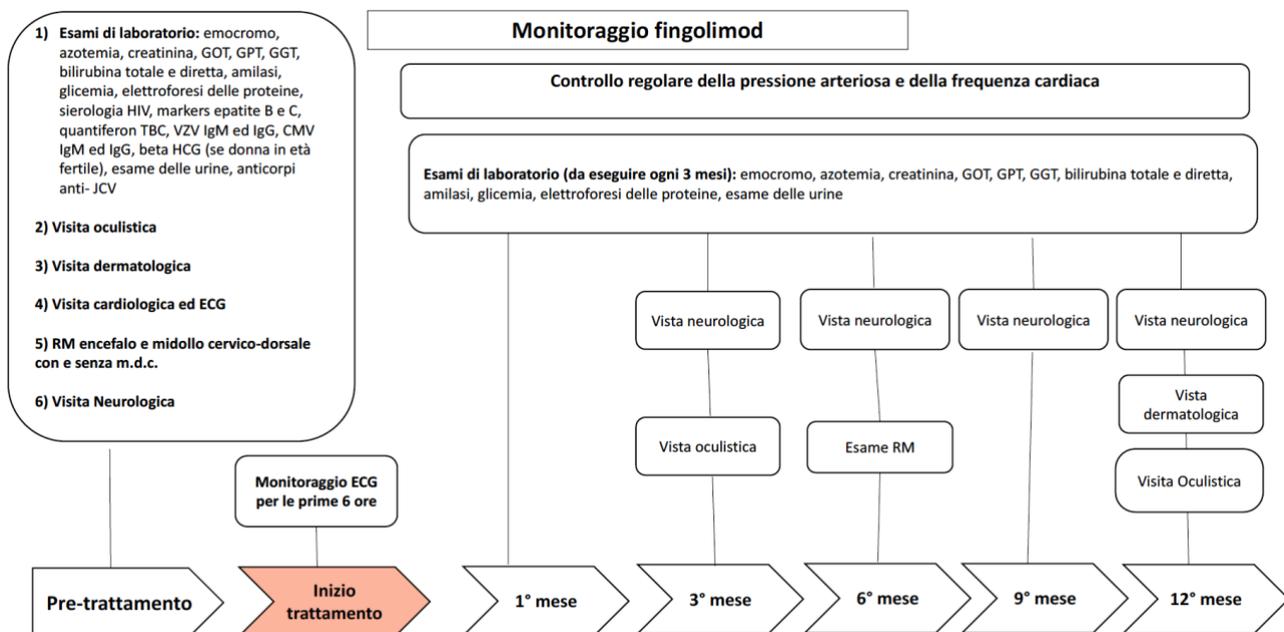
### Monitoraggio teriflunomide



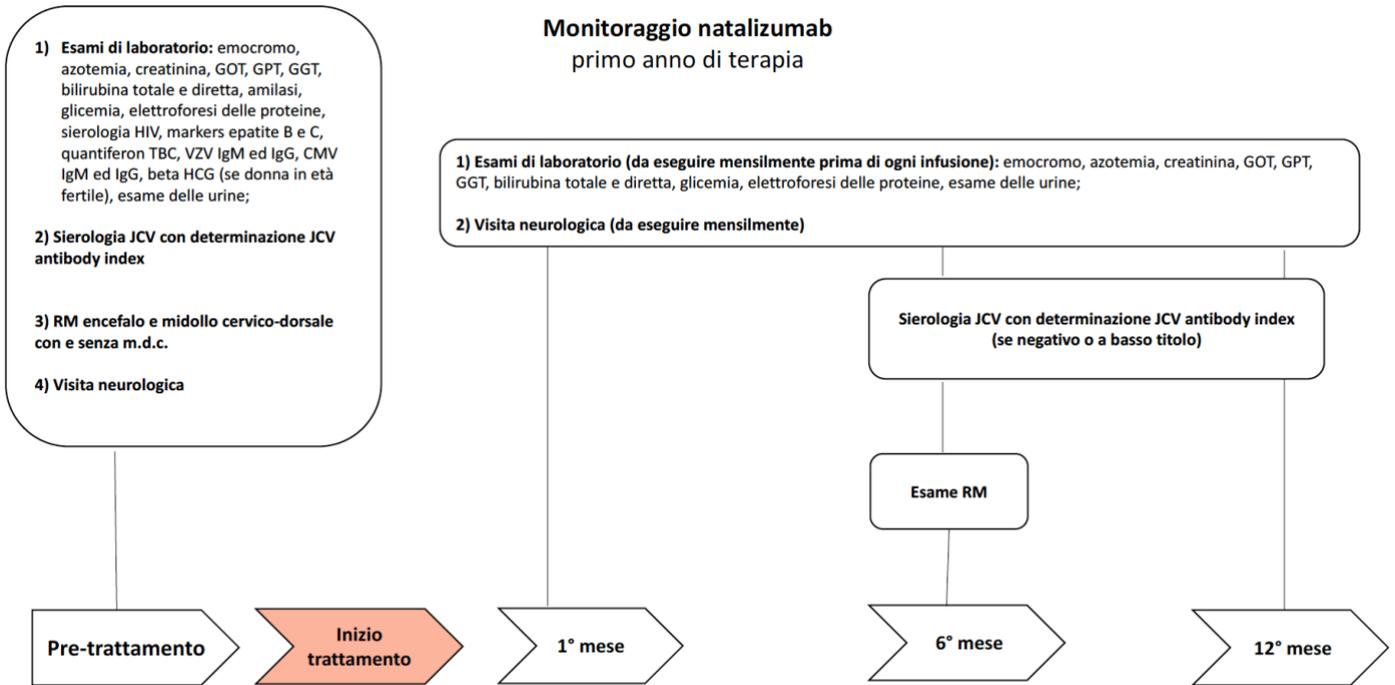
## Monitoraggio dimetilfumarato



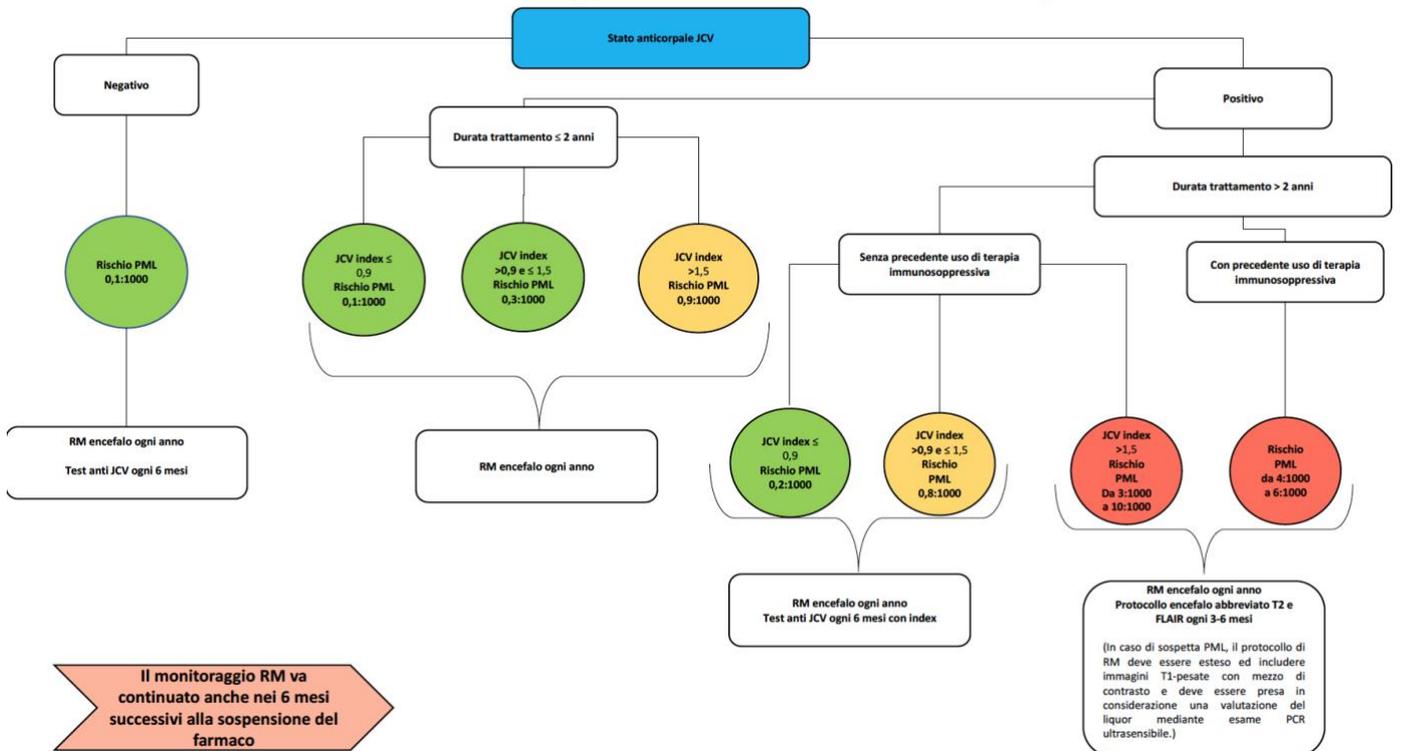
## Monitoraggio fingolimod

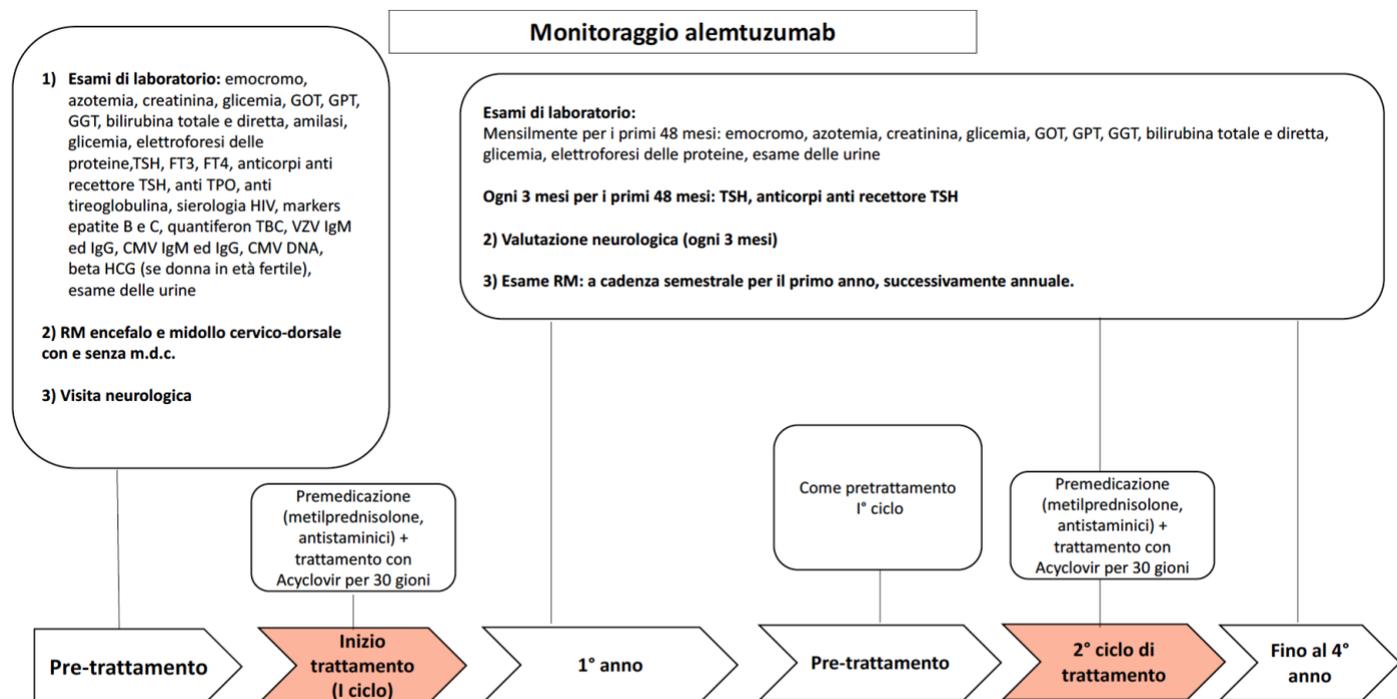
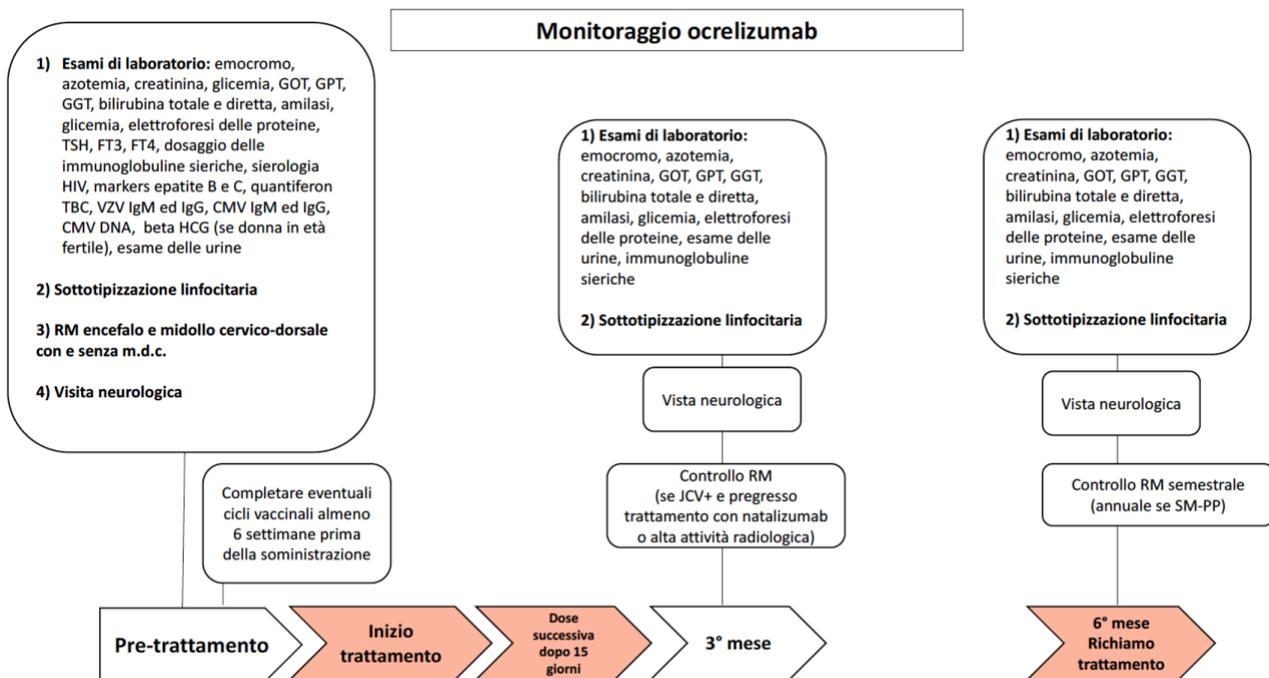


## Monitoraggio natalizumab primo anno di terapia

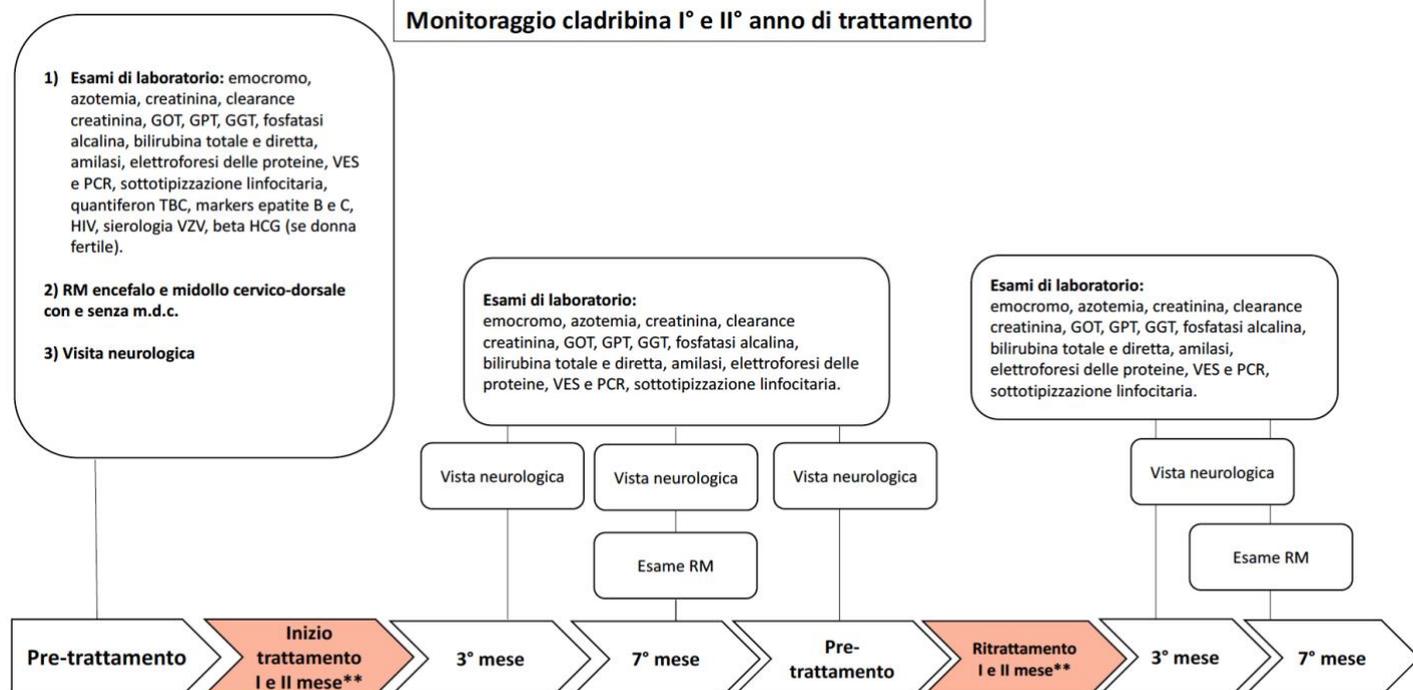


## Stratificazione monitoraggio natalizumab in base allo stato anticorpale JCV





## Monitoraggio cladribina I° e II° anno di trattamento



\*Dose calcolata in base al peso corporeo

\*\* Se al II° anno la conta linfocitaria  $<800 \text{ cell/mm}^3$  posticipare il trattamento

## **Bibliografia:**

1. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al. *Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges*. Lancet. 2017 Apr 1;389(10076):1336-1346
2. Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, et al. *Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging*. Lancet Neurol. 2014 Aug;13(8):807-22.
3. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. *Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet Neurol. 2019 Mar;18(3):269-285.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):162-173.
5. Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology. 1983 Nov;33(11):1444-52.
6. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. *The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population*. Mult Scler. 2006 Dec;12(6):787-93.
7. Rio J, Ruiz-Pena JL. *Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to firstline disease modifying therapies in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. J Neurol Sci 2016; 361: 158–167.
8. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al. *Assessing response to interferon-beta in a multicenter dataset of patients with MS*. Neurology 2016; 87: 134–140.

## **Riferimenti Normativi**

- REGIONE CALABRIA -Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie. Decreto del Commissario ad Acta n 140 del 19/10/17: “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la Sclerosi Multipla. P. O. 2016-2018 Punto 2.1.4.8 "PDTA Sclerosi Multipla”