



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

Allegato alla Delib.G.R. n. 7/48 del 12.2.2019

**IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE  
PER LA SCLEROSI MULTIPLA NELLA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**



## Indice

- 1. Premessa**
  - 1.1 *Epidemiologia*
- 2. Obiettivi e metodologia**
- 3. Diagnosi e decorsi clinici**
  - 3.1 *Criteri diagnostici*
  - 3.2 *Decorsi clinici*
  - 3.3 *Sospetto diagnostico e inquadramento da parte del medico di medicina generale*
  - 3.4 *Accertamenti ed esami diagnostici*
  - 3.5 *Fattori prognostici*
  - 3.6 *Comunicazione della diagnosi*
- 4. Trattamento farmacologico nella Sclerosi Multipla**
  - 4.1 *La terapia della ricaduta clinica*
  - 4.2 *Farmaci di I° linea*
  - 4.3 *Farmaci di II° linea*
  - 4.4 *Terapia decorso primario progressivo*
  - 4.5 *Cenni di farmacovigilanza*
  - 4.6 *Terapie sintomatiche*
- 5. Percorso riabilitativo**
  - 5.1 *Il protocollo di valutazione minima*
  - 5.2 *Durata del trattamento*
  - 5.3 *La formazione*
- 6. Mappe degli episodi**
  - 6.1 *Dimensioni considerate nella costruzione del PDTA*
- 7. Presa in carico della persona con SM**
  - 7.1 *I soggetti*
  - 7.2 *Il processo*
  - 7.3 *Il nucleo di presa in carico EDSS > 6.5*
  - 7.4 *Gli strumenti*
- 8. Applicazione, monitoraggio, valutazione del percorso**
- 9. Registro regionale Sclerosi Multipla**
- 10. Allegati**

## 1- Premessa

Con Decreto n. 48 del 23.12.2015 l'Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Sardegna ha costituito un Tavolo Tecnico di lavoro per la definizione di «Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali» (PDTA) specifici per la Sclerosi Multipla (SM). La costituzione del tavolo tecnico nasce dalla considerazione che la SM è una malattia cronica del sistema nervoso centrale, che può comportare nel tempo livelli rilevanti di disabilità permanente a carico di diverse funzioni (motorie, cognitive, visive, sfinteriche etc.) Per le sue caratteristiche di insorgenza in giovane età, gravità eterogenea, evoluzione cronica la SM prospetta soluzioni multidisciplinari che coinvolgono diversi settori della sanità e del sociale e necessita, in tutte le fasi di malattia, di una forte integrazione sociosanitaria, specialmente nelle fasi più avanzate. Una risposta organizzativa per la cura ottimizzata della persona con SM è rappresentata dal Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), un modello assistenziale caratterizzato da un approccio multidisciplinare ed interdisciplinare in grado di porre in essere meccanismi di integrazione delle prestazioni sanitarie e sociali sia territoriali che ospedaliere, sotto un'unica regia che possa garantire alla persona la migliore cura possibile, assicurando anche l'uniformità di cura e assistenza in tutto il territorio regionale.

Attraverso l'individuazione e applicazione di un PDTA la Regione Sardegna intende fornire una risposta alla complessità dei bisogni e dei percorsi assistenziali delle persone con SM, coinvolgendo e coordinando in percorsi unitari le numerose figure professionali impegnate nei diversi stadi della malattia, ancor più se afferenti a diversi livelli (ospedale, cure intermedie, cure primarie) e comparti (area sanitaria e area socio-assistenziale), sostenendo una marcata integrazione e interazione tra ospedale e territorio che preveda *in continuum*, il passaggio da un *setting* all'altro (territorio – ospedale - territorio) e la messa a sistema di funzioni, operatori, flussi informativi, linguaggi, culture.

Il tavolo si è avvalso del supporto scientifico e metodologico del Centro di ricerca sulla gestione dell'assistenza sanitaria e sociale CERGAS dell'Università Bocconi.

### 1.1 Epidemiologia

La SM è la seconda più comune causa di disabilità neurologica nei giovani adulti, dopo i traumi stradali. La malattia presenta un'età di esordio media intorno ai 30 anni e viene per lo più diagnosticata tra i 20 e i 40 anni. Le persone con SM convivono per decenni con la malattia che può determinare una disabilità progressiva. Al momento della diagnosi circa l'80%-85% delle persone manifesta un decorso a ricaduta e remissione (RR), mentre un 10-15% circa un decorso progressivo dall'esordio (primaria progressiva). Il 65% circa delle forme RR sviluppa una forma progressiva (secondaria progressiva) dopo un periodo di tempo variabile<sup>1</sup>. Le donne sono colpite in misura superiore agli uomini con un rapporto circa doppio nei casi prevalenti, mentre tra i casi incidenti si registra in media un rapporto di 3 donne ogni uomo colpito dalla malattia. In circa il 3-5% di tutte le persone con SM l'insorgenza della malattia si verifica sotto i 16 anni di età (casi pediatrici).

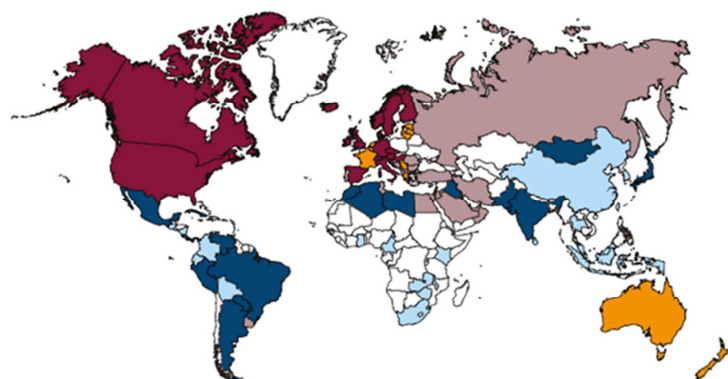
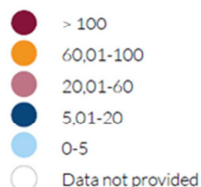
---

<sup>1</sup> Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008 Oct 25;372(9648):1502-17

## Prevalenza nel mondo

Atlas of MS - MS International Federation

PEOPLE PER  
100,000 WITH MS



In Italia si verificano circa 3.400 nuovi casi l'anno, 5/6 ogni 100.000 persone, 12 ogni 100.000 in Sardegna. La mortalità in Italia è pari a 0,4 ogni 100.000 persone. La prevalenza della sclerosi multipla media per l'Italia si stima intorno ai 193 casi per 100.000 abitanti e per la Sardegna 337 standardizzato, 386 grezzo, casi per 100.000 abitanti (fonte dati: pubblicazione a cura della Direzione Generale Sanità sulla base delle attività del tavolo SM indicato nel presente PDTA).





## 2-Obiettivi e metodologia

Il PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) è da intendersi quale processo di erogazione dei servizi che promuove forme di integrazione clinica, organizzativa e logistica allo scopo di garantire la migliore presa in carico possibile. Quello che segue rappresenta il PDTA "di riferimento" promosso dalla Regione allo scopo di garantire un modello assistenziale al quale professionisti (di diversa natura), aziende sanitarie (pubbliche e private) e cittadini sono chiamati a rifarsi per avviare processi di miglioramento continuo verso cui il sistema tende.

Il PDTA per la Sclerosi Multipla (SM), nello specifico, è stato progettato sulla base delle seguenti ipotesi di lavoro;

- la SM rappresenta un paradigma per le condizioni croniche ad alta complessità nella misura in cui richiede un coinvolgimento importante delle competenze specialistiche, tecnologie che richiedono masse critiche di attività per il monitoraggio delle soglie di competenze necessarie, un accesso alla rete dei servizi territoriali soprattutto nelle fasi avanzate della malattia;
- il *Multiple Sclerosis Management Lab* (MSMLab) è il progetto nazionale che da molti anni studia i modelli di servizio dedicati alle persone affette da SM e ne supporta la loro evoluzione. Esso è gestito da ricercatori e docenti di Cergas e SDA Bocconi;
- è stata stimata tutta la popolazione prevalente in Sardegna affetta dalla SM attraverso la prospettiva del *Population Health Management*. Tale attività si inserisce all'interno del MSMLab ed è stato realizzato dalle tecnostrutture regionali;
- le scelte di organizzazione a rete dei servizi promossi da regione e aziende sanitarie rappresenta una condizione fondamentale per l'implementazione del PDTA per la SM. Allo

scopo si fa riferimento alle indicazioni regionali (delib. G.R. n. 34/10 del 3.07.2018 - Linee di indirizzo per la definizione delle Reti integrate di cure);

- poiché le diverse fasi della malattia richiedono l'attivazione di filiere diverse di servizi con modelli di integrazione spesso molto diversi, il tavolo tecnico ha deciso di segmentare la popolazione in tre sotto popolazioni. La segmentazione si è basata sulla classificazione EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) e ha distinto: I target EDSS 0-3,5; II target EDSS 4-6,5; III target EDSS 7 – 9,5;
- per ciascuna sotto popolazione, il PDTA rappresenta il processo di presa in carico attraverso una rappresentazione grafica (denominata “mappa degli episodi”) che descrive come dovrebbero essere organizzati i servizi sia nel setting ospedaliero che in quello territoriale. Le mappe degli episodi usano il linguaggio dei diagrammi di flusso che descrive le condizioni di accesso o uscita dal percorso (  ), i principali snodi decisionali che gli operatori affrontano nell'organizzazione della presa in carico (  ) e le principali attività da erogare (  ) in alcuni casi corrispondenti a prestazioni con specifiche codifiche). Il seguente simbolo (  ) descrive protocolli o procedure che rappresentano o dovrebbero rappresentare routine condivise a livello regionale. Ciascuna mappa degli episodi è corredata di note specifiche che il tavolo tecnico ha ritenuto necessarie per dettagliarne i contenuti. Inoltre ciascuna mappa si distingue nei principali episodi di diagnosi, terapia e follow up.

Il PDTA contiene la proposta di indicatori di valutazione delle performance che consentono: a) di valutare l'aderenza al PDTA regionale di riferimento dei processi di presa in carico nei diversi contesti territoriali e aziendali; b) un monitoraggio costante delle attività poiché possono essere implementati attraverso i database amministrativi delle aziende sanitarie e della Regione.

Esplicitare i livelli di garanzia assistenziale da assicurare, fa del PDTA uno strumento di *accountability* rendendo trasparente e comprensibili ai pazienti, e ai cittadini in generale, le prestazioni e i servizi da garantire alle persone con SM.

La raccolta delle informazioni necessarie alla definizione del PDTA di riferimento è stata svolta attraverso una specifica tecnica di indagine qualitativa: il focus group che fonda la propria efficacia sulla ricchezza informativa derivante dalla discussione che si genera all'interno del gruppo di portatori di interessi che rappresentano sia i diversi saperi professionali coinvolti nella gestione del malato nelle diverse fasi della malattia (neurologia, fisiatria, medicina generale) sia le associazioni dei pazienti che la direzione regionale e quella dell'Azienda per la tutela della salute. L'idea di fondo di questo metodo è che l'interazione sociale, che si crea durante la realizzazione del focus group, costituisce una risorsa cruciale nella raccolta dei dati, in quanto la discussione di gruppo facilita l'espressione di opinioni e la raccolta di informazioni (Zammuner, 2003), puntando l'attenzione sulla dimensione qualitativa delle informazioni da raccogliere (Baldry, 2005).

Alla fine di ciascun incontro, le mappe degli episodi e gli altri documenti prodotti, sono stati regolarmente condivisi con i partecipanti in modo da raccoglierne i commenti. La raccolta dei commenti è stata organizzata in modo da mettere in evidenza: le attività che dovrebbero essere eliminate; le attività che dovrebbero essere aggiunte; le attività che, pur presenti, dovrebbero essere modificate.

Prima di ciascun incontro ai partecipanti è stato messo a disposizione il materiale aggiornato e selezionato sulla base dell'agenda di lavoro del focus group.

### 3- Diagnosi e decorsi clinici

#### 3-1 Criteri diagnostici

La diagnosi di SM deve basarsi sull'applicazione dei criteri diagnostici internazionali più recenti a disposizione (Criteri di McDonald 2001 e successive revisioni, 2005, 2010 e 2017) e si basa sulla dimostrazione clinica e/o strumentale della disseminazione nel tempo e nello spazio delle lesioni oltre che sull'esclusione di altre patologie (*no better explanation*). (McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7; Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58:840–6; Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Annals of Neurology* 2011; 69 (2): 292–302.; Thompson AJ, Banwell B, Barkhof F et al Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. *The Lancet Neurology* 2018; 17 (2): 162–73.)

#### 3-2 Decorsi clinici

Nel 2014 (Lublin, FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83:278–286) è stata pubblicata una revisione dei decorsi clinici di malattia rispetto ai criteri in uso dal 1996 (Lublin, FD, Reingold, SC Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46:907–911). Tale ridefinizione integra le numerose conoscenze raggiunte sia con studi epidemiologici che strumentali, soprattutto quelli di risonanza magnetica (RM) e definisce le forme recidivanti e quelle progressive in attive o non attive sulla base della presenza di ricadute o progressione e sull'attività presente alla RM.

- a) **Sindrome clinicamente isolata** (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*), si tratta della comparsa di un episodio neurologico che duri almeno 24 ore, la CIS può essere monofocale o multifocale. Nella **monofocale**, la persona ha un solo singolo sintomo neurologico, per esempio una neurite ottica retrobulbare, causato da una singola lesione, mentre nella forma **multifocale**, la persona presenta più segni o sintomi contemporanei, causati dalla presenza di più lesioni del sistema nervoso centrale. I soggetti con una CIS non svilupperanno necessariamente la SM. Il rischio di SM infatti, dipende da più fattori: dal tipo di CIS (la forma multifocale presenta infatti un rischio maggiore), dal numero di lesioni dell'encefalo e del midollo spinale alla RM, al tipo di lesioni ed alla loro sede.

- b) Sindrome radiologicamente isolata (RIS)** è definita da reperti alla RM che mostrano la presenza di lesioni suggestive di SM in persone asintomatiche, in molti casi si tratta di rilevazioni accidentali di lesioni encefaliche e midollari compatibili con una SM. Un terzo di coloro che presentano inizialmente una RIS, nel corso di due anni sviluppa un evento neurologico e viene diagnosticato come SM. In questi casi è utile eseguire un monitoraggio periodico.
- c) Sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR):** la forma più comune di SM, circa l'85% delle persone con SM, ha inizialmente questa forma, caratterizzata da episodi acuti di malattia ('poussé' o 'ricadute') alternati a periodi di completo o parziale benessere ('remissioni'). La forma RR può essere anche distinta in attiva (presenza di ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla RM) o non attiva, con peggioramento (incremento confermato della disabilità per un periodo di tempo determinato dopo una ricaduta) o senza peggioramento.
- d) Sclerosi multipla secondariamente progressiva (SM-SP):** può essere l'evoluzione della forma recidivante-remittente. La forma SP può essere anche distinta in *attiva* (presenza di ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza) o *non attiva*, così come *progressiva* (evidenza oggettiva di peggioramento nel tempo della malattia, con o senza ricaduta o segni di attività di malattia alla risonanza) o *non progressiva*.
- e) Sclerosi multipla primariamente progressiva (SM-PP):** caratterizzata da un peggioramento delle funzioni neurologiche fin dalla comparsa dei primi sintomi, in assenza di vere e proprie ricadute o remissioni. Circa il 15% delle persone con SM ha una forma PP.

### 3-3 Sospetto diagnostico ed inquadramento da parte del MMG.

Il MMG è molto spesso il primo referente del paziente con esordio di sintomi neurologici. Il MMG, in caso di valutazione di un paziente, con età inferiore a 50 anni, che presenta sintomi neurologici da oltre 24 ore comparsi in modo subacuto, deve:

**a) osservare e cogliere i sintomi iniziali più frequenti quali;**

- ✚ neurite ottica: offuscamento del visus in un occhio. Generalmente associato a dolore sovra-orbitario o retro-orbitario, può esserci alterata percezione dei colori; il paziente potrebbe riferire di vedere "come sott'acqua";
- ✚ diplopia: visione binoculare doppia non solo in posizione primaria ma anche nello sguardo lateralizzato;
- ✚ deficit di forza o impaccio motorio ad un arto o più arti (superiore o inferiore o emilato). ROT aumentati e asimmetrici, presenza di segno di Babinski (estensione dell'alluce alla stimolazione plantare);
- ✚ disturbi della deambulazione, con instabilità, marcia "poco fluida" (atassia-paraparesi);
- ✚ sintomi riferibili a lesione midollare: deficit di forza o sensibilità che coinvolgono entrambi gli arti inferiori o i superiori; deficit di sensibilità con livello addominale o toracico (generalmente con esordio subacuto a partenza distale e progressivo coinvolgimento prossimale); segno di Lhermitte (sensazione di scossa elettrica lungo il rachide alla flessione del capo);

- ✚ disturbi del controllo vescicale non legati ad altre patologie isolati sono rari all'esordio e necessitano di diagnosi differenziale.
- ✚ Disturbi della sensibilità come parestesie: a uno o più arti, al tronco, a carico di un lato del volto;
- ✚ vertigini non legate a problemi ORL, soggettive ("sensazione di sbandamento, di essere in barca"). Possono associarsi diplopia, nistagmo, nausea o tremore, disartria; raro vomito.

I sintomi generalmente insorgono progressivamente in modo subacuto nell'arco di giorni, a differenza dell'ictus dove il deficit è acuto. Temperature elevate (clima caldo, bagno caldo, febbre) possono accentuare temporaneamente la sintomatologia.

#### ***b) Effettuare le prime indagini di diagnosi differenziale***

Il paziente potrebbe avere una storia di pregressi sintomi neurologici, migliorati spontaneamente dopo un periodo di giorni o settimane.

In questi casi è opportuno escludere diagnosi alternative (es. anemia, patologie reumatologiche, infezioni, insufficienza epatica o renale, ipocalcemia, diabete, deficit di vitamina B12, distiroidismo).

#### ***c) Inviare il Paziente al Neurologo per completamento iter diagnostico***

Il MMG, nel sospetto diagnostico di SM può contattare il neurologo del Centro SM e concordare i primi accertamenti da richiedere.

### ***3-4 Accertamenti ed esami diagnostici***

Coerentemente con i criteri diagnostici più recenti (Thompson AJ, Banwell B, Barkhof F et al Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. The Lancet Neurology 2018; 17 (2): 162–73), la SM deve essere diagnosticata in presenza di patologia del sistema nervoso centrale caratterizzata da lesioni con caratteristiche tipiche, disseminate nel tempo e nello spazio e per le quali non vi siano altre possibilità diagnostiche.

### ***3-5 Fattori prognostici***

È ampiamente ritenuto che sia oggi possibile una seppur parziale stratificazione in chiave prognostica dei pazienti con SM, sulla base di fattori favorevoli o sfavorevoli, osservabili all'esordio clinico o nei primi anni della malattia.

Sono considerati fattori prognostici positivi:

- esordio mono-sintomatico/mono-focale;
- sesso femminile;
- RMN negativa o senza disseminazione spaziale delle lesioni o con basso carico lesionale/ no lesioni attive/ no atrofia;
- esame liquorale negativo;
- lungo intervallo temporale tra l'esordio e la prima ricaduta;
- recupero completo dopo ricaduta (spontaneamente o dopo terapia steroidea);
- nessun accumulo di disabilità nei primi 2 anni:

Sono considerati fattori prognostici negativi:

- esordio polisintomatico/multifocale;
- sesso maschile ed esordio oltre i 45 anni;
- lesioni sistema piramidale;
- RMN con disseminazione spaziale o alto carico lesionale/ presenza di lesioni attive/ atrofia/ grave/perdita di tessuto nelle lesioni infiammatorie (buchi neri);
- profilo liquorale infiammatorio;
- frequenti ricadute nei primi 2 anni (i.e., breve intervallo di tempo tra 1 e 2 ricadute);
- scarsa risposta agli steroidi con recupero incompleto dopo ricaduta;
- rapido accumulo di disabilità nei primi 2 anni.

(Confavreux et al., *Brain*, 2003; Eriksson et al., *Mult Scler*, 2003; Weinshenker et al., *Brain*, 1989; Brex et al., *N Eng J Med*, 2002; Minneboo et al., *Mult Scler* 2009.)

### **3-6 Comunicazione della diagnosi**

Il percorso diagnostico della SM può risultare complicato. Tuttavia, nel momento in cui vi è la certezza che si tratti di SM, la diagnosi deve essere comunicata alla persona dal neurologo dell'ambulatorio dedicato.

Una comunicazione tempestiva della diagnosi è importante sotto diversi profili, innanzitutto permette alla persona di iniziare una terapia specifica in grado di modificare il decorso della malattia.

La persona neo diagnosticata dovrebbe avere tutte le informazioni utili che le permettano di prendere coscienza della malattia, di riorganizzare ed adattare la propria vita e di prendere decisioni adeguate riguardo il proprio futuro.

La diagnosi dunque deve essere trasmessa da un medico esperto nel campo della SM, che sia in grado di spiegare al meglio tutte le caratteristiche della malattia. Tra le figure professionali è fondamentale la presenza, oltre che del neurologo, di un infermiere specializzato in SM che rappresenti un punto di riferimento affidabile e disponibile anche nei momenti successivi alla diagnosi. E' altresì fondamentale quella dello psicologo affinché la persona con SM abbia la possibilità di avere un supporto psicologico sia durante il processo diagnostico sia durante il percorso di vita con la malattia.

## **4- Il trattamento farmacologico nella SM**

La terapia precoce della SM con decorso RR non è solo rivolta alla prevenzione delle ricadute cliniche, ma soprattutto a ridurre il processo infiammatorio subclinico cronico e, per quanto possibile con i farmaci attualmente disponibili, alla prevenzione dei processi neurodegenerativi che stanno alla base dell'accumulo di disabilità.

### **4.1 La terapia della ricaduta clinica**

Si definisce ricaduta (o episodio clinico o ri-esacerbazione) la comparsa di nuovi sintomi neurologici tipici di un evento infiammatorio demielinizante acuto o il peggioramento di quelli preesistenti, di durata  $\geq 24$  ore in assenza di fattori precipitanti quali febbre o infezioni. Le ricadute vanno accuratamente distinte dalle pseudoricadute, definite come peggioramenti clinici legati ad aumento della temperatura

ambientale (es. periodo estivo) o endogena (es. iperpiressia, anche modesta), o a infezioni intercorrenti per le quali ci si limita a terapia sintomatica. Ad ogni persona che presenti una ricaduta con sintomi che causino una limitazione delle usuali attività viene proposto il trattamento steroideo con metilprednisolone ad alte dosi (1 g/die in soluzione fisiologica 250 ml per 3-5 gg) per via endovenosa, spiegando con chiarezza i rischi e i benefici di tale terapia. Non vi è indicazione a effettuare esami strumentali a meno che non vi siano dubbi sulla causa dei disturbi o sulla diagnosi di SM.

Una ri-esacerbazione comparsa entro 1 mese dall'inizio dell'episodio clinico precedente viene considerata parte di un'unica ricaduta: è possibile effettuare un ulteriore bolo steroideo a giudizio clinico prima di utilizzare altri trattamenti in acuto.

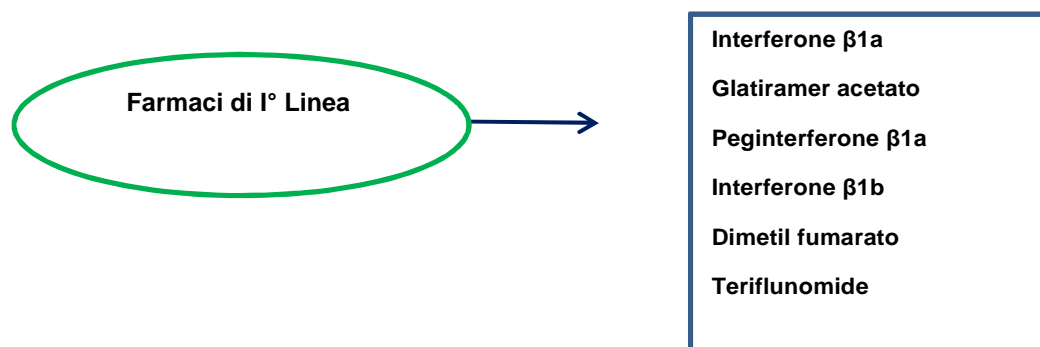
È ampiamente riconosciuto che il trattamento steroideo accelera il recupero funzionale e che il beneficio dura 1-2 mesi, senza influenza preventiva sulle ricadute successive.

Quando dopo 5 giorni di steroide ad alte dosi, non vi sono segni di recupero clinico, il ciclo può essere prolungato fino a 7-10 giorni. Non è ritenuto consigliabile prolungare un trattamento steroideo per più di 2 settimane. In presenza di controindicazioni al metilprednisolone, o intolleranza o mancanza di beneficio, possono essere indicati un ciclo di Immunoglobuline e.v. al dosaggio di 0,4 g/kg/die per 5 giorni o, nel caso di ricadute gravi non responsive, alcune sedute di plasmaferesi. Il bolo steroideo può essere usato in sicurezza e senza effetti dannosi sul feto nel 2° e 3° trimestre di gravidanza.

(NICE, 2010, Filippini, 2000, Lublin, 2004, EFNS, 2005, Berkovich, Neurotherapeutics, 2013; Yeh and Wienstock-Guttman, J Child Neurol, 2012; Burton, 2012).

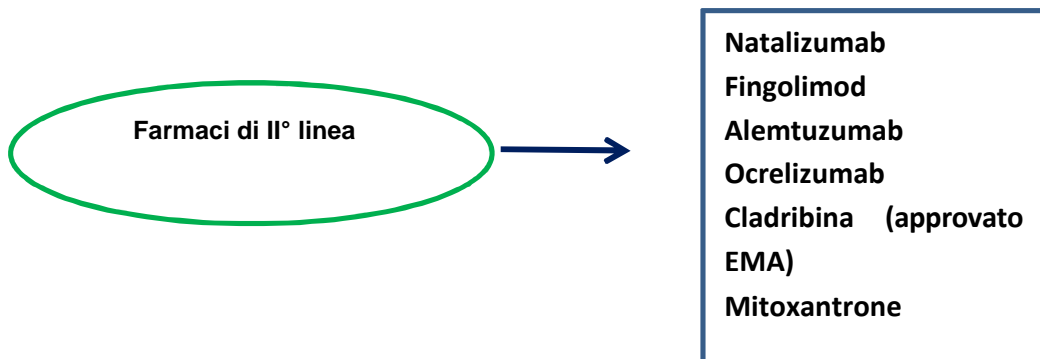
#### **4.2 Farmaci di I° linea**

L'avvio al trattamento con questi medicinali necessita di una valutazione preventiva, così come il monitoraggio costante del trattamento, dapprima più ravvicinato, attraverso una serie di esami ematochimici che mira a valutare la sicurezza del farmaco, mentre con lo stabilizzarsi del trattamento il monitoraggio/ *follow up* raccomandato è più distanziato e orientato a valutare l'efficacia del trattamento stesso.



#### **4.3 Farmaci di II° linea**

I farmaci di seconda linea sono generalmente indicati per il trattamento di pazienti già trattati per almeno 12 mesi con interferone, glatiramer acetato, dimetilfumarato o teriflunomide senza beneficio. Tra i farmaci di seconda linea utilizzati nel trattamento della SM abbiamo il Fingolimod, il Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Cladribina ed il Mitoxantrone. In alcuni casi selezionati vi può anche essere l'indicazione al trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.



#### **4-4. Terapia decorso primario progressivo**

Di recente introduzione il farmaco Ocrelizumab per il decorso progressivo primario che mostra attività di malattia (riferimento Gazzetta Ufficiale settembre 2018).

Lo Switch terapeutico tra farmaci di I linea o tra I e II linea segue le linee guida internazionali (Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. (2018) ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 24(2):96-120; Rae- Grant, A. Day GS, Marrie RA et al. (2018) Practice guideline recommendations summary: disease- modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology.* 90, 777–788 2018).

#### **4.5 Cenni di farmacovigilanza**

Risulta indispensabile monitorare l'uso di tutti i medicinali, con riferimento nello specifico a quelli utilizzati nel trattamento delle malattie croniche e segnalare, attraverso la rete di farmacovigilanza, qualsiasi evento avverso incorra in corso di trattamento farmacologico. Solo un'attenta sorveglianza può indicare e aggiornare il profilo di sicurezza di tutti i medicinali.

Tale attività risulta poi fondamentale per migliorare le conoscenze e garantire la cura più efficace e sicura e l'uso ottimale delle risorse con i farmaci equivalenti e i farmaci biosimilari.

È di seguito riportato il *link* di accesso per effettuare una segnalazione di sospetta reazione avversa, a cui è possibile anche accedere per informazioni sulle modalità di segnalazione: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

È altresì possibile da ottobre 2016 effettuare una segnalazione direttamente *online* attraverso il seguente *link*, [https://www.vigifarmaco.it/report/compiled\\_reports/new](https://www.vigifarmaco.it/report/compiled_reports/new), che da la possibilità di un collegamento diretto con il responsabile di farmacovigilanza di riferimento.

#### **4.6 Terapie sintomatiche**

Le terapie sintomatiche sono essenzialmente rivolte al trattamento di specifici sintomi determinati dalla malattia. L'obiettivo di tali trattamenti è ridurre i disturbi e conseguentemente migliorare la qualità di vita del paziente e dei *caregivers*, e ridurre l'impatto sociale della malattia.

I farmaci sintomatici includono i trattamenti farmacologici per la spasticità, il dolore, la fatica, i disturbi sfinterici, i disturbi urinari, i disturbi psichiatrici.

La SM è una malattia infiammatoria cronica del Sistema Nervoso Centrale (SNC), con aspetti pleiomorfici, variabili in relazione alla localizzazione: in tempi successivi possono essere interessate numerose aree della sostanza bianca e questo spiega in parte il polimorfismo clinico; il decorso naturale varia da un paziente all'altro e anche nello stesso paziente con il passare del tempo; si caratterizza per tre componenti, attacchi acuti (*poussée*), spesso seguiti da miglioramenti (remissioni), periodi di stabilizzazione e fasi di ingravescenza progressiva.

Una corretta presa in carico non può prescindere dal salvaguardare:

- lo stato generale di salute e di nutrizione
- l'appropriato trattamento durante le fasi di riacutizzazione
- il mantenimento della libertà articolare
- la profilassi delle complicanze dei disturbi associati e il loro precoce trattamento (Infezioni delle Vie Urinarie (IVU), Trombosi Venosa Profonda (TVP), lesioni trofiche, spasticità, alvo e vescica neurogeni, fatica patologica, disfagia)
- i provvedimenti per la gestione di eventuali problematiche psicologiche e per mantenere la capacità lavorativa, lo stato sociale e le relazioni interpersonali.

Per il soddisfacimento di questi presupposti è indispensabile la piena convergenza progettuale di tutti gli operatori coinvolti.

## 5- Percorso Riabilitativo

Il trattamento riabilitativo parte dall'analisi del bisogno, deve essere necessariamente individualizzato sulla base delle variabili cliniche, ed ha lo scopo di migliorare la qualità della vita del paziente prolungandone l'autonomia.

La realizzazione di un intervento riabilitativo globale dovrà essere completata con l'approfondimento di parametri socio-ambientali, talora fortemente condizionanti la messa in opera di specifiche condotte terapeutiche.

Il Progetto Riabilitativo Individuale (PRI), come da indicazioni AISM, ha come responsabile il medico fisiatra ed è lo strumento per "progettare l'autonomia". In certi contesti, in accordo con le Linee guida Regionali il responsabile può essere il neurologo competente in neuroriabilitazione. Viene elaborato dall'equipe interdisciplinare insieme con la persona con SM e la sua famiglia, intesa quest'ultima come risorsa fondamentale del progetto medesimo; esso comprende:

- la valutazione, volta a identificare i problemi e le loro cause: è svolta da professionisti con competenze specifiche e contempla l'utilizzo di scale validate come la EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), che quantifica la disabilità in 8 sistemi funzionali, le scale ADL (*Activity Daily Living*), IADL (*Instrument Activity Daily Living*) e FIM (*Functional Independence Measure*) per la valutazione dell'autonomia, etc., tutte da integrare in una logica ICF (*international Classification of Functioning Disability and Health*):

- la definizione degli obiettivi condivisi e realisticamente raggiungibili, va elaborata con il paziente, sulla base delle menomazioni, della disabilità e delle capacità residue; è condizionata da fattori

ambientali, contestuali e personali, prevede la definizione dei tempi per raggiungerli e i rispettivi indicatori di outcome (ovvero parametri o scale cliniche che misurano e dimostrano il livello di raggiungimento degli obiettivi stessi);

- la scelta del “*setting*” in regime di ricovero, ambulatoriale o domiciliare dipende da vari fattori: grado di disabilità del paziente, condizioni cliniche, disponibilità logistiche (possibilità di trasporto o ad esempio impegni di lavoro) e necessità di assistenza infermieristica continua;
- la definizione dei programmi riabilitativi che comprende: la definizione degli interventi; l’individuazione degli operatori; definizione delle modalità e tempi di erogazione; definizione delle misure di esito per valutare l’efficacia dei programmi.

La Medicina Riabilitativa non è fare “tanta fisioterapia”, ma quanto necessario alla persona in un determinato momento, nel modo giusto, dal personale giusto e per il giusto tempo (Rif. Slow Medicine). Essendo i problemi ed i bisogni differenti nelle varie fasi della malattia, in quella iniziale sono utili i programmi per la fatica, attività fisica mirata, programmi di *counselling* socio-lavorativo, supporto psicologico, etc..; in altre fasi possono essere indicati gli interventi fisioterapici, il trattamento dei disturbi della deglutizione, urinari, la dotazione di presidi per compensare o sostituire le funzioni deficitarie o la terapia occupazionale; nelle fasi avanzate si deve prestare molta attenzione alla prevenzione delle complicanze, ed è questo il momento in cui si attua il “passaggio di consegne” ad altro personale per la gestione del carico assistenziale.

### 5-1 Protocollo di valutazione di minima

Affinché sia possibile avere un approccio omogeneo a livello regionale, si propone di procedere utilizzando un protocollo di valutazione di minima, quale quello proposto dalla Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER):

<b>CLASSIFICAZIONE</b>	<b>EDSS</b>	
<b>Componente ICF</b>	<b>Categorie ICF</b>	<b>Scale di valutazione</b>
<u>Funzioni corporee</u>	b735 spasticità	MAS Modified Ashorth Scale
	b 280-289 Dolore	NRS
	b 280-289 Dolore neuropatico	DN4 (Neuropathic Pain Diagnostic Q.)
	b 455 Affaticabilità	FSS (Fatigue Severity Scale) o MFIS (Modified Fatigue Impact Scale)
	b 525 incontinenza fecale	si/no
	b 620-639 incontinenza urinaria	si/no
<u>Attività e partecipazione</u>	d 430-445 funzionalità arto superiore	Frenchay Arm Test o AbilHAND

	d 450-469 camminare e spostarsi	TUG Timed up and Go Test 6mWT 10mWT
	d 460 spostarsi in diverse collocazioni	Walking Handicap Scale (WHS) o MSWS-12
	d 510-599 cura della persona	Barthel Index Rankin Scale Functional Independence Measure (FIM)
<u>Qualità della vita</u>		SF-36 o MSQOL-54

### **5-2 Durata del trattamento**

Come per tutti i progetti riabilitativi, la tempistica deve essere tenuta nella giusta considerazione: infatti, nessuno si giova di trattamenti senza termine. Gli obiettivi da raggiungere devono avere tempistiche individuate nel piano riabilitativo individuale.

### **5.3 La formazione**

In considerazione del fatto che l'offerta sarda dei servizi di riabilitazione è sia pubblica che privata, è molto importante che in ogni struttura si adottino gli stessi protocolli di trattamento anche per quanto attiene la durata dei cicli.

La formazione per gli operatori che si occupano di riabilitazione della SM deve essere obbligatoria. I corsi devono essere organizzati dalla Regione Sardegna sulla base di progetti studiati e proposti dal gruppo di riferimento (anche lo stesso team di esperti di questo PDTA).

## **6- Mappe degli episodi**

Il PDTA di riferimento è stato rappresentato attraverso la cosiddetta mappa degli episodi che consente di mettere in evidenza quali sono le prestazioni da erogare, chi le eroga, con quali modalità, la loro sequenza, gli snodi decisionali, i punti di ingresso e di uscita. La mappa degli episodi rappresenta, dall'esordio della malattia fino al fine vita, la sequenza delle prestazioni che all'interno della rete aziendale ed extraaziendale il sistema regionale garantisce al cittadino. Vengono indicate le prestazioni che generano "valore" nella presa in carico e nella continuità delle cure.

La dimensione clinica del processo erogativo sanitario viene scomposta, per convenzione, in tre fasi (episodi clinici), ciascuna delle quali corrisponde ad un output intermedio di salute:

- episodio clinico di valutazione del paziente (diagnosi);
- episodio clinico di esecuzione della terapia;
- episodio clinico di svolgimento del follow-up.

L'episodio rappresenta quindi un insieme di azioni, fra loro logicamente legate e ordinate rispetto al fattore tempo, finalizzate a generare un risultato di salute intermedio. La mappa degli episodi è, di conseguenza, la rappresentazione complessiva dell'articolazione delle attività collegate a uno specifico problema di salute, che descrive sia le singole attività sia i risultati intermedi di salute prodotti o attesi. In questa prospettiva, mappare il processo assistenziale di riferimento ha consentito di raggiungere più obiettivi contemporaneamente: a) precisare il contenuto tecnico delle attività coinvolte; b) costruire la sequenza spaziale e temporale delle attività in quanto componenti del processo erogativo complessivo; c) fissare le routine organizzative da mettere in atto; d) definire quali risorse vengono impiegate; e) evidenziare le interdipendenze organizzative tra strutture di offerta; f) identificare la disciplina alla quale compete l'erogazione di specifiche prestazioni; g) fare riferimento ai diversi livelli di complessità della patologia e alle modalità con cui rappresentarli. I livelli di complessità suddividono i pazienti in sottogruppi accomunati da bisogni di salute omogenei. È stata quindi costruita una mappa per ciascun livello di disabilità:

- disabilità lieve (EDSS 0 – 3.5)
- disabilità media (EDSS 4 – 6.5)
- disabilità grave (EDSS 7 – 9.5)

La scala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) esprime la valutazione dell'invalidità globale del paziente; l'aumentare del valore nella scala EDSS indica un corrispondente aumento del deficit fisico cui corrisponde una modificazione del fabbisogno assistenziale.

### **6-1 Dimensioni considerate nella costruzione del PDTA**

Le principali dimensioni che sono state considerate nella costruzione del PDTA sono state le seguenti: a) sono stati tracciati i confini del PDTA definendo con quali attività inizia il percorso e con quali termina. L'inizio del PDTA è di particolare rilievo per descrivere le modalità di ingresso nel PDTA dei pazienti in modo da garantirne la corretta presa in carico; b) sono stati individuati i principali nodi decisionali in modo da chiarire le connessioni logiche tra le diverse attività; c) sono stati messi in evidenza in quale regime (per interni o per esterni) vengono erogate le prestazioni (appropriatezza organizzativa); d) è stato condiviso il livello di dettaglio da adottare nella rappresentazione del PDTA. Sono state incluse tutte quelle attività specifiche del processo erogativo o comunque rilevanti sul piano clinico, assistenziale o economico, evitando di comprendere osservazioni eccessivamente dettagliate che potrebbero far perdere la visione di insieme complessiva del percorso;

Alcuni temi specifici sono stati oggetto di approfondimento e riportati negli allegati, nello specifico:

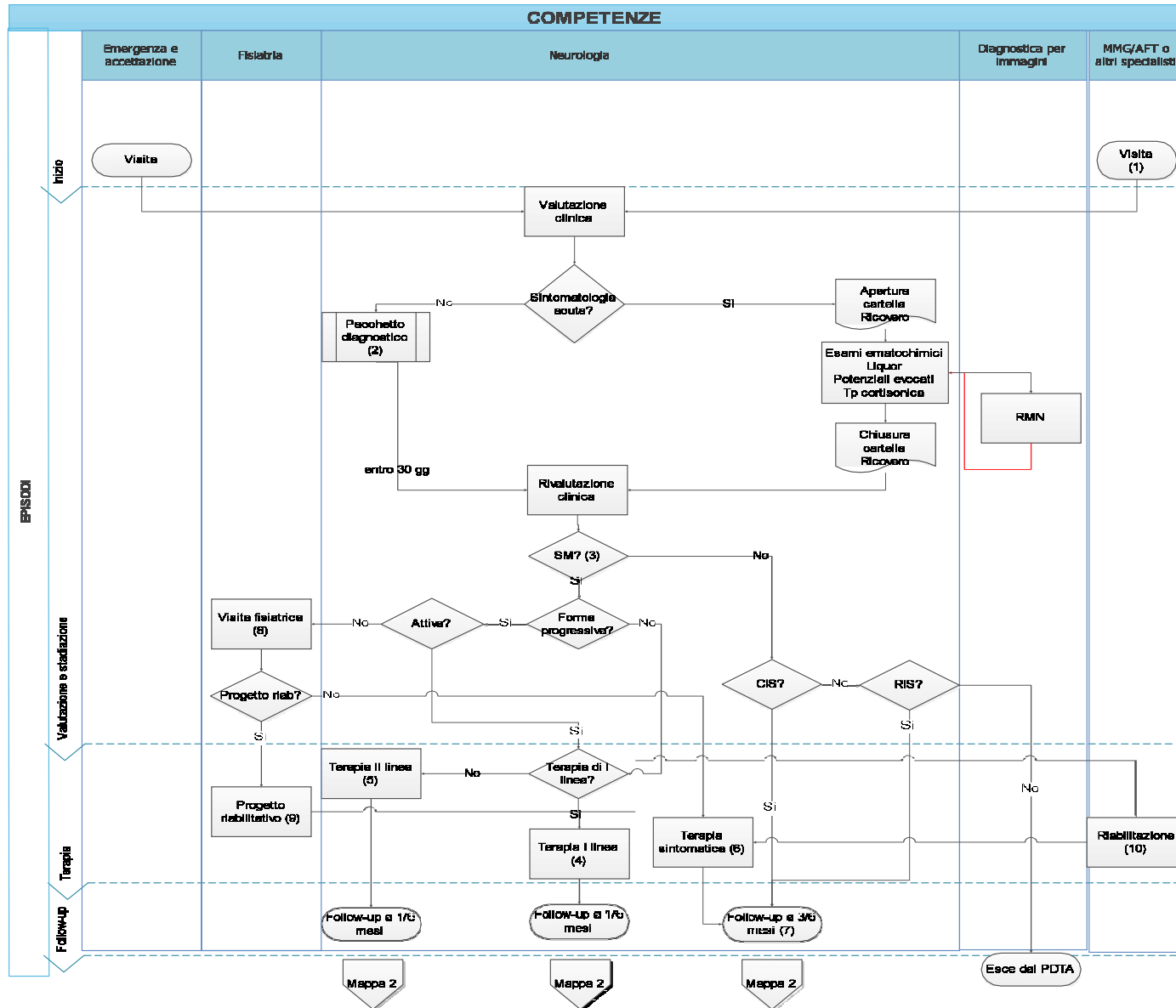
- ALLEGATO 1: PACCHETTO DIAGNOSTICO
- ALLEGATO 2: PACCHETTO DI PRESTAZIONI PER IL FOLLOW UP DELLA TERAPIA DISEASE MODIFYING (DM)
- ALLEGATO 3: GRAVIDANZA E SCLEROSI MULTIPLA
- ALLEGATO 4: PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON SM IN ETA' PEDIATRICA

A completamento del documento si segnalano altri temi per i quali si invita a fare riferimento a quanto prodotto da AISM. In particolare:

- ACCERTAMENTO MEDICO LEGALE: linee Guida AISM/INPS (INPS-AISM, 2012)
- VALUTAZIONE IDONEITÀ ALLA MANSIONE: linee guida AISM-SIMLII (AISM – SIMLII, 2013)

Con riferimento all'accertamento medico legale nella SM, la Regione raccomanda, anche in ottica di integrazione con i diversi processi di valutazione e presa in carico dei pazienti, l'utilizzo da parte delle commissioni medico legali delle indicazioni contenute nella Comunicazione Tecnico Scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti nella sclerosi multipla (nota 1 rif. bibliografico aggiornato a maggio 2018) e successivi aggiornamenti, elaborata da AISM e INPS di concerto e con il patrocinio delle Società Scientifiche SIN e SNO nonché promuove l'utilizzo della guida "Idoneità alla mansione e Sclerosi Multipla. Orientamenti per i medici del lavoro-competenti" elaborata da AISM di concerto e con il patrocinio della Società Scientifica SIML." ( 2 nota bibliografica) e successivi aggiornamenti.

# MAPPA DEGLI EPISODI: EDSS 0 – 3,5 (1/2)



## NOTE

- 1) *I pazienti arrivano alla prima visita generalmente su indicazione di un altro medico specialista oppure attraverso il medico di medicina generale (MMG).*
- 2) *Pacchetto diagnostico.*
- 3) *I criteri per la diagnosi SM devono fare riferimento alla più recente classificazione disponibile. In caso di conferma diagnostica si valuta la necessità di un supporto psicologico.*
- 4) *Interferone, Glatiramer acetato, Teriflunomide, Dimetil fumarato.*
- 5) *Natalizumab, Fingolimod, Mitoxantrone, Alemtuzumab, Cladribina, Ocrelizumab, Ciclofosfamide e AZT.*
- 6) *Vedasi allegato 2.*
- 7) *Il follow-up è di 3 o 6 mesi in base all'indice di attività di malattia. L'attività della malattia si valuta attraverso la visita medica e la RMN.*
- 8) *L'invio al fisiatra è accompagnato da una relazione neurologica in cui la condizione clinica e i bisogni sono dettagliatamente descritti.*
- 9) *Nel progetto riabilitativo devono essere indicati gli obiettivi e le prestazioni previste. Il progetto dovrà prevedere una valutazione periodica del raggiungimento degli obiettivi. Il tavolo avanza la proposta di precisare l'elenco delle prestazioni che possono essere inserite nei progetti riabilitativi e l'attivazione di un progetto dovrà essere tracciato attraverso un codice specifico che richiede l'aggiornamento sia del nomenclatore sia dei sistemi informativi.*
- 10) *Il MMG prescrive la riabilitazione (ex articolo 48) che può essere eseguita presso strutture private convenzionate.*



## NOTE

6) *Emocromo, glicemia, elettroliti, azotemia, funzionalità epatica, creatinina*

7) *Per i pazienti in terapia con farmaci disease modifying è possibile ipotizzare pacchetti di prestazioni specifici cui fare riferimento (vedi allegato 3)*

8) *In caso di insuccesso viene valutata la plasmaferesi*

9) *L'invio al fisiatra è accompagnato da una relazione neurologica in cui la condizione clinica e i bisogni sono dettagliatamente descritti*

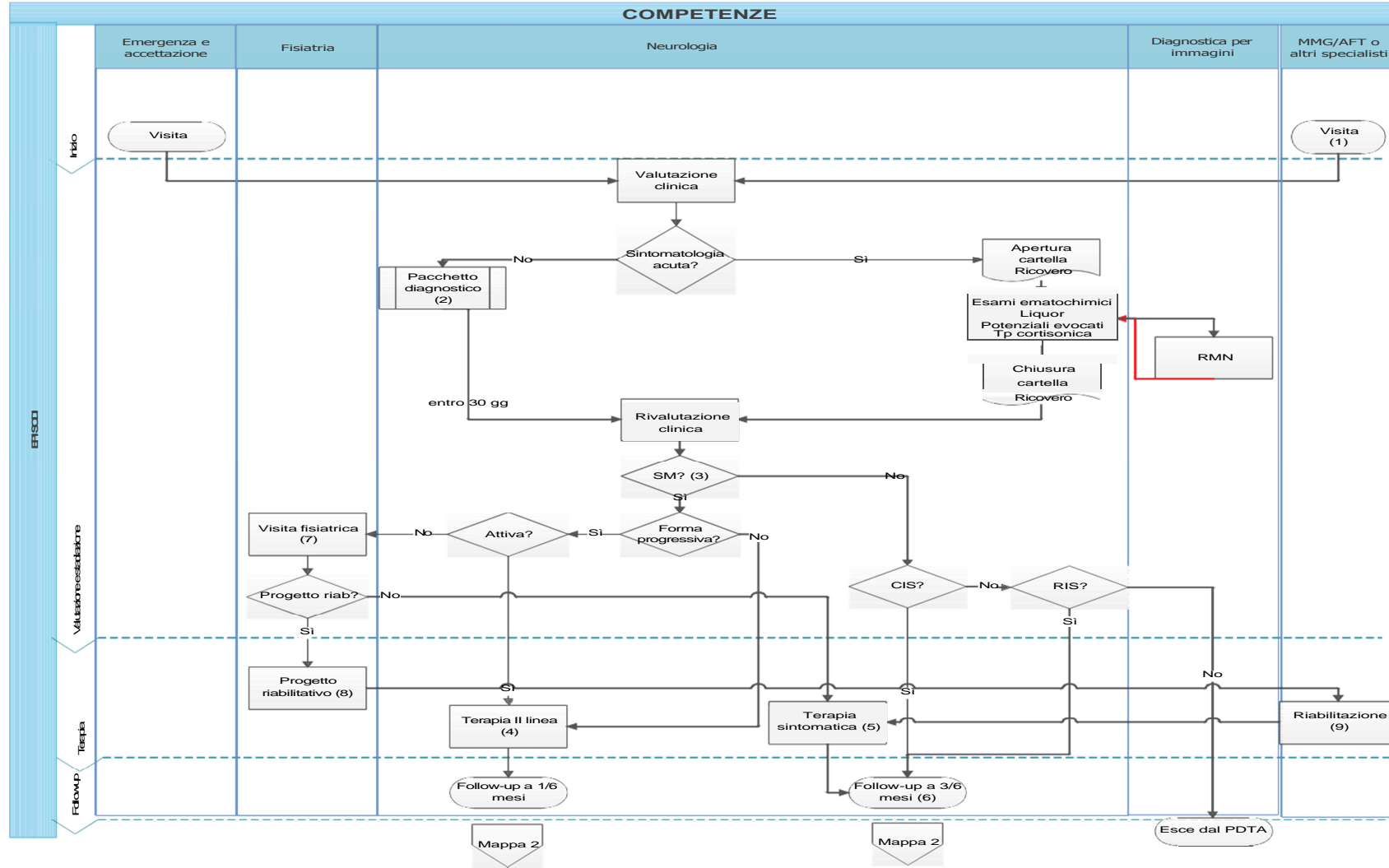
10) *Nel progetto riabilitativo devono essere indicati gli obiettivi e le prestazioni previste. Il progetto dovrà prevedere una valutazione periodica del raggiungimento degli obiettivi. Il tavolo avanza la proposta di precisare l'elenco delle prestazioni che possono essere inserite nei progetti riabilitativi e che l'attivazione di un progetto possa essere tracciata attraverso un codice specifico che richiede l'aggiornamento sia del nomenclatore sia dei sistemi informativi.*

11) *Il MMG prescrive la riabilitazione (ex articolo 26) che può essere eseguita presso strutture private convenzionate.*

**PAZIENTI CON EDSS 0-3,5: INDICATORI DI PERFORMANCE**

INDICATORE	Cosa misura	Valore di riferimento
$\frac{\% \text{ DI PZ CON ALMENO 2 VISITE NEUROLOGICHE IN UN ANNO}}{\text{TOT PZ}}$	La % attesa di pz con almeno 2 visite	100%
$\frac{\% \text{ DI PZ NON IN TERAPIA DM CON ALMENO 1 RMN IN UN ANNO}}{\text{TOT PZ}}$	La % attesa di pz non in tp DM con almeno 1 Rmn	100%
$\frac{\% \text{ DI PZ IN TERAPIA DM DI I LINEA CON ALMENO 1 RMN IN UN ANNO}}{\text{TOT PZ}}$	La % attesa di pz in tp DM di I linea con almeno 2 Rmn	100%
$\frac{\% \text{ DI PZ IN TERAPIA DM DI II LINEA CON ALMENO 2 RMN IN UN ANNO}}{\text{TOT PZ}}$	La % attesa di pz in tp DM di in linea con almeno 2 Rmn	100%
$\frac{\% \text{ DI PZ (RELAPSING REMITTING) CON ALMENO 1 VISITA FISIATRICHE IN UN ANNO}}{\text{TOT PZ}}$	La % attesa di pz con almeno 2 visite	100%
$\frac{\% \text{ DI PZ IN TERAPIA DM DI I LINEA CON ALMENO 1 EMOCROMO IN UN ANNO}}{\text{TOT PZ}}$	La % attesa di pz in tp di in linea con almeno 1 emocromo	100%
$\frac{\% \text{ DI PZ IN TERAPIA DM DI II LINEA CON ALMENO 2 EMOCROMO IN UN ANNO}}{\text{TOT PZ}}$	La % attesa di pz in tp di II linea con almeno 1 emocromo	100%

**MAPPA DEGLI EPISODI: EDSS 4-6,5 (1/2)**



## NOTE

- 1) *I pazienti arrivano alla prima visita generalmente su indicazione di un altro medico specialista oppure attraverso il medico di medicina generale (MMG).*
- 2) *Pacchetto diagnostico (vedi allegato 1)*
- 3) *I criteri per la diagnosi SM devono fare riferimento alla più recente classificazione disponibile. Si valuta la necessità di un supporto psicologico.*
- 4) *Natalizumab, Fingolimod, Mitoxantrone, Alemtuzumab, Ciclofosfamide e AZT*
- 5) *Vedi allegato 2*
- 6) *Il follow-up è di 3 o 6 mesi in base all'indice di attività di malattia. L'attività della malattia si valuta attraverso la visita medica e la RMN.*
- 7) *l'invio al fisiatra è accompagnato da una relazione neurologica in cui la condizione clinica e i bisogni sono dettagliatamente descritti*
- 8) *Nel progetto riabilitativo devono essere indicati gli obiettivi e le prestazioni previste. Il progetto dovrà prevedere una valutazione periodica del raggiungimento degli obiettivi. Il tavolo avanza la proposta di precisare l'elenco delle prestazioni che possono essere inserite nei progetti riabilitativi e che l'attivazione di un progetto possa essere tracciata attraverso un codice specifico che richiede l'aggiornamento sia del nomenclatore sia dei sistemi informativi.*
- 9) *Il MMG prescrive la riabilitazione (ex articolo 26) che può essere eseguita presso strutture private convenzionate.*



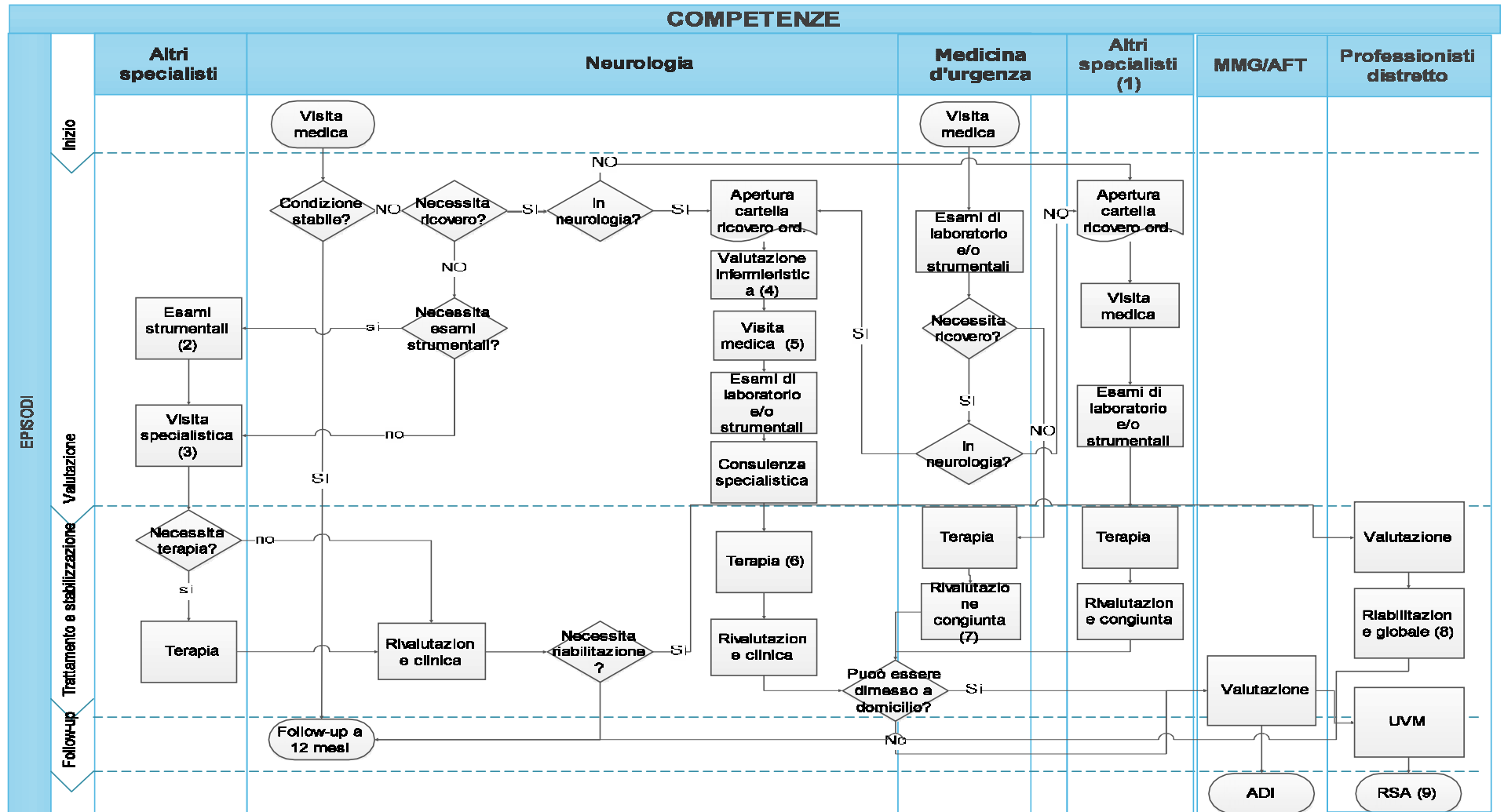
## NOTE

- 1) *Emocromo, glicemia, elettroliti, azotemia, funzionalità epatica, creatinina*
- 2) *Per i pazienti in terapia con farmaci disease modifying è possibile ipotizzare pacchetti di prestazioni specifici cui fare riferimento (vedi allegato 1)*
- 3) *In caso di insuccesso viene valutata la plasmaferesi*
- 4) *L'invio al fisiatra è accompagnato da una relazione neurologica in cui la condizione clinica e i bisogni sono dettagliatamente descritti*
- 5) *Nel progetto riabilitativo devono essere indicati gli obiettivi e le prestazioni previste. Il progetto dovrà prevedere una valutazione periodica del raggiungimento degli obiettivi. Il tavolo avanza la proposta di precisare l'elenco delle prestazioni che possono essere inserite nei progetti riabilitativi e che l'attivazione di un progetto possa essere tracciata attraverso un codice specifico che richiede l'aggiornamento sia del nomenclatore sia dei sistemi informativi.*
- 6) *Il MMG prescrive la riabilitazione (ex articolo 48) che può essere eseguita presso strutture private convenzionate.*

## PAZIENTI CON EDSS 4-6,5: INDICATORI DI PERFORMANCE

Indicatore	Cosa misura	Valore di riferimento
$\frac{\% \text{ di pz con almeno 2 visite neurologiche in un anno}}{\text{Tot pz}}$	La % attesa di pz con almeno 2 visite	100%
$\frac{\% \text{ di pz non in terapia DM con almeno 1 RMN in un anno}}{\text{Tot pz}}$	La % attesa di pz non in tp DM con almeno 1 RMN	100%
$\frac{\% \text{ di pz in terapia DM di I linea con almeno 1 RMN in un anno}}{\text{Tot pz}}$	La % attesa di pz in tp DM di I linea con almeno 2 RMN	100%
$\frac{\% \text{ di pz in terapia DM di II linea con almeno 2 RMN in un anno}}{\text{Tot pz}}$	La % attesa di pz in tp DM di I linea con almeno 2 RMN	100%
$\frac{\% \text{ di pz con almeno 1 visita fisiatrica in un anno}}{\text{Tot pz}}$	La % attesa di pz con almeno 2 visite	100%
$\frac{\% \text{ di pz con almeno 2 trattamenti riabilitativi in un anno}}{\text{Tot pz}}$	La % attesa di pz con almeno 2 trattamenti riabilitativi (ex art. 26)	100%
$\frac{\% \text{ di pz in terapia DM di I linea con almeno 1 emocromo in un anno}}{\text{Tot pz}}$	La % attesa di pz in tp di I linea con almeno 1 emocromo	100%
$\frac{\% \text{ di pz in terapia DM di II linea con almeno 2 emocromo in un anno}}{\text{Tot pz}}$	La % attesa di pz in tp di II linea con almeno 1 emocromo	100%

MAPPA DEGLI EPISODI: EDSS 7-9,5



**NOTE:**

1) *Le discipline più spesso coinvolte sono Medicina fisica e riabilitativa; Cardiologia; Urologia; Malattie dell'Apparato Respiratorio; Chirurgia Toracica; Medicina Interna; Chirurgia Generale; Otorinolaringoiatria; Anestesia e Rianimazione.*

2) *Gli esami strumentali più frequenti in questo caso sono: elettroencefalogramma, elettrocardiogramma, Rx torace, prove funzionali respiratorie, cistoscopia, valutazione urodinamica.*

3) *Il neurologo in base alle complicanze richiede un parere specialistico. Le aree più coinvolte sono: oculistica, urologia, ginecologia, endocrinologia, fisioterapia.*

4) *Le prime osservazioni sono svolte direttamente dall'infermiera che compie una prima valutazione delle condizioni del paziente*

5) *Alla valutazione infermieristica segue quella medica.*

6) *Il trattamento e la stabilizzazione hanno una durata variabile.*

7) *Il paziente viene rivalutato assieme al neurologo.*

8) *la riabilitazione globale (ex articolo 26) può essere svolta in strutture residenziali e semiresidenziali sia pubbliche che private convenzionate*

9) *Sono diverse le opzioni possibili:*

- *Strutture residenziali e semiresidenziali,*
- *Lungodegenza,*
- *Ricoveri riabilitativi*

## PAZIENTI CON EDSS 7-9,5: INDICATORI DI PERFORMANCE

Indicatore	Cosa misura	Valore di riferimento
$\frac{\% \text{ di pz con almeno 1 visita neurologica in un anno}}{\text{Tot pz}}$	La % attesa di pz con almeno 1 visita	100%
$\frac{\% \text{ di pz con almeno 1 visita fisiatrica in un anno}}{\text{Tot pz}}$	La % attesa di pz con almeno a visita	100%
$\frac{\% \text{ di pz con almeno 2 accesso ADI in un anno}}{\text{Tot pz}}$	La % attesa di pz con almeno 1 accesso ADI	DA STABILIRE
$\frac{\% \text{ di pz con almeno 1 dispositivo in un anno}}{\text{Tot pz}}$	La % attesa di pz con almeno 1 dispositivo	100%

### 7- Presa in carico della persona con SM

La complessità e varietà dei quadri clinici di SM e dei conseguenti bisogni assistenziali impone una presa in carico sempre più personalizzata della persona, differenziata sulla base dei bisogni individuali ed il livello di disabilità. Pertanto, al fine di garantire una corretta continuità assistenziale è necessario che siano soddisfatti i seguenti criteri:

- l'integrazione degli interventi, tali da non risultare frammentati e incongruenti fra loro, ma flussi di un processo unitario e condiviso di presa in carico fra i vari operatori coinvolti;
- il coordinamento fra soggetti, strutture e servizi, secondo la modalità di rete integrata e di presa in carico globale, multidisciplinare e multidimensionale della persona, sia a livello orizzontale (territorio) che verticale (ospedale - territorio).

#### 7.1 I soggetti

In questo quadro, i soggetti chiamati a concorrere alla costruzione e realizzazione di progetti personalizzati che tengano conto delle specificità di ciascuna persona con SM sono, oltre la stessa persona con SM di cui va assicurata l'effettiva centralità nella progettazione e attuazione del percorso integrato di cura:

- **Centro Clinico per la SM.** Rappresenta il referente specializzato nella diagnosi e cura della SM per tutti i livelli della disabilità. In esso si concentrano le conoscenze e le risorse professionali di riferimento per la Sclerosi Multipla: l'*équipe* di base è generalmente composta dal neurologo e da un infermiere specializzato. Il Centro Clinico SM, inteso come polo specialistico, è chiamato a svolgere la funzione di integrazione con gli altri attori della presa in carico sul territorio;
- **Azienda Tutela della Salute - ATS Sardegna.** Rappresenta l'ente deputato ad un approccio globale ai bisogni sanitari e sociosanitari della persona anche a livello territoriale con lo sviluppo del processo di integrazione fra ambito sociale ed ambito sanitario. L'ATS Sardegna nel modello di Riforma Sanitaria, di cui alla L.R. 17/2016, è deputata all'erogazione dei servizi territoriali, mentre alle strutture ospedaliere è affidato il compito di diagnosi e gestione dell'acuzie. L'ATS, attraverso l'Atto Aziendale (art. 5), ha anche delineato i principi ed i valori attraverso i quali intende gestire la propria azione in ambito sociosanitario, fondati innanzitutto sulla centralità della persona, la collaborazione con il sistema degli Enti Locali per l'attuazione dell'integrazione

sociosanitaria, la promozione e sostegno alla partecipazione da parte dei soggetti singoli ed associati per lo sviluppo di “welfare comunitario”. Inoltre, l’ATS nella sua programmazione ed azione operativa persegue la continuità dei percorsi di cura, nell’ottica innanzitutto di una presa in carico globale della persona, favorendo l’integrazione dei percorsi di cura e di assistenza in tutte le varie fasi del decorso della malattia, in particolare di quelle croniche (art. 6). Attraverso deliberazione n. 883 del 5 luglio 2018 l’ATS ha delineato le proprie “Linee di indirizzo aziendale per la programmazione sociosanitaria e il governo di processi di integrazione sociosanitaria”. Il distretto Sociosanitario rappresenta il primo livello nel quale si realizza concretamente l’integrazione fra l’assistenza sanitaria e gli interventi di natura sociale, sulla base delle indicazioni dell’Area Sociosanitaria di riferimento, che rappresenta l’articolazione organizzativa sovraordinata.

- **Rete riabilitativa.** Assicura attraverso un team interdisciplinare ed il collegamento con il Centro Clinico, il territorio, le strutture residenziali, la risposta riabilitativa attraverso progetti riabilitativi individuali.
- **Comuni e Piani Unitari dei Servizi alla Persona (PLUS).** I comuni rappresentano sul territorio l’ente deputato all’erogazione dei servizi sociali, di verifica e di proposizione di bisogni. Mediante i PLUS il Distretto Sociosanitario collabora con l’Ente locale al fine di assicurare sistematica applicazione alla LR n. 23/2005 “Sistema integrato dei servizi alla persona”.
- **Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta (MMG/PLS).** Parte integrante del sistema sanitario, rappresentano la principale forma di assistenza extra ospedaliera. Essi hanno funzione di filtro nel determinare l’accesso alle cure specialistiche erogate dalle strutture del SSN. Il MMG e il PLS sono indicati nello Schema di Piano Sanitario Nazionale come “coordinatori” del percorso di continuità delle cure ospedale-territorio, ma in realtà, ad oggi, risultano essere una figura non ancora adeguatamente coinvolta nel trattamento e nel monitoraggio della SM. Svolgono un ruolo primario nell’avviare il processo di accertamento medico legale;
- **Strutture residenziali:** nei casi in cui non possa essere garantita la permanenza a domicilio in condizioni adeguate, vengono attivate soluzioni residenziali nel rispetto dei principi della Convenzione ONU per i diritti delle persone con disabilità (L. 18/2009);
- **Familiari e care givers:** nel percorso di presa in carico della persona con SM la famiglia svolge sempre un ruolo cruciale in tutte le fasi di malattia, assumendo la funzione di *care giver*, anche quando la malattia determina un grado di disabilità lieve e la persona è autosufficiente. La famiglia insieme alla persona deve essere supportata e guidata nella gestione della malattia in ogni sua fase, facilitando l’accesso ai percorsi sociosanitari e non deve essere intesa come elemento sostitutivo del sistema pubblico di assistenza sociosanitaria. In tal senso, devono essere attivati i percorsi di formazione dedicati, nei quali le associazioni dei malati svolgono un ruolo strategico, nonché le strategie di sostegno psicologico per prevenire lo stress psicofisico.
- **Terzo settore e Associazione di pazienti.** Il terzo settore, privato e pubblico concorre in modo complementare alla gestione dei servizi e degli interventi sociosanitari territoriali. Nell’ Atto Aziendale ATS si favoriscono e sviluppano – attraverso la definizione di specifici protocolli - le relazioni con le formazioni che afferiscono al terzo settore (Attori del sistema sanitario-assistenziale, Attori del sistema sociale, Attori del sistema educativo, Organismi di volontariato e cooperazione, Associazioni di promozione sociale, Autorità civili, militari e religiose). In questo contesto viene riconosciuto e valorizzato il ruolo delle Associazioni per la SM per le funzioni di rappresentanza, *advocacy*, sostegno, affiancamento alla partecipazione dell’individuo a processi che lo coinvolgono e contribuzione all’elaborazione di linee guida per la gestione della malattia e relativo monitoraggio e valutazione, anche promuovendo percorsi come i PDTA che assicurino livelli essenziali di assistenza riferiti alla specificità della SM.

## **7.2 Il processo**

Al momento attuale, tuttavia, l'insieme di questi soggetti opera prevalentemente in condizioni di limitata integrazione, con una serie di interazioni che non risultano governate da processi definiti e uniformi in tutto il territorio regionale. In particolare, i principali elementi di criticità del sistema sono rappresentati dall'assenza di percorsi assistenziali di gestione integrata della malattia, nei quali sia strategico il ruolo del MMG, e la scarsa integrazione sociosanitaria. Pertanto, in linea con gli obiettivi del processo di riforma del SSR, avviato con la legge n. 23 del 17 novembre 2014, che prevede, oltre alla riorganizzazione della rete dell'emergenza-urgenza e la razionalizzazione della rete ospedaliera, anche la riorganizzazione della rete territoriale di assistenza e della medicina del territorio, è necessario ridisegnare il modello organizzativo regionale di assistenza alla persona con SM, definendo anche il ruolo strategico che la rete territoriale deve offrire nel modello organizzativo. Nel caso di EDSS inferiore a 6.5 la persona con SM è seguita dai centri specialistici integrati in una équipe multidisciplinare di presa in carico attraverso il coinvolgimento degli specialisti che vengono identificati sulla base dei bisogni del paziente. Nel caso di EDSS superiore a 6.5 oppure inferiori ma caratterizzati da comorbidità o da un numero elevato di accessi ospedalieri, i centri specialistici sono tenuti a pianificare gli interventi assistenziali secondo logiche di presa in carico che prevedano la piena integrazione tra l'ospedale e il territorio, così come descritto nel paragrafo successivo.

## **7.3 Il nucleo di presa in carico EDSS > 6.5**

La presa in carico della persona con SM che esprime bisogni complessi, deve necessariamente prevedere un punto di riferimento certo a livello territoriale, in prossimità del suo ambiente di vita, individuato nella figura del proprio MMG, che è il responsabile clinico della salute della persona e può garantire coerenza nel processo di cura, individuando volta per volta, nelle varie fasi di malattia, il *setting* di cura più appropriato. D'altra parte, il territorio rappresenta in ultima istanza il "domicilio" della persona, il luogo privilegiato di cura e assistenza nel quale meglio si può attuare la personalizzazione degli interventi, in relazione alle caratteristiche cliniche della malattia, alla progressione della disabilità, all'evenienza di complicanze, al particolare contesto familiare, sociale e ambientale nel quale la persona vive.

Pertanto il distretto sociosanitario, nel quale realmente avviene l'integrazione fra assistenza sanitaria e sociale, rappresenta lo snodo cruciale nel sistema di coordinamento dell'intero percorso di cura sin dalla diagnosi, (Linee di indirizzo per la riqualificazione delle cure primarie, contenute nella Delib. G R n. 60/2 del 02.12.2015). L'attivazione di un innovativo modello organizzativo di team multidisciplinare, denominato "Nucleo di presa in carico" consente di costituire la cabina di regia dell'intera rete integrata sanitaria, sociosanitaria e sociale. Il Centro Clinico SM più prossimo alla residenza della persona, ovvero il Centro Clinico SM di riferimento dell'assistito, continua a mantenere e rafforzare il suo ruolo strategico di regia, referente specializzato nella diagnosi e cura della SM e nella conoscenza dei suoi bisogni assistenziali, nel quale si concentrano le conoscenze e le risorse professionali di riferimento per la SM. Tuttavia, solo attraverso un processo di integrazione delle competenze e attività del Centro Clinico SM e del Distretto Sociosanitario, mediato dal Nucleo di presa in carico integrato, può essere correttamente governato l'intero percorso che dalla diagnosi passa poi alla cura e assistenza della persona con SM.

Il Nucleo di presa in carico integrato è composto da un'équipe multidisciplinare in grado di identificare, valutare e quindi prendere in carico i bisogni che la persona esprime, al fine di definire e pianificare un progetto di cura condiviso con la persona stessa, che coinvolga anche le reti di supporto. Il progetto di cura personalizzato rappresenta un patto con e per la persona e comporta la definizione di problemi, l'individuazione di soluzioni alternative, prese di decisioni secondo criteri di valutazione che devono sempre tenere in conto il principio di autodeterminazione della persona.

L'équipe del Nucleo di presa in carico è integrata in quanto costituita sia da professionisti del Centro Clinico SM, il neurologo e l'infermiere, sia del Distretto: MMG, neurologo, psicologo, fisiatra

territoriale, infermiere e assistente sociale distrettuali. Il MMG è chiamato a svolgere una funzione di coordinamento organizzativo del percorso territoriale delle cure di prossimità e si interfaccia con l'infermiere del distretto. L'infermiere distrettuale e del Centro Clinico SM, di concerto, svolgono un ruolo strategico all'interno dell'équipe, facilitatori nel governo dell'intero processo di presa in carico multidisciplinare e multidimensionale della persona e della sua famiglia, coordinando le varie professionalità e risorse, al fine di garantire alla persona un'assistenza personalizzata e continuativa, promuovendo anche l'educazione al corretto uso delle risorse e dei servizi disponibili, oltre che quella terapeutica. Nel modello qui proposto la figura di *case manager* viene individuata nell'infermiere del Distretto Sociosanitario, e svolge la funzione di facilitatore nel governo dell'intero processo di cura.

Per ciascuna persona, l'équipe integrata provvede a stilare un progetto assistenziale individualizzato e successivamente attiva tutti i percorsi assistenziali integrati necessari, che sono differenti e specifici per ogni singolo individuo (psicologico, riabilitativo, terapeutico, medico-legale, sociale, lavorativo, cure domiciliari integrate, residenziale, etc..). La persona con SM partecipa attivamente al percorso di presa in carico individualizzato, monitorandone il relativo processo e fungendo da "connettore di dati" attinenti ai singoli percorsi attivati. Nel corso del tempo, l'équipe integrata e la persona con SM provvedono a rimodulare il progetto di cura e le strategie di attuazione dello stesso sulla base dei mutati bisogni della persona.

Inoltre, in questo modello organizzativo le Associazione dei malati svolgono un ruolo fondamentale attraverso il lavoro sinergico con il Nucleo di presa in carico integrato, affiancando e sostenendo le persone con SM nei percorsi di promozione dell'autonomia individuale, e svolgendo una funzione di valutazione del percorso, contribuendo all'elaborazione dello stesso con l'obiettivo di apportare un miglioramento all'intero sistema, di attivare reti informali di assistenza ed esperienze di consulenze tra pari / gruppi di Mutuo Aiuto.

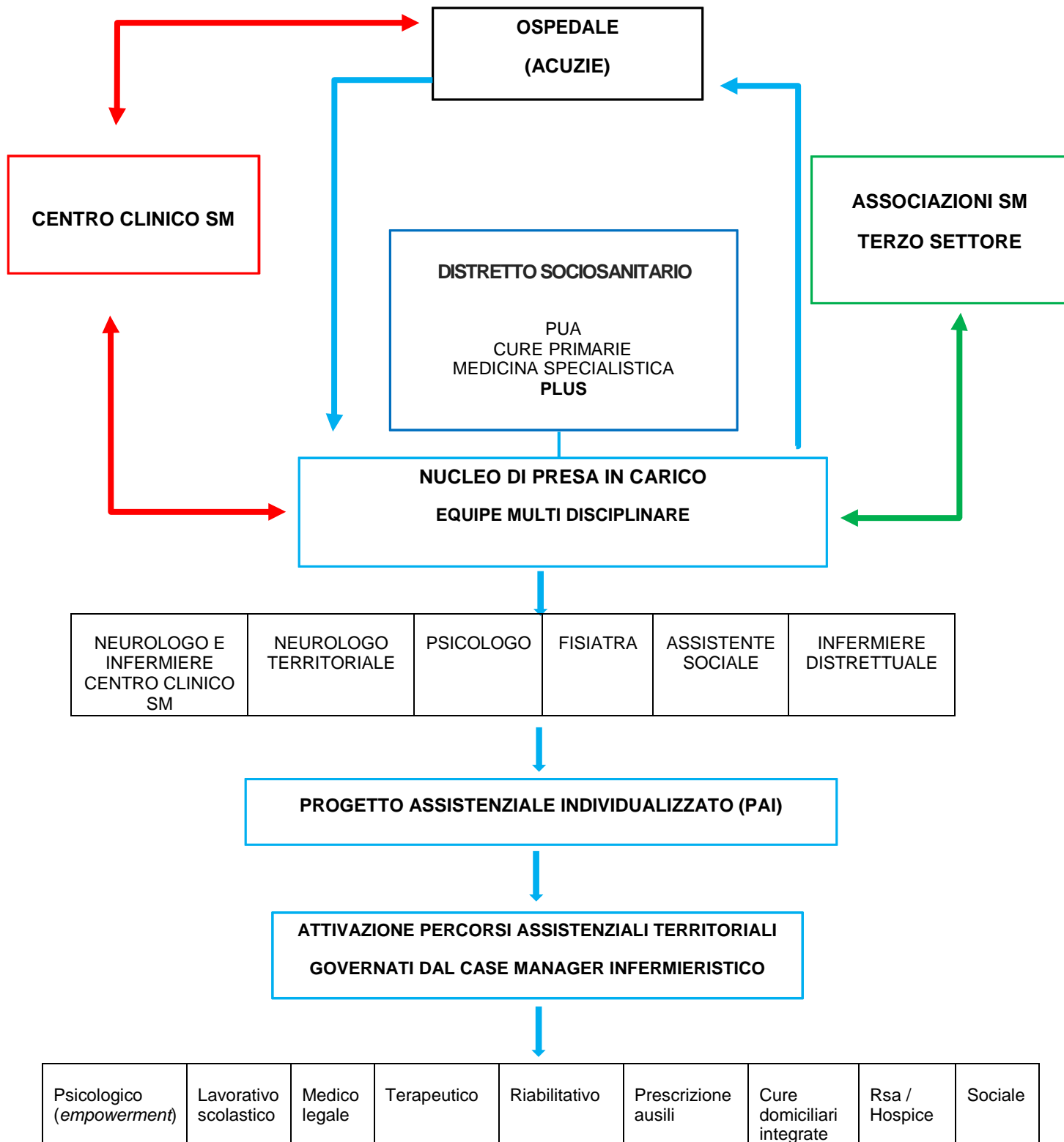
La presenza di un nucleo integrato di presa in carico consente all'intero sistema di:

- recepire correttamente e tempestivamente i bisogni e il loro mutare nel tempo;
- attivare una valutazione multidisciplinare e multidimensionale degli stessi, non solo sul piano sanitario ma anche in quello socioassistenziale;
- redigere un progetto unitario di presa in carico, condiviso e personalizzato, tarato sui bisogni specifici, articolato per fasi di vita, intensità di cura/assistenza e integrato con i vari percorsi attivati;
- attivare i percorsi e gli interventi sociosanitari necessari.

Quando si manifesta una condizione di emergenza, come per tutte le altre persone, la persona con SM viene presa in carico presso il Pronto Soccorso. Durante la fase di ospedalizzazione il nucleo di presa in carico, attraverso la figura del *case manager* infermieristico, provvede a facilitare il flusso di informazioni fra i vari attori della rete integrata (MMG, specialisti Centro clinico, specialisti e altre figure professionali distrettuali...etc), al fine di garantire una corretta presa in carico. Infine, il nucleo di presa in carico partecipa alla pianificazione della dimissione dall'ospedale, predisponendo tutte le azioni necessarie per un rientro al proprio domicilio o qualora ciò non fosse possibile in altre strutture territoriali. Devono essere attivati sistemi per favorire la comunicazione fra tutti gli attori della rete integrata, per esempio attraverso il fascicolo sanitario, a disposizione della persona con SM, con indicazione dei riferimenti di tutti gli specialisti coinvolti nella presa in carico.

Pertanto, affinché il processo di presa in carico si attivi correttamente la persona deve essere orientata da parte del MMG e del Centro Clinico SM, o anche da un altro attore del nucleo di presa in carico verso il Punto Unico di Accesso (PUA) del Distretto Sociosanitario, nel quale le richieste ed i bisogni della persona vengono primariamente filtrate da parte di operatori che possiedono le competenze necessarie per definire la prognosi ed i bisogni relativi.

La centralità della persona deve considerarsi quale principio trasversale ad ogni fase ed azione del percorso di presa in carico. In tal senso le associazioni, quali enti che svolgono attività volte ad abilitare e sviluppare l'empowerment della persona con SM, promuovono la formazione e l'informazione delle persone, ma anche degli operatori coinvolti nel processo di cura. Il nuovo modello di processo di presa in carico integrata viene schematizzato come segue:



Modello di processo di presa in carico integrata

## 7.4 Gli strumenti

Affinché vi sia una corretta e costante interazione tra i vari operatori e servizi nonché tra le differenti fasi del percorso, non si può prescindere dall'istituzione o dall'implementazione di un sistema informativo e di monitoraggio. Tra i principali strumenti atti a tal fine possiamo menzionare:

- la presenza di strumenti informativi che permettano un continuo ed aggiornato scambio di dati tra i vari soggetti della rete e a supporto dell'integrazione sociosanitaria, come ad esempio il fascicolo sanitario elettronico, etc.;
- l'istituzione di registri epidemiologici capaci di fornire dati certi sulla popolazione di riferimento al fine di destinare risorse alla costruzione di percorsi *ad hoc*;
- l'utilizzo di strumenti valutativi del processo di Presa in Carico uniformi e standardizzati e che tengano conto sia degli aspetti sanitari che di quelli sociali;
- l'adozione – da parte degli enti erogatori di servizi – di documenti che definiscono i criteri per l'accesso agli stessi, le modalità del loro funzionamento, le condizioni per consentire di valutarli, nonché le procedure per assicurare la tutela degli utenti. Un esempio sono le Carte dei Servizi che rappresentano sia lo strumento che contribuisce a dare concretezza al principio della centralità del cittadino, sia la forma di un nuovo patto dinamico – in quanto spazio di miglioramento continuo – tra l'utente e l'erogatore.
- l'istituzione o implementazione di un sistema di monitoraggio della qualità: partecipazione e *customer satisfaction* attraverso indicatori in grado di fornire delle indicazioni in merito all'effettività/impatto del percorso attivato e l'utilizzo strutturato dell'audit.
- il ricorso costante all'attivazione di strumenti di partecipazione alla *Clinical Governance*;
- implementazione di strumenti di indagine e ricerca sociale.

Rispetto agli strumenti che vanno a definire il sistema di monitoraggio ed il flusso informativo del percorso di presa in carico della persona con SM si ritiene altresì necessaria la stesura di protocolli operativi volti a definire:

- i destinatari degli interventi;
- i criteri omogenei della presa in carico condivisi con le rappresentanze delle persone con SM;
- le rispettive competenze e carichi assistenziali di ciascun servizio rispetto alla situazione di presa in carico;
- le modalità operative d'interazione fra i servizi competenti alla presa in carico di quel determinato soggetto.

La definizione dei protocolli è tuttavia possibile solo se contestualizzati e realizzati all'interno dei singoli sistemi organizzativi e con l'avvio di percorsi di riferimento che tengano ferme le logiche ed i principi definiti nel presente documento.

L'attivazione strutturata di questi strumenti si pone quindi come condizione per il buon funzionamento dell'intera macchina e dunque del PDTA in quanto essi permettono un continuo e proficuo scambio di informazioni che alimentano il bagaglio conoscitivo della cabina di regia in relazione alla singola persona e che permette – di conseguenza – un aggiornamento sistematico e periodico del progetto individuale.

Nella persona con SM è promosso l'*empowerment*, inteso come abilità a “far fronte” alla nuova dimensione imposta dalla malattia cronica e sviluppo delle capacità di autogestione (self care).

## **8- Applicazione, monitoraggio, valutazione del percorso.**

La Regione Sardegna si impegna a garantire una adeguata diffusione del PDTA presso le strutture e gli operatori e a predisporre e sostenere adeguati programmi di informazione e formazione degli operatori.

La Regione affida il mandato alle Direzioni delle strutture preposte per l'assunzione dei conseguenti atti di programmazione e organizzazione e provvede a monitorarne il livello di attuazione e a valutare i risultati a partire dagli indicatori definiti.

In tale processo viene assicurata adeguata partecipazione delle Associazioni di rappresentanza delle persone con SM.

Il Modello di *Governance* della rete regionale per la SM, emerso dal lavoro del Tavolo Tecnico si basa pertanto su un forte coordinamento regionale e una elevata partecipazione professionale:

- la Regione identifica la *governance* della rete con atto formale declinando gli obiettivi e i soggetti che vi partecipano;
- l'attuale «tavolo tecnico regionale», composto dai referenti delle aree territoriali in cui è suddivisa la rete, dall'associazione pazienti e da referenti della regione rappresenta il comitato tecnico a cui spettano le scelte di *clinical governance* della rete e la definizione delle competenze dei singoli centri sulla base dei requisiti previsti nella Delib. G.R. n. 34/10 DEL 3.07.2018 - Linee di indirizzo per la definizione delle Reti integrate di cure;
- vengono identificati secondo le logiche del *Population Health Management* specifici territori di riferimento rispetto ai quali deve essere identificato un sistema di informazioni per il monitoraggio del PDTA;
- ciascuna delle aree territoriali di riferimento offre alle persone con SM, residenti al loro interno, omogeneità degli approcci favorendo l'accessibilità ai servizi;
- ogni area territoriale ha un gruppo di coordinamento che verificherà periodicamente gli obiettivi e gli indicatori di funzionamento;
- ogni tre anni il tavolo realizza il piano regionale per la SM con l'identificazione delle traiettorie di cambiamento che il sistema regionale, d'intesa con i professionisti, intende perseguire.

## **9. Registro regionale Sclerosi Multipla**

La Regione Sardegna con Legge Regionale 7 novembre 2012 n.21, art. 1 lettera d) ha già normato la costituzione del registro regionale per la sclerosi multipla con compiti di sanità pubblica. La Regione deve, pertanto, prevedere uno specifico regolamento regionale per l'attivazione del registro di malattia nel quale vengano definite, in conformità alla normativa vigente, le tipologie di dati, le operazioni eseguibili, le finalità specifiche, i soggetti coinvolti, anche con riferimento alle forme e modalità di collegamento con il progetto di ricerca "Registro italiano sclerosi multipla" promosso dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla

**ALLEGATO 1****- Pacchetto diagnostico sm**

<b>CODICE</b>	<b>PRESTAZIONI DIAGNOSTICHE</b>
89.13	VISITA NEUROLOGICA
95.02	ESAME COMPLESSIVO DELL'OCCHIO (IN CASO DI SOSPETTO DI NEURITE OTTICA ATIPICA)
95.05	STD CAMPO VISIVO (IN CASO DI SOSPETTO DI NEURITE OTTICA ATIPICA)
88.91.2	RM DI ENCEFALO E TRONCO ENCEFALICO, GIUNZIONE CRANIO SPINALE E RELATIVO DISTRETTO VASCOLARE SENZA E CON MDC
88.93.2	RM DEL RACHIDE CERVICALE SENZA E CON MDC. Non associabile a 88.93.6
88.93.2	RM DEL RACHIDE DORSALE SENZA E CON MDC. Non associabile a 88.93.6
95.23	POTENZIALI EVOCATI VISIVI
	POTENZIALI EVOCATI DEL TRONCO
	POTENZIALI EVOCATI SOMATOSENSORIALI
	POTENZIALI EVOCATI MOTORI
0331	RACHICENTESI E RICERCA DELLE BANDE OLIGOCLONALI
<b>CODICE</b>	<b>PRESTAZIONI DI LABORATORIO</b>
90.62.2	EMOCROMO: HB, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
90.38.4	PROTEINE (ELETTROFORESI DELLE) [S]
90.82.5	VELOCITA' DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMAZIE (VES)
90.27.1	GLUCOSIO [S/P/U/DU/LA]
90.16.3	CREATININA [S/U/DU/LA]
90.09.2	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT) [S]
90.04.5	ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT) [S/U]
90.10.5	BILIRUBINA TOTALE E FRAZIONATA
90.23.5	FOSFATASI ALCALINA
90.25.5	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (GAMMA GT) [S/U]
90.44.3	URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
90.46.5	ANTICOAGULANTE LUPUS-LIKE (LAC)
90.60.2	COMPLEMENTO: C1Q, C3, C3 ATT., C4 (CIASCUNO)
90.42.1	TIREOTROPINA (TSH)
90.72.3	PROTEINA C REATTIVA (QUANTITATIVA)
90.13.5	COBALAMINA (VIT. B12) [S]
90.72.4	PROTEINA S LIBERA [P]

90.57.5	ANTITROMBINA III FUNZIONALE
90.52.4	ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)
90.48.2	ANTICORPI ANTI CITOPLASMA DEI NEUTROFILI (ANCA)
90.47.5	ANTICORPI ANTI CARDIOLIPINA (IGG, IGA, IGM)
90.47.3	ANTICORPI ANTI ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI (ENA)
	ANTICORPI ANTI NMO
91.49.2	PRELIEVO VENOSO
	ESAME CITOCHIMICO LIQUOR
90.38.5	PROTEINE
90.05.1	ALBUMINA
90.69.4	IgG
90.67.1	ISOELLETTROFOCUSING
91.39.1	CONTA LEUCOCITI PT , PTT, Fibrinogeno
90.64.2	FATTORE REUMATOIDE
90.72.2	PROTEINA C ANTICOAGULANTE FUNZIONALE [P]
90.49.6	ANTICORPI ANTI FOSFOLIPIDI (IgG, IgM) per ciascuna determinazione
90.34.6	OMOCISTEINA
90.48.3	ANTICORPI ANTI DNA NATIVO
90.49.5	ANTICORPI ANTI GLIADINA (IGG, IGA)
90.47.5	ANTICORPI ANTI CARDIOLIPINA (IGG, IGA, IGM)
90.49.A	ANTICORPI ANTITRANSGLUTAMINASI

Ulteriori esami verranno richiesti sulla base degli ultimi criteri diagnostici.

Nelle persone il cui quadro clinico viene classificato come CIS (sindrome clinicamente isolata) occorre assicurare un monitoraggio costante nel tempo affinché si possano cogliere evoluzioni cliniche e del quadro neuro radiologico.

## ALLEGATO 2

### ***Pacchetto di prestazioni per il follow up della terapia dm***

È possibile individuare un pacchetto di prestazioni specifico per ciascuna terapia *disease modifying*, di seguito il dettaglio.

#### INTERFERONE

- 89.01 VISITA OGNI 3 MESI (DOPO IL PRIMO ANNO OGNI 6 MESI).
- 88.93 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELL'ENCEFALO E DEI SEGMENTI MIDOLLARI CLINICAMENTE INDICATI, SENZA E CON CONTRASTO OGNI 12 MESI.
- ESAMI DI LABORATORIO (DOPO IL PRIMO ANNO OGNI 6 MESI): 90.62.2 EMOCROMO, 90.16.3 CREATININA, 90.09.2 GOT, 90.04.5 GPT, 90.25.5 GAMMAGT, 90.44.3 ESAME DELLE URINE, 90.82.5 VES, 90.42.1 TSH. 90.51.4 AB ANTI TPO (SOLO COME BASELINE).

#### GLATIRAMER ACETATO (BASELINE).

- 89.01 VISITA.
- 88.93.RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELL'ENCEFALO E DEI SEGMENTI MIDOLLARI CLINICAMENTE INDICATI, SENZA E CON CONTRASTO (SE NON ESEGUITA NEI 3 MESI ANTECEDENTI).
- 87.44.1 RX TORACE.
- 89.52 ECG.
- ESAMI DI LABORATORIO: 90.62.2 EMOCROMO, 90.16.3 CREATININA, 90.09.2 GOT, 90.04.5 GPT, 90.25.5 GAMMAGT, 90.44.3 ESAME DELLE URINE, 90.82.5 VES.

#### GLATIRAMER ACETATO (FOLLOW UP).

- 89.01 VISITA OGNI 3 MESI.
- 88.93 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELL'ENCEFALO E DEI SEGMENTI MIDOLLARI CLINICAMENTE INDICATI, SENZA E CON CONTRASTO OGNI 12 MESI.
- ESAMI DI LABORATORIO: 90.62.2 EMOCROMO, 90.16.3 CREATININA, 90.09.2 GOT, 90.04.5 GPT, 90.25.5 GAMMAGT, 90.44.3 ESAME DELLE URINE, 90.82.5 VES.

#### NATALIZUMAB

- 89.01 VISITA OGNI MESE.
- 88.93.RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELL'ENCEFALO E DEI SEGMENTI MIDOLLARI CLINICAMENTE INDICATI, SENZA E CON CONTRASTO OGNI 6 MESI (OGNI ANNO) (SE JC TEST -); OGNI 4 MESI (3/ANNO) (SE JC TEST +).
- ESAMI DI LABORATORIO: 90.62.2 EMOCROMO, 90.16.3 CREATININA, 90.09.2 GOT, 90.04.5 GPT, 90.25.5 GAMMAGT, 90.44.3 ESAME DELLE URINE, 90.82.5 VES, 90.72.3 PCR, SOTTOPOPOLAZIONE LINFOCITARIA (OGNI 6 MESI) (BASELE), 90.27.3 GONADOTROPINA CORIONICA (PROVA IMMUNOLOGICA DI GRAVIDANZA (OGNI MESE)).

### FINGOLIMOD (BASELINE)

- 89.01 VISITA, VISITA CARDIOLOGICA.
- 95.02 VISITA OCULISTICA + OCT
- 88.93 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELL'ENCEFALO E DEI SEGMENTI MIDOLLARI CLINICAMENTE INDICATI, SENZA E CON CONTRASTO (SE NON ESEGUITA NEI 3 MESI ANTECEDENTI).
- 89.52 ECG.
- VISITA DERMATOLOGICA.
- ESAMI DI LABORATORIO: 90.62.2 EMOCROMO, 90.16.3 CREATININA, 90.09.2 GOT, 90.04.5 GPT, 90.25.5 GAMMAGT, 90.44.3 ESAME DELLE URINE, 90.82.5 VES, 90.72.3 PCR, 90.27.3 GONADOTROPINA CORIONICA (PROVA IMMUNOLOGICA DI GRAVIDANZA [U], AB VS HERPES ZOSTER, SOTTOPOPOLAZIONE LINFOCITARIA (OGNI 6 MESI) (BASELE).

### FINGOLIMOD (FOLLOW UP)

- 89.01 VISITA OGNI 3 MESI.
- 95.02 VISITA OCULISTICA (SOLO AL III MESE) +OCT.
- 88.93 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELL'ENCEFALO E DEI SEGMENTI MIDOLLARI CLINICAMENTE INDICATI, SENZA E CON CONTRASTO (OGNI 6 MESI) (OGNI ANNO SE NON CI SONO CRITICITÀ).
- 89.52 ECG.
- ESAMI DI LABORATORIO: 90.62.2 EMOCROMO, 90.16.3 CREATININA, 90.09.2 GOT, 90.04.5 GPT, 90.25.5 GAMMAGT, 90.44.3 ESAME DELLE URINE, 90.82.5 VES, SOTTOPOPOLAZIONE LINFOCITARIA (OGNI 6 MESI) (BASELE).

## **ALLEGATO . 3**

### **Gravidanza e Sclerosi Multipla**

La SM è predominante nel sesso femminile, con un rapporto F:M di circa 3:1, soprattutto nelle donne in età riproduttiva (Alvaro A, Hernàn MA. *Neurology* 2008, 71:129-135). Per tale motivo la gravidanza costituisce una preoccupazione importante nelle giovani con SM. Un'inchiesta su circa 6.000 donne con SM rivela che circa il 79% evita di pianificare la gravidanza dopo la diagnosi, nel 34.5% dei casi per cause correlate con la malattia, in particolare per la possibile interferenza della malattia con l'allevamento del bambino, con il carico sul partner o la paura di trasmettere la malattia al figlio (Alwan, Yee et al. 2013). Al contrario che in passato, la SM è attualmente considerata una malattia che non confligge con il desiderio di genitorialità e con la gravidanza. È dovere del neurologo aiutare le donne con SM a decidere sulla maternità, fornendo loro un valido counseling sia prima che durante e dopo la maternità.

### **Impatto della SM sulla fertilità**

La SM non compromette la fertilità nella donna (Miller et al, *Mult Scler* 2014), anche se l'uso di specifiche terapie, quali mitoxantrone e ciclofosfamide, comportano un aumento del rischio di infertilità. Nel caso in cui una donna con SM decida di ricorrere a tecniche di fecondazione assistita (ART) è necessario tener conto che il fallimento della ART aumenta il rischio di ricadute, verosimilmente con un meccanismo di caduta di ormoni sessuali, similmente a quanto accade nel periodo post-partum. Farmaci agonisti dell'ormone rilasciante gonadotropine (GnRH) determinano una stimolazione del sistema immunitario che potrebbe essere responsabile dell'incremento delle ricadute. Al contrario, l'uso di antagonisti di GnRH o di gonadotropine ricombinanti non modifica il rischio di ricadute (Michel, Foucher et al. 2012). I rischi e i benefici della ART devono essere discussi con la paziente e deve essere consigliato di sottoporsi alla ART durante un periodo di stabilizzazione della malattia. E' necessario che l'uso di antagonisti di GnRH piuttosto che di agonisti venga discusso dal neurologo con il ginecologo (Vukusic and Marignier 2015).

### **Impatto della gravidanza sulla SM**

Gli effetti della gravidanza sulla malattia sono stati esaminati per la prima volta nello studio osservazionale multicentrico *Pregnancy in Multiple Sclerosis (PRIMS)*, il quale sono state seguite durante la gravidanza e fino a 12 mesi dopo il parto 254 donne con SM provenienti da 12 nazioni europee, determinando il tasso di ricadute e la progressione della disabilità- Lo studio ha mostrato che il tasso di ricadute diminuisce durante la gravidanza e aumenta nel primo trimestre dopo il parto, mentre non veniva osservata una progressione della disabilità nel puerperio o durante l'allattamento ([Confavreux, Hutchinson et al. 1998](#)). Studi successivi di follow-up ([Vukusic, Hutchinson et al. 2004](#)) e review sistematiche ([Bove, Alwan et al. 2014](#)) hanno confermato i dati dello studio PRIMS. I predittori maggiori di ricadute dopo il parto sono costituiti da un elevato tasso di ricadute nell'anno prima della gravidanza, durante la gravidanza e un elevato EDSS all'inizio della gravidanza (Vokusic et al, *Brain* 2004; 127: 1353-1360).

### **Counseling preconcezionale**

Una grande attenzione deve essere rivolta al *counseling* preconcezionale sulla pianificazione della gravidanza, in particolare in relazione al trattamento farmacologico prima, durante e dopo la gravidanza. La pianificazione dei tempi e delle modalità della gravidanza deve essere affrontata con la donna e il suo partner, tenendo conto sia del desiderio di maternità sia delle condizioni psichiche della persona affetta dalla malattia. Obiettivo del neurologo è fornire alla coppia le indicazioni necessarie alla pianificazione della gravidanza e di minimizzare i rischi, sia nei confronti della madre

che del nascituro. La questione di una possibile gravidanza deve essere discussa prima possibile, alla diagnosi o comunque quando viene fatta una scelta terapeutica. I professionisti coinvolti devono informare la donna e la sua famiglia circa l'impatto della SM nella pianificazione della gravidanza. Devono anche rispondere attivamente sulle paure e dubbi della donna e del suo partner, dando messaggi chiave quali che la SM non è una controindicazione alla gravidanza e che la gravidanza in una donna con SM può seguire un decorso fisiologico ([Vukusic and Marignier 2015](#)).

Durante il *counseling* si deve informare che la gravidanza sembra esercitare un'azione protettiva sulla SM (Ponsonby, Lucas et al. 2012), probabilmente per un effetto epigenetico sui geni materni dell'infiammazione e della risposta immunitaria esercitato dagli alti livelli di ormoni sessuali circolanti (McCombe and Greer 2013). Non diversamente da quanto accade in donne non malate di SM, la gravidanza è classificata "a rischio" o fisiologica. Per cui, ogni gravidanza che necessita di intervento medico (neurologo e ostetrico) è considerata a rischio. Sotto questo profilo la gravidanza in una donna con SM dovrebbe essere sempre considerata a rischio perché costantemente deve essere sotto osservazione del neurologo e del ginecologo. Ciò non implica "a priori" la scelta di anestesia o di modalità di parto operative (Pasto, Portaccio et al. 2012). Infatti, nella maggior parte dei casi il decorso della gravidanza nelle donne con SM si svolge in condizioni fisiologiche, come mostrato da uno studio su oltre 10,000 donne con SM, mostrandone che la frequenza di esiti avversi non differisce rispetto alla popolazione generale (Kelly, Nelson et al. 2009).

Una delle domande che più frequentemente pone una coppia che pianifica una gravidanza è la possibilità di trasmissione ereditaria della malattia. Deve essere chiarito che la SM non è una malattia ereditaria, ma che la possibilità di ammalare è influenzata da fattori genetici ed ambientali. Tuttavia deve essere esplicitato che il rischio di contrarre la malattia è più alto se un altro familiare è ammalato, e che questo rischio è direttamente proporzionale al grado di condivisione del materiale genetico. I dati della letteratura, riferiti a studi su coorti di pazienti del nord-Europa, stimano in circa il 2% la ricorrenza di malattia per i figli di un genitore con SM, cioè un rischio 15 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (0.3%) ([Compston and Coles 2008](#)).

Riguardo consigli circa particolari apporti dietetici in gravidanza, i livelli di vitamina D dovrebbero essere determinati prima della gravidanza e in caso di bassi livelli consigliata una supplementazione con vitamina D al dosaggio di 1,000-2,000 unità/die, secondo le raccomandazioni dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2011). Gli acidi grassi omega-3 e in particolare il DHA sono essenziali per lo sviluppo del sistema nervoso centrale del feto. Nelle donne con SM è indicato un dosaggio di DHA e, se necessario, una supplementazione. Dati consolidati indicano l'importanza dell'acido folico in gravidanza, che dovrebbe essere somministrato nelle donne con SM fin dal primo trimestre al dosaggio di 0.4–1.0 g al giorno (Bove, Alwan et al. 2014). Uno studio retrospettivo ha mostrato un maggiore rischio di anemia durante la gravidanza nelle donne con SM rispetto a donne sane, con conseguente incremento del rischio di sindrome da aspirazione di meconio del neonato, per cui lo studio raccomanda una implementazione dello screening per l'anemia, che normalmente nelle donne gravide è raccomandato nel primo e nel terzo trimestre.

## **Management farmacologico della SM in gravidanza**

*Prima della gravidanza.* Fino dal momento della diagnosi, il neurologo deve informarsi circa i desideri della paziente e del suo partner relativamente alla procreazione. Se questa rientra nei programmi di vita della paziente, è necessario conoscere se tale programma è a breve termine o in futuro più lontano. Compito del neurologo è informare che la SM non controindica la gravidanza, ma poiché il decorso della malattia non può essere previsto al momento della diagnosi, ciò comporta che prima di programmare la gravidanza è necessario un periodo di osservazione della risposta alla terapia, sia sotto il profilo clinico (ricadute e progressione della disabilità) che sul piano neuradiologico (presenza di lesioni attive o formazione di nuove lesioni). Tale periodo di

osservazione può essere circoscritto ai primi due anni di trattamento, periodo considerato sufficiente per valutare la risposta farmacologica. Durante questo periodo deve essere raccomandata un'adeguata contraccezione, sotto controllo dello specialista ginecologo e tenendo conto anche di eventuali comorbidità.

In genere, la comunicazione della diagnosi coincide con l'inizio della terapia. Se la donna esprime il desiderio di iniziare prima possibile una gravidanza, il neurologo deve proporre una terapia che minimizzi i rischi connessi ad eventuali effetti del farmaco, quali abortività o malformazioni fetali, proponendo le diverse opzioni terapeutiche e discutendo con la paziente e il suo partner rischi e benefici connessi con ogni farmaco. Fin dalla diagnosi devono essere attentamente valutate le caratteristiche della malattia nella paziente come elemento essenziale per la pianificazione della gravidanza. Nonostante dati assodati indichino che la gravidanza riduce l'attività di malattia, diversi studi controindicano la gravidanza in presenza di una malattia molto attiva ([Ferrero, Pretta et al. 2004](#), [Coyle 2014](#)). Non sempre la severità della malattia può essere evidente alla diagnosi, per cui la pianificazione della gravidanza dovrebbe essere rinviata fino a quando il quadro clinico e neuroradiologico non indichino chiaramente le caratteristiche della malattia. Nella valutazione è necessario includere anche la presenza di eventuali comorbidità ([Culpepper 2015](#)).

Il management di una possibile gravidanza in una donna con SM deve prendere in considerazione se la paziente è già in terapia o no. In presenza di una malattia farmacologicamente controllata, deve essere definito il tempo nel quale la gravidanza può essere pianificata e decidere circa la continuazione o no del trattamento in atto. Dopo che la risposta farmacologica è stata validata con una condizione di NEDA (no evidence of disease activity) ([Banwell, Giovannoni et al. 2013](#)), che persiste per almeno due anni, è appropriato il rischio di sospensione della terapia ([Baroncini, Ghezzi et al. 2016](#), [Kappos, De Stefano et al. 2016](#)). Sia le linee-guida EFNS ([Sellebjerg, Barnes et al. 2005](#)) che le recenti linee guida europee sul management farmacologico della SM, insieme con quanto raccomandato da European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) e European Association of Neurology (EAN) ([Otero-Romero, Amato et al. 2016](#)), basate sulle raccomandazioni pratiche dell'EAN ([Leone, Keindl et al. 2015](#)), indicano chiaramente che ogni trattamento farmacologico deve essere sospeso durante la gravidanza. Tuttavia, in donne con alta attività di malattia, alcune terapie possono essere continuate, come natalizumab, mentre il mantenimento di glatiramer acetate e di IFN- $\beta$  non sono state considerate in queste linee-guida. Tali linee-guida dicono anche che, in caso di gravidanza non pianificata, la donna dovrebbe essere avvisata che deve sospendere tutte le terapie, incluso glatiramer acetato e interferone fino a quando la gravidanza sia confermata o, in alcuni specifici casi in cui persiste l'attività infiammatoria, può essere considerata la sua prosecuzione durante la gravidanza.

Nella pratica clinica quando la gravidanza è programmata il neurologo può trovarsi in tre condizioni:

- paziente con malattia inattiva: è indicato un periodo di washout del farmaco prima di interrompere il trattamento contraccettivo;
- paziente con alta attività di malattia: alcuni farmaci (glatiramer acetato, IFN- $\beta$  e natalizumab) possono essere continuati fino al concepimento
- pazienti selezionate, come in casi di malattia stabile ma da tempi troppo brevi e con alta attività nell'anno precedente: dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, glatiramer acetate, IFN- $\beta$  o natalizumab possono essere somministrate fino al secondo trimestre di gravidanza. Non si hanno ancora sufficienti dati di sicurezza su dimetil fumarato, per cui il farmaco non è stato incluso fra quelli valutati per il mantenimento del trattamento nel periodo pre-concezionale ([Vukusic and Marignier 2015](#)).

## ALLEGATO 4

### **Orientamenti per il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della SM pediatrica e altre malattie demielinizzanti acquisite del sistema nervoso centrale del bambino/adolescente**

*A cura di:*

Italian Pediatric Multiple Sclerosis Network - IPedMS Network

Osservatorio AISM Diritti e Servizi

*Approvato in ottobre 2016 da:*

Società Italiana di Neurologia - SIN

Società Italiana di Neurologia Pediatrica - SINP

Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza - SINPIA

Società Italiana di Pediatria – SIP

*Promosso da:*

Associazione Italiana Sclerosi Multipla - AISM

Fondazione Italiana Sclerosi Multipla- FISM

### **Epidemiologia, criteri di diagnosi e caratteristiche cliniche**

Si calcola che la SM esordisca in età pediatrica nel 3-10% dei casi di SM: la variabilità di queste stime dipende principalmente dalla natura retrospettiva della gran parte degli studi, oltre che da altri limiti metodologici (popolazioni ricavate da ricoveri ospedalieri o *hospital-based*, variabilità dei criteri diagnostici nel corso degli anni, variabilità dei limiti di età considerati (16 anni per la gran parte degli studi scientifici). I 18 anni d'età vengono tuttora assunti come soglia per definire i casi pediatrici, con ulteriore suddivisione in esordio infantile e esordio post-pubere o adolescenziale.

Assumendo la prevalenza del 5%, e stimando in 75.000 i soggetti italiani affetti da SM, il numero di casi con esordio sotto i 18 anni può essere stimato pari a circa 3.750.

### **Criteri di diagnosi**

Diversamente dal passato, la SM pediatrica è stata inclusa nella più recente revisione dei criteri diagnostici di malattia, ritenendoli applicabili anche in questa fascia d'età; viene tuttavia sottolineato il non frequente esordio ADEM (Acute Disseminating Encephalo Myelitis)-like (acuto, polisintomatico, con sonnolenza, letargia, alterazioni dello stato di coscienza), sotto i 12 anni, indicando come debba essere soddisfatto per questi casi il requisito di 2 successivi episodi clinici non ADEM-like.

encefalomielite acuta disseminata

L'International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) ha prodotto una recente revisione dei criteri diagnostici delle malattie demielinizzanti dell'età pediatrica, quali l'encefalomielite acuta disseminata, la SM, la sindrome clinicamente isolata (CIS), la neuromielite ottica (NMO), secondo la classificazione che viene riportata di seguito e che viene comunemente adottata in ambito internazionale.

Particolare attenzione deve essere posta per un'accurata esclusione di possibili diagnosi alternative.

Requisiti per la diagnosi di ADEM:

- Primo evento clinico con interessamento multifocale del sistema nervoso centrale (SNC) di presunta causa infiammatoria demielinizzante.
- Encefalopatia che non può essere spiegata dalla febbre.
- Assenza di eventi clinici e di lesioni evidenti alle neuroimmagini che insorgano dopo 3 mesi dall'esordio clinico.
- L'esame di risonanza magnetica (RM) deve essere patologico nella fase acuta di malattia (3 mesi).

- Aspetti tipici di neuroimmagine sono o presenza di lesioni diffuse, poco demarcate, estese (> 1-2 mm) che coinvolgano principalmente la sostanza bianca cerebrale o rarità di lesioni ipointense in T1 nella sostanza bianca o possibile presenza di lesioni della sostanza grigia profonda (tipicamente nel talamo e gangli della base).

### **Criteri diagnostici per Disordini dello spettro Neuromielite ottica (NMOSD)\***

#### **Criteri diagnostici per NMOSD in presenza di positività per anticorpi IgG-AQP4**

- Almeno una caratteristica clinica di base;
- Test positivo per IgG AQP4 utilizzando la miglior metodica disponibile di rilevazione (altamente raccomandato un test diagnostico su cellule);
- Esclusione di diagnosi alternative\*.

#### **Criteri diagnostici per NMOSD senza positività per IgG-AQP4 oppure NMOSD in cui non è noto lo stato degli anticorpi**

- Almeno 2 caratteristiche cliniche di base determinati dal risultato di due o più attacchi clinici e che soddisfino tutte le seguenti caratteristiche:
  - ✓ Almeno una caratteristica clinica di base deve essere costituita da neurite ottica, mielite trasversa acuta con LETM oppure sindrome dell'area postrema;
  - ✓ Disseminazione nello spazio (2 o più differenti criteri clinici di base);
  - ✓ Soddisfazione di criteri aggiuntivi di RM, a seconda dei casi.
- Negatività del test per IgG AQP4 (utilizzando la migliore metodica disponibile) oppure non disponibilità del test;
- Esclusione di diagnosi alternative\*.

#### **Caratteristiche cliniche di base**

- Neurite ottica
- Mielite acuta
- Sindrome dell'area postrema: episodi di singhiozzo o nausea e vomito non altrimenti spiegabili
- Sindrome acuta del tronco encefalo
- Narcolessia sintomatica o sindrome diencefalica acuta con lesioni alla RM tipiche per NMOSD
- Sindrome cerebrale sintomatica con lesioni cerebrali tipiche per NMOSD

#### **Criteri aggiuntivi radiologici (RM) per diagnosi di NMOSD senza IgG AQP4 e di NMOSD in cui non è noto lo stato degli anticorpi**

- Neurite ottica acuta: si richiede la presenza alla RM encefalica di a) reperti normali oppure lesioni aspecifiche della sostanza bianca OPPURE b) RM del nervo ottico dimostrante lesione iperintensa in T2 oppure lesione captante gadolinio in T1 che si estenda per più di metà della lunghezza del nervo ottico oppure che interessi il chiasma ottico.
- Mielite acuta: si richiede la presenza alla RM di lesione intramidollare che si estenda per più di 3 segmenti contigui (LETM) OPPURE presenza di atrofia del midollo spinale coinvolgente ≥ 3 segmenti contigui in paziente con storia compatibile con pregressa mielite acuta
- Sindrome dell'area postrema: si richiede presenza di lesioni del tronco encefalo dorsale e dell'area postrema
- Sindrome acuta tronco encefalica: si richiede la presenza di lesioni tronco encefaliche periependimali

Abbreviazioni: AQP4- acquaporina 4; IgG- immunoglobuline G; LETM- mielite trasversa con estensione longitudinale; NMOSD- disordini dello spettro della neuromielite ottica.

\*Vedi *Wingerchuk DM et al Neurology 2015 Jul 14;85(2):177-189*, tabella 2 per la diagnosi differenziale, tabella 3 per le caratteristiche RM specifiche ed il testo per le raccomandazioni sull'interpretazione dei dati sierologici.

Dal punto di vista operativo le procedure devono prevedere l'esecuzione di test diagnostici per la SM e devono esplorare possibili eziologie alternative. Si ritengono indicate e appropriate le seguenti procedure diagnostiche:

- Attenzione particolare deve essere rivolta a tutti quegli aspetti atipici che rappresentano i segnali d'allarme (red flags) e portare ad affinare ulteriormente possibili alternative diagnostiche (si veda la tabella che segue).

### **Caratteristiche cliniche: presentazione e evoluzione**

Le caratteristiche cliniche generali della SM pediatrica non sono sostanzialmente diverse da quelle dell'adulto, ma è opportuno sottolineare alcuni aspetti distintivi, nei confronti della forma tipica dell'adulto:

- l'esordio al di sotto dei 18 anni d'età, maggiormente durante o dopo la pubertà, ma anche sotto i 10 anni
- il non infrequente esordio ADEM-like, soprattutto sotto i 10-12 anni
- l'andamento tendenzialmente più attivo, con evoluzione recidivante-remittente (RR) nella quasi totalità dei casi e l'eccezionalità del decorso progressivo
- la maggiore frequenza di ricadute soprattutto nei primi anni di evoluzione
- un intervallo di tempo più protratto nel raggiungimento dei livelli di disabilità lieve-moderata e severa, tuttavia con la peculiarità che tali livelli di disabilità sono raggiunti ad un'età inferiore
- la relativa frequenza di disfunzione cognitiva

### **Linee generali per la gestione clinica**

Gli schemi terapeutici per la SM pediatrica sono sostanzialmente mutuati da quelli dell'adulto, in mancanza di studi controllati randomizzati con placebo, anche in ragione della relativa rarità della malattia, oltre che per le problematiche metodologiche e etiche.

Esistono tuttavia, numerosi studi osservazionali che hanno delineato in modo abbastanza preciso l'applicabilità di farmaci utilizzati nell'età adulta, sia per quanto riguarda la sicurezza che la risposta terapeutica.

I documenti di indirizzo, prodotti da esperti a livello europeo e internazionale, definiscono le opzioni terapeutiche attualmente più condivise:

Trattamento dell'episodio acuto:

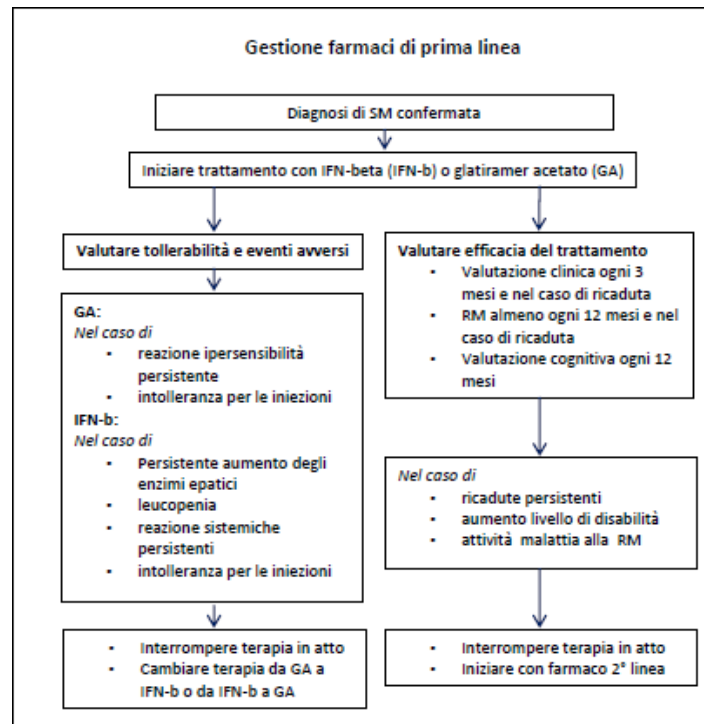
Prevede l'uso di cortisone a dosi elevate, metilprednisolone 10-40 mg/kg e.v. per 3-5 giorni consecutivi, lasciando opzionale la riduzione progressiva della dose.

La plasmaferesi può essere presa in considerazione per casi molto attivi e non rispondenti a metilprednisolone.

Il trattamento "modificante il decorso" (*disease modifying treatment o DMT*)

È rivolto a prevenire le ricadute e la progressione della malattia, con l'utilizzo di farmaci di prima linea quali Interferon-beta (IFNB) e glatiramer acetato (GA). Il trattamento DMT dovrebbe essere proposto precocemente in bambini e adolescenti con SM-RR per prevenire lo sviluppo di ricadute, l'accumulo di disabilità e per ridurre l'accumulo di lesioni del SNC. Analogamente, il documento dell'IPMSSG sostiene che "l'uso di farmaci di prima linea nella SM pediatrica è in genere accettato

come lo standard di terapia. L'IPMSSG raccomanda che per tutti i soggetti con SM, sia preso in considerazione il trattamento con IFNB o GA".



Nei casi in cui non vi è risposta clinica soddisfacente ai trattamenti di prima linea sopra riferiti, la scelta terapeutica attualmente più utilizzata è rappresentata dal natalizumab. Si tratta di farmaco somministrato endovena ogni 28 giorni, che ha dimostrato avere un elevato profilo di efficacia, nel ridurre le ricadute, nel prevenire la progressione, nel ridurre gli aspetti neuroradiologici di attività di malattia. Il farmaco presenta inoltre un'elevata tollerabilità. Il suo utilizzo è però gravato da una rara ma grave complicanze, la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Il rischio di contrarre tale affezione è in relazione alla durata del trattamento (rischio più elevato sopra i 2 anni), al pregresso uso di farmaci immunosoppressori e alla presenza di anticorpi anti-JCV. L'esame per la determinazione degli anticorpi anti-JCV e la loro quantificazione permette di valutare in modo accurato il rischio di sviluppo di PML e quindi di gestire in modo ottimale tale terapia.

Per casi aggressivi e privi di alternative terapeutiche rimane aperta la possibilità di ricorrere a trattamenti immunosoppressori (mitoxantrone, ciclofosfamide), seppure con limitazioni consistenti legate agli eventi avversi.

### **Percorsi riabilitativi e di supporto**

Per poter contrastare in modo ottimale i diversi sintomi e problemi che potrebbero presentarsi nel corso della malattia, è necessario prevedere per il bambino/adolescente con diagnosi di SM, la possibilità di avvalersi di un approccio riabilitativo che coinvolge varie figure professionali (team riabilitativo).

Ad oggi non esiste un protocollo condiviso per la valutazione e trattamento dei problemi motori e della fatica nei bambini e adolescenti con SM. Inoltre, in mancanza di un iter definito, è poco chiaro e anche variabile il percorso in base al quale le famiglie accedono a un servizio riabilitativo per il bambino/adolescente con SM.

### **Valutazione e riabilitazione cognitiva**

Il deficit cognitivo è ormai riconosciuto nella SM adulta, ma solo nell'ultimo decennio ha ricevuto una crescente attenzione nella SM pediatrica. Gli studi finora condotti sono per la maggior parte trasversali; essi rilevano una prevalenza dei deficit cognitivi nella popolazione pediatrica pari a circa il 30%. I deficit possono essere identificati anche in soggetti al primo episodio clinico e non sono necessariamente associati al livello di disabilità fisica. Il profilo neuropsicologico è in parte sovrapponibile a quello rilevato nell'adulto, con compromissione dell'attenzione complessa, memoria di lavoro (*working memory*), velocità di elaborazione delle informazioni, memoria e funzioni esecutive. Tuttavia, alcuni studi rilevano, specie nei soggetti ad età di esordio più precoce, problemi delle funzioni linguistiche e delle abilità intellettive generali, di solito risparmiate nell'adulto. Pochi ad ora gli studi longitudinali. Tutti gli studi sono concordi nel documentare un profondo impatto negativo dei deficit cognitivi sulle attività scolastiche, della vita quotidiana e sociale, anche indipendentemente dalla durata di malattia e dalla disabilità motoria.

Nel 2009 Portaccio et al., hanno sviluppato una breve batteria di screening (BNBC). La BNBC include il test di vocabolario della Weschsler Intelligence Scale, un test di attenzione sostenuta, il Symbol Digit Modalities Test (SDMT), un test di attenzione vivisa, il Trail Making Test, e un test di memoria, il Selective Reminding Test. Questa breve batteria ha buona sensibilità e specificità e richiede circa 30 minuti per la somministrazione. Ad oggi è l'unica batteria validata in italiano: può quindi essere uno strumento di screening per selezionare i pazienti che hanno bisogno di una valutazione neuropsicologica estensiva e di un percorso riabilitativo.

Nonostante il riconoscimento dell'importanza del deficit cognitivo in pazienti pediatrici con SM, ad oggi non esistono studi pubblicati su interventi di riabilitazione cognitiva in questa popolazione. Per quanto riguarda le strategie di riabilitazione, in letteratura si può far riferimento all'uso di diverse tecniche di riabilitazione neuropsicologica in bambini e adolescenti con lesioni cerebrali acquisite, in particolare traumi cerebrali, tumori, ictus e nella sindrome da deficit di attenzione e iperattività. Lo sviluppo di strategie riabilitative efficaci mirate alle specifiche esigenze di questi giovani pazienti è una priorità per la ricerca futura.

### **Aspetti emotivo relazionali**

I bambini e gli adolescenti diagnosticati con SM si affacciano a un futuro incerto, caratterizzato dalla possibilità di ricadute, persistenza di sintomi e potenziale progressione verso la disabilità. Ricevere la diagnosi suscita reazioni emotive iniziali intense e di varia natura sia nel bambino che nella famiglia: si alternano confusione, paura (anche di morire), tristezza, aspettative irrealistiche di guarigione, ma talvolta anche sollievo rispetto al rischio di una diagnosi peggiore. Analoghe reazioni vengono sperimentate dai genitori, che devono affrontare il lutto per le speranze e le aspirazioni di cui avevano investito il figlio "sano". Il supporto deve pertanto essere rivolto non solo al bambino affetto da SM, ma a tutto il suo nucleo familiare compresi eventuali fratelli.

### **Valutazione e supporto psicologico**

La rilevazione precoce delle vulnerabilità psicologiche del bambino, dell'adolescente con SM e della famiglia consente di acquisire dati clinici sull'adattamento globale della persona alla malattia, in relazione ai suoi contesti di vita e alla relazione genitore-bambino.

Gli obiettivi della valutazione psicologica sono quelli di favorire l'intervento precoce e l'adattamento psicosociale, promuovere lo sviluppo affettivo e cognitivo, migliorare la qualità di vita del bambino /adolescente con SM e della famiglia.

Gli interventi di supporto psicologico dovranno essere integrati con le altre figure professionali coinvolte nella gestione della SM in età pediatrica, e possono includere un piano di intervento integrato per la comunicazione della diagnosi, supporto per i genitori, interventi psicoeducativi per obiettivi specifici quali, per esempio, l'autonomia, l'aderenza al programma terapeutico e interventi psicoeducativi rivolti alla scuola.

### **Impatto della SM nei percorsi scolastici e nei processi di apprendimento**

La natura recidivante e remittente della SM può causare frequenti assenze da scuola, non solo a causa delle ricadute, ma anche per le visite mediche o per gli effetti collaterali di certi farmaci. Le difficoltà che alcuni sintomi, come disturbi cognitivi (per es. problemi di memoria e di attenzione) e la fatica, possono comportare, possono essere interpretate come noncuranza, pigrizia, penalizzando il bambino/adolescente. Altri sintomi rilevanti per il percorso scolastico includono disturbi motori, visivi, dell'equilibrio, della coordinazione, della sensibilità e problemi urinari.

Il bambino/adolescente con instabilità emotiva deve trovare negli insegnanti un atteggiamento comprensivo e di aiuto, che favorisca il superamento della sua fragilità. È inoltre importante che sia favorito il coinvolgimento responsabile dei compagni di classe.

È importante che la scuola e gli insegnanti conoscano le caratteristiche della malattia..

### **Bibliografia**

- 8° rapporto di aggiornamento sul monitoraggio della Convenzione sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza in Italia 2014-2015 "I diritti dell'infanzia e dell'adolescenza in Italia", a cura del gruppo di lavoro per la Convenzione sui Diritti dell'infanzia e dell'adolescenza.
- 68° Congresso della Società Italiana di Pediatri (Roma 11/05/2012). L'Assistenza del bambino con disabilità e malattie croniche. Atti della tavola rotonda.
- AISM - SIMLII (2013), Idoneità alla mansione e sclerosi multipla: orientamenti per i medici del lavoro - competenti", ISBN 978-88-7148079-4.
- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A et al. for MS Study Group of the Italian Neurological Society. Neuropsychological features in childhood and juvenile multiple sclerosis: Five-year follow-up. *Neurology*. 2014 Oct 14;83(16):1432-1438.
- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008;70:1891–1897.
- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two year follow-up. *Neurology* 2010;75:1134–1140.
- Amato MP. Cognitive and psychosocial issues in pediatric multiple sclerosis: where we are and where we need to go. *Neuropediatrics*. 2012 Aug;43(4):174-175.
- Baldry A. (2005) Focus group in azione l'utilizzo in campo educativo e psicosociale. Carocci Editore
- Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, et al. Neuromyelitis optica–IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology* 2008;70:344–352.
- Bertani B. e Albanese E. (2007), *Psicologia dei gruppi. Teoria, contesti e metodologie d'intervento*. Franco Angeli

- Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D; Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1006-10.
- Boss P, Couden B. Ambiguous Loss from Chronic Physical Illness: Clinical Interventions with Individuals, Couples, and Families. *J Clin Psychol*. 2002 58(11):1351-60.
- Boyd JR, MacMillan LJ. Experiences of children and adolescents living with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 2005 Dec;37(6): 334-342.
- Canetta E., Verbani M., supervisione di Millieu Ltd. (Belgio). Relazione per paese sull'Italia per lo studio sulle politiche degli stati membri concernenti i minori con disabilità. Parlamento Europeo. 2013.
- Charvet L, O'Donnell E, Belman A et al on behalf of the US Network of Pediatric MS Centers. Longitudinal evaluation of cognitive functioning in pediatric multiple sclerosis: report from the US Pediatric Multiple Sclerosis Network. *Mult Scler*. 2014 Oct;20(11):1502-1510.
- Charvet LE, Beekman R, Amadiume N, Belman AL, Krupp LB. The Symbol Digit Modalities Test is an effective cognitive screen in pediatric onset multiple sclerosis (MS). *J Neurol Sci*. 2014 Jun 15;341(1-2):79-84.
- Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler*. 2009 May;15(5):627-631.
- Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18:116-127. Corbetta P. (1999), Metodologia e tecniche della ricerca sociale. Il Mulino
- Corbetta P. (1999), Metodologia e tecniche della ricerca sociale. Il Mulino.
- Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, Grasso MG, Liguori M, Marrosu G, Pozzilli C, Simone IL, Zaffaroni M. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler*. 1997 Feb;3(1):43-46.
- Ghezzi A, Roscio M. Sclerosi multipla pediatrica. In Bonino S (Ed.), *Aspetti psicologici nella sclerosi multipla*. Milano: Springer, 2013.
- Ghezzi, A., Banwell, B., Boyko, A. et al. The management of MS in children: A European view, *Mult Scler*. 2010;16:1258-1267.
- Goretti B, Ghezzi A, Portaccio E, et al. Psychosocial issues in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010; Aug 31(4):467-470.
- Knafelz KA, Gilliss CL. Families and Chronic Illness: A Synthesis of Current Research. *J Fam Nurs* 2002; 8;178.
- Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7-12. Review.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013 Sep;19:10:1261-1267.
- INPS-AISM (2012), Comunicazione Tecnico Scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla.
- INPS (2012), Linee Guida per l'accertamento degli stati invalidanti
- MacAllister WS, Boyd JR, Holland NJ, et al. The psychosocial consequences of pediatric multiple sclerosis. *Neurol*. 2007;68(suppl 2):S66-S69.

- Mah JK, Thannhauser JE. Management of multiple sclerosis in adolescents: current treatment options and related adherence issues. *Adol Health Med Therap.* 2010;131–43.
- Messmer Uccelli M e Traversa S. *La sclerosi Multipla pediatrica. Guide per i genitori.* Pubblicazione AISM, 2013.
- Portaccio E, Goretti B, Lori S et al. The brief neuropsychological battery for children: a screening tool for cognitive impairment in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15(5):620–626.
- Slomine B, Locascio G. Cognitive rehabilitation for children with acquired brain injury. *Dev Disabil Res Rev.* 2009;15(2):133–143.
- Smerbeck AM, Parrish J, Yeh EA et al. Regression-based pediatric norms for the brief visuospatial memory test: revised and the symbol digit modalities test. *Clin Neuropsychol.* 2011 Apr;25(3):402-12.
- Smerbeck AM, Parrish J, Yeh EA, et al. Regression-based norms improve the sensitivity of the National MS Society Consensus Neuropsychological Battery for Pediatric Multiple Sclerosis (NBPMS). *Clin Neuropsychol.* 2012;26(6):985-1002.
- Suppiej A, Cainelli E. Cognitive dysfunction in pediatric multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Jul 23;10:1385-1392.
- Thannhauser JE, Mah JK, Metz LM. Adherence of adolescents to multiple sclerosis disease-modifying therapy. *Pediatr Neurol.* 2009 Aug;41(2):119-123.
- Thannhauser JE. Grief-peer dynamics: understanding experiences with pediatric multiple sclerosis. *Qual Health Res.* 2009 Jun;19(6):766-777.
- Till C, Racine N, Araujo D, et al. Changes in cognitive performance over a 1-year period in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neuropsychology.* 2013 Mar;27(2):210-219.
- Tozzi V. (2004), «La gestione per processi in sanità», Mecosan, 50, pp. 69-78
- Verhey LH, Shroff M, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis: pathobiological, clinical, and magnetic resonance imaging features. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013 May;23(2):227-243.
- Weisbrot D, Charvet L, Serafin D, et al. Psychiatric diagnoses and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014 April;20(5):588-593.
- Whelan TB, Walker ML. Coping and Adjustment of Children with Neurological Disorder. In C.R. Reynolds, E. Fletcher-Janzen (Eds.), *Handbook of Clinical Child Neuropsychology.* New York: Springer Science-Business Media, LLC 2009.
- Zammuner L (2003), I focus group. Il Mulino

Redazione del documento a cura delle persone che hanno partecipato al tavolo tecnico istituito con decreto 48 del 23.12.2015 “Costituzione di un Tavolo Tecnico di lavoro per la definizione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) specifici per la Sclerosi Multipla”:

- Bandiera Paolo, AISM;
- Liliana Meini, AISM;
- Ferrigno Paola, Melis Maurizio, Carlo Casula, AO Brotzu;
- Pirastru Maria Immacolata, Sechi Gian Pietro AOU SS;
- Monticone Marco, AOU Cagliari;
- Traccis Sebastiano, Cau Tea, Ticca Anna F., Scano Mauro, Secchi Pina Litz, Salaris Egidio, Mura Marcello, Poddighe Patrizia, Clemente Simonetta , Barracca Maria, Frau Pino, Marrosu Maria Giovanna, Cocco Eleonora, Inglese Cristina, Azienda per la Tutela della salute;
- Antonelli Antonello, Palmas Maria Antonietta, RAS;
- Zuddas Giovanni, RAS;
- Pacileo Guglielmo e Valeria D. Tozzi Cergas e SDA Bocconi;
- Barroccu Giovanni,MMG;
- Urru Silvana Biomedicina - CRS4.