



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

OGGETTO: Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA) per la Sclerosi Multipla nella Regione Marche

LA GIUNTA REGIONALE

VISTO il documento istruttorio, riportato in calce alla presente deliberazione, predisposto dal predisposto dalla P.F. "Assistenza Ospedaliera, Emergenza-Urgenza e Ricerca" dal quale si rileva la necessità di adottare il presente atto;

RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di deliberare in merito;

VISTO il parere favorevole di cui all'articolo 16 bis della Legge Regionale 15 ottobre 2001, n. 20 sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica del Dirigente della P.F. "Assistenza Ospedaliera, Emergenza-Urgenza e Ricerca" e l'attestazione dello stesso che dalla deliberazione non deriva né può derivare alcun impegno di spesa a carico della Regione;

VISTA la proposta del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria;

VISTO l'articolo 28 dello Statuto della Regione;

Con la votazione, resa in forma palese, riportata a pagina 1;

DELIBERA

1. di approvare il Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA) per la Sclerosi Multipla nella Regione Marche, come da allegato A che forma parte integrante della presente deliberazione;
2. di stabilire che gli eventuali oneri derivanti dalla presente deliberazione sono a carico degli Enti del SSR nell'ambito dei budget assegnati.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA

Deborah Giraldi

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA

Luca Censcioli



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

DOCUMENTO ISTRUTTORIO

Normativa di riferimento

Deliberazione della Assemblea legislativa regionale n. 38 del 16 dicembre 2011 “Piano socio-sanitario regionale 2010/2014. Sostenibilità, appropriatezza, innovazione e sviluppo”;

Legge n. 38 del 15 marzo 2010 “Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore”;

DGR n. 1345 del 30 settembre 2013:” Riordino delle reti cliniche della Regione Marche”;

DGR n.846 del 12 luglio 2014: “Linee di indirizzo per la definizione della Rete regionale di cure palliative “;

DGR n.1219 del 27 ottobre 2014 “Modifica del/a deliberazione n. 1345 del 30/9/2013 concernente il riordino delle reti cliniche della Regione Marche e della deliberazione n.551 del 17/04/2013 concernente la definizione dei parametri per la riduzione delle strutture complesse e semplici degli enti del SSR;

DGR n.1286 del 17 novembre 2017: “Linee guida di indirizzo per la predisposizione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) e Piani Integrati (PIC) della Regione Marche”;

D.M. 70 del 2 aprile 2015 “Regolamento recante definizione degli standard quantitativi, strutturali, tecnologici e qualitativi all’assistenza ospedaliera”(GU Serie Generale n.127 del 4 giugno 2015);

D.G.R. n. 110 del 23 febbraio 2015 “Piano Regionale Socio Sanitario 2012 - 2014 - Istituzione e modalità operative dell’Unità Operativa funzionale Sociale e Sanitaria (U.O.SeS) “;

D.G.R. n. 111 del 23 febbraio 2015 “Governo della domanda socio-sanitaria: integrazione di accesso, valutazione e continuità dell’assistenza tra servizi sanitari e servizi sociali”.

D.G.R. n. 541 del 15 luglio 2015 “Recepimento Decreto Ministero della Salute 2 aprile 2015, n. 70: Regolamento recante definizione degli standard quantitativi, strutturali, tecnologici e qualitativi all’assistenza ospedaliera.

D.G.R. n. 808 del 29 settembre 2015. Piano Regionale per il Governo delle Liste di Attesa (PRGLA) per le prestazioni di Specialistica ambulatoriale e diagnostica sottoposte a monitoraggio dal Piano Nazionale Governo Liste di Attesa (PNGLA), per gli erogatori pubblici e privati accreditati della Regione Marche per gli anni 2015-2016;

L.R. n. 32 del 1 dicembre 2014,” Sistema regionale integrato dei servizi sociali a tutela della persona e della famiglia”;

DGR n. 1105 del 25 settembre 2017 “Piano Regionale Socio Sanitario 2010-2014 -DGR 289/15 - Revisione del fabbisogno delle strutture residenziali e semiresidenziali delle aree: sanitaria extra-ospedaliera, socio-sanitaria e sociale”;

D.G.R. n. 470 del 16 aprile 2018 “Definizione degli obiettivi sanitari degli Enti del SSR per l’anno 2018”.

Motivazione ed esito dell’istruttoria

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia cronica spesso invalidante, è la più frequente malattia infiammatoria immuno-mediata, con caratteristiche di demielinizzazione e danno assonale del sistema nervoso centrale. La gravità ed i sintomi della malattia sono vari e riguardano la compromissione di diverse funzioni della persona, motorie, sensitive, sensoriali, sfinteriche e mentali. Dopo i traumi, è la seconda causa di disabilità neurologica nei giovani adulti ed ha un andamento cronico. La malattia viene diagnosticata tra i 20 e i 40 anni, le donne sono colpite in misura superiore agli uomini con un’incidenza media di 2-3 donne ogni uomo, mentre l’esordio nell’età pediatrica rappresenta il 2-5% di tutti i pazienti affetti da SM. Al fine di identificare le attività connesse alla SM, è stata eseguita una ricognizione della rete di offerta, attraverso numerosi incontri dei Neurologi Marchigiani responsabili dei Centri dedicati alla diagnosi e cura della SM, nell’ambito di un progetto nazionale intitolato MSMLab (Multiple Sclerosis Management Lab) dedicato alla progettazione e all’organizzazione di PDTA in varie Regioni



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Italiane dedicati alla SM. Sulla base dei dati epidemiologici, in coerenza con quelli rilevati dalla rete neurologica regionale e la stima riportata dall'AIMS, si conferma che la prevalenza di soggetti con SM sul territorio regionale è pari a circa 2.500-2.800 unità nel 2017. Tale analisi ha permesso di adattare il percorso ideale della presa in carico del paziente SM al reale fabbisogno della popolazione regionale.

La Sclerosi Multipla, essendo una patologia evolutiva, richiede un elevato impegno assistenziale da parte del Servizio Sanitario Regionale, legato prevalentemente alla richiesta di bisogni che riguardano non solo l'ambito fisico, ma anche psicologico e sociale. La complessità di bisogni e dei sintomi, nelle diverse fasi della patologia, esige un approccio assistenziale multiprofessionale e interdisciplinare, all'interno di una presa in carico sempre più personalizzata. Per garantire un processo di cura innovativo, appropriato e personalizzato, la Regione Marche ha definito un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) orientato all'integrazione socio sanitaria e alla continuità delle cure al fine di facilitare la presa in carico da parte di un team multiprofessionale che condivida i seguenti obiettivi:

- Centralità della persona;
- Integrazione;
- Uniformità;
- Unitarietà;
- Interdisciplinarietà, flessibilità e monitoraggio.

A tal fine, la Regione ha previsto l'attivazione di un tavolo di confronto con i professionisti per la predisposizione del PDTA per la Sclerosi Multipla. Tale documento è stato prodotto dall'attività di un gruppo di lavoro, multidisciplinare e multiprofessionale di operatori del SSR, e il supporto di altri portatori di interesse tra cui Associazione Italiana Sclerosi Multipla e Cittadinanza Attiva, con l'obiettivo di definire le modalità operative della rete regionale dei servizi per la presa in carico del paziente con SM, garantire un modello organizzativo in grado di assicurare appropriatezza, efficacia ed efficienza nel rispetto dell'equità delle cure. Tale percorso sarà oggetto di periodici monitoraggi per favorire ulteriori interventi di miglioramento in termini di efficacia, appropriatezza e qualità degli interventi sanitari regionali, inoltre, per garantirne l'applicazione, la Regione ha dato espresso mandato alle Direzioni degli Enti del SSR per il recepimento e la declinazione del presente PDTA regionale nel contesto aziendale (DGR n. 470/2018).

Il sottoscritto, in relazione al presente provvedimento, dichiara, ai sensi dell'art. 47 D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6bis della L. 241/1990 e degli artt. 6 e 7 del DPR 62/2013 e della DGR 64/2014.

Il Responsabile del Procedimento

Elisabetta Vittori



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**PARERE DEL DIRIGENTE DELLA P.F. "ASSISTENZA OSPEDALIERA, EMERGENZA-
URGENZA E RICERCA"**

Il sottoscritto, considerata la motivazione espressa nell'atto, esprime parere favorevole sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica della presente deliberazione e dichiara, ai sensi dell'articolo 47 del D.P.R. 445/2000, che in relazione al presente provvedimento, non si trova in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'articolo 6 bis della legge 241/1990 e degli articoli 6 e 7 del D.P.R. 62/2013 e della deliberazione della Giunta n. 64/2014. Attesta, infine, che dalla presente deliberazione non deriva impegno di spesa a carico della Regione Marche.

Il Dirigente
Giovanni Lagalla

PROPOSTA DEL DIRETTORE DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA

Il sottoscritto propone alla Giunta regionale l'adozione della presente deliberazione, in relazione alla quale dichiara, ai sensi dell'articolo 47 del D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'articolo 6 bis della legge 241/1990 e degli articoli 6 e 7 del D.P.R. 62/2013 e della deliberazione della Giunta n. 64/2014.

Il Direttore
Lucia Di Furia

La presente deliberazione si compone di n. 55 pagine, di cui n. 50 pagine di allegati che formano parte integrante della stessa.

Il Segretario della Giunta
Deborah Giraldi



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO A

**PDPA REGIONALE PER LA SCLEROSI MULTIPLA E ALTRE MALATTIE CORRELATE
IN ETA' ADULTA E PEDIATRICA**

Y

2



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE PER LA SCLEROSI MULTIPLA (SM) NEL TERRITORIO MARCHIGIANO

INDICE

1. PREMESSE E OBIETTIVI DEL DOCUMENTO

PARTE I – SCLEROSI MULTIPLA

2. ASPETTI CLINICO - EPIDEMIOLOGICI

2.1. *INTRODUZIONE*

2.2. *EPIDEMIOLOGIA*

2.3. *DECORSO*

2.4. *DIAGNOSI*

2.5. *STRUMENTI DI VALUTAZIONE UTILI PER IL FOLLOW-UP*

2.6. *INDICATORI PRECOCI DI PROGNOSI*

2.7. *COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI E INFORMAZIONE SULLA MALATTIA*

3 TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

3.1 Trattamenti farmacologici delle ricadute

3.2 Trattamenti farmacologici modificanti il decorso di malattia (DMTs)

3.2.1 Terapie per la Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente (SMRR): farmaci di I linea

3.3.2 Terapie per la SMRR: farmaci di II linea

3.3 Terapie ad azione immunosoppressiva per la SMRR

3.4 Trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard

3.4.1 I Cannabinoidi nella SM

4. LE ALTRE MALATTIE INFIAMMATORIE DEMIELINIZZANTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE (IIDDs)

4.1 *SINDROME RADIOLOGICAMENTE ISOLATA (RADIOLOGICALLY ISOLATED SYNDROME - RIS)*

4.2 *SINDROME CLINICAMENTE ISOLATA (CLINICALLY ISOLATED SYNDROME - CIS)*

4.3 *ENCEFALOMIELITE ACUTA DISSEMINATA (ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS - ADEM) E ALTRE FORME MONOFASICHE*

4.4 *MALATTIE DELLO SPETTRO NEUROMIELITE OTTICA*

5 SM IN GRAVIDANZA

6 SM IN ETA' PEDIATRICA

6.1 Epidemiologia

6.2 Diagnosi

6.3 Esami diagnostici

6.4 Diagnosi differenziale

6.5 Terapia

6.6 Trattamento acuto degli attacchi demielinizzanti

6.7 Terapia di I linea per la SM in età pediatrica

6.8 Terapia di II linea per la SM in età pediatrica

6.9 Ruolo dei fattori ambientali



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

PARTE II – RILEVAZIONE DEI BISOGNI E PRESA IN CARICO

- 1. BISOGNI E DIRITTI DEI MALATI E DEI LORO PROSSIMI**
- 2. LA REALTA' MARCHIGIANA**
 - 2.1 Dati epidemiologici (identificazione coorte in carico)
 - 2.2 Definizione dell'offerta
- 3. PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)**
 - 3.1 Definizione e articolazione del PDTA
- 4. CENTRI SM E LORO ORGANIZZAZIONE IN RETE**
 - 4.1 Centri SM
 - 4.2 Livelli di responsabilità. Definizioni.
 - 4.3 La rete clinica Regionale dei Centri SM
 - 4.4 Modalità di accesso al Centro SM
 - 4.5 Azioni del Centro SM
 - 4.6 Collegamenti con altri servizi in rete
 - 4.7 Prestazione ambulatoriale complessa (PAC) per la diagnosi
 - 4.8 Percorso post – diagnostico I fase (EDSS 0– 6.5)
 - 4.9 Percorso post – diagnostico II fase (EDSS 7.0-9.5)
- 5. PRESA IN CARICO INFERMIERISTICA**
- 6. PRESA IN CARICO RIABILITATIVA**
 - 6.1 Definizione delle caratteristiche del Team riabilitativo
 - 6.2 Modalità di attivazione del Team
 - 6.3 Definizione del percorso riabilitativo
- 7. LA PRESA IN CARICO TERRITORIALE**
- 8. ELEMENTI DI QUALITA' PER I PDTA AZIENDALI**
- 9. FORMAZIONE E INFORMAZIONE**
- 10. INDICATORI DI MONITORAGGIO DEL PDTA**
- 11. ALLEGATI**

BIBLIOGRAFIA

Legenda abbreviazioni



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

1. PREMESSE E OBIETTIVI DEL DOCUMENTO

Il documento risponde all'esigenza di proporre un percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale (PDTA) specificatamente dedicato alle persone con **Sclerosi Multipla (SM)** o con altre malattie che sono classificabili come "**Malattie Infiammatorie Demyelinizzanti del Sistema Nervoso Centrale**" (*Idiopathic Inflammatory-Demyelinating Diseases - IIDDs*).

Si tratta di malattie croniche che si sviluppano su un lungo periodo temporale con sovrainposte condizioni di acuzie e con esigenze cliniche, complessità assistenziale e bisogni delle persone colpite e dei loro prossimi estremamente diversificati a seconda delle forme e fasi di malattia.

Per le finalità di questo documento, prenderemo primariamente in considerazione la SM, che è maggiormente prevalente dal punto di vista epidemiologico nell'ambito di questo spettro di malattie, descrivendone gli aspetti più significativi.

Nella formulazione di tale PDTA si risponderà alle seguenti premesse e logiche di attuazione che siano espressione di strategie di governo clinico:

- l'esigenza di un continuo miglioramento della qualità dei servizi per la tutela della salute e per rispondere alla complessità rapidamente crescente dei bisogni assistenziali (dalle tecnologie di *neuroimaging* e farmaci innovativi all'applicazione delle cure palliative in ambito neurologico);
- la necessità di porre concretamente la persona malata al centro del PDTA, valorizzando la partecipazione dei cittadini alla programmazione e valutazione dei percorsi assistenziali;
- il riconoscimento degli oneri assistenziali a carico delle famiglie nelle quali è presente una persona con patologia;
- la ricerca di alleanze deliberate e formalizzate tra i soggetti che rappresentano legittimamente gli interessi politico-istituzionali, manageriali e scientifico-assistenziali delle persone e dei loro prossimi;
- l'orientamento della pratica clinica attraverso scelte basate sulle evidenze scientifiche disponibili;
- la condivisione delle conoscenze e esperienze nella comunità professionale, anche attraverso la definizione di strumenti a supporto dell'omogeneità degli approcci;
- l'integrazione di tutte le risorse disponibili, non la sommatoria delle professionalità, incluse quelle del terzo settore, mediante un censimento dei servizi (individuazione linee di attività/produzione più significative e tutela delle realtà d'eccellenza), in modo da rendere quest'ultimi sinergici attraverso la rimodulazione in un modello innovativo, complesso, integrato e organizzato in una rete clinica, che consenta progetti individualizzati di presa in carico multidimensionale/multiprofessionale e una reale integrazione sanitaria-sociale e territorio – ospedale, anche nell'ottica di una medicina di iniziativa;
- la flessibilità dei percorsi che si adattino ai bisogni del paziente nelle diverse fasi della vita e storia di patologia;
- la necessità di utilizzare flussi informativi per il governo clinico;
- la sostenibilità del Sistema Sanitario Regionale (SSR) e l'attenzione al valore etico dell'allocazione delle risorse; la razionalizzazione della spesa, attraverso adeguata valutazione dell'appropriatezza (es. documenti di *health technology assessment*), ottimizzazione dei budget su numeri reali di presa in carico delle persone colpite (classificati per esigenze di cura) e mediante economie di scala e marginalità derivanti dall'accentramento dei volumi dei beni erogati;
- la consapevolezza della recente innovazione tecnologica e della necessità di un continuo processo di formazione e riformulazione dei percorsi, che deve avvenire anche attraverso la ricerca clinica, potenzialmente in grado di apportare ulteriori risorse al sistema e al mantenimento di un'elevata competenza e visibilità della comunità professionale marchigiana;
- il conseguimento della trasparenza nella responsabilità di gestione, evitando la parcellizzazione e burocratizzazione in una quantità di articolazioni di servizi poco connessi;
- il perseguimento della trasparenza decisionale, in modo da esporre singole istanze e richieste ad un giudizio tra pari (*peer review*), limitando le pressioni (dall'alto o dal basso) nei confronti dei livelli politico-istituzionali, responsabilizzando i dirigenti su criteri oggettivi;



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- la consapevolezza del forte legame umano che si crea tra persone con patologia e equipe mediche dei Centri SM che li hanno in cura spesso dall'epoca della diagnosi, lungo tutta la storia, frequentemente pluridecennale della malattia;
- il riconoscimento del ruolo delle associazioni dei pazienti.

PARTE I - SCLEROSI MULTIPLA

2. ASPETTI CLINICO-EPIDEMIOLOGICI

2.1 INTRODUZIONE

La SM è una malattia cronica del Sistema Nervoso Centrale (SNC) su base infiammatoria immuno-mediata, caratterizzata da demielinizzazione e danno assonale che determinano compromissione, con variabile profilo temporale, delle funzioni motorie, sensitive, sensoriali, sfinteriche e mentali. E' curabile ma non guaribile.

E' la seconda causa di disabilità neurologica in giovani adulti dopo i traumi (Karmon e Weinstock-Guttman 2013).

L'aspettativa di vita nelle persone con SM è leggermente ridotta rispetto alla popolazione generale (Manouchehrinia et al. 2015).

L'eziologia della SM è sconosciuta anche se ne conoscono alcuni meccanismi patogenetici immuno-mediati (Kasper e Shoemaker 2010; Reich et al 2018). La malattia è verosimilmente multifattoriale; si sviluppa in individui geneticamente suscettibili ma richiede addizionali fattori ambientali (Goodin 2009).

Il fatto che la SM colpisca in giovane età, la sua lunga durata, il frequente sviluppo di progressiva disabilità, la perdita di produttività (anche legata ai soli tempi di cura), le terapie farmacologiche, i trattamenti riabilitativi, i dispositivi sanitari e le indennità determinano costi socio-sanitari molto elevati per la gestione di questa malattia. I costi delle terapie farmacologiche incidono maggiormente nelle persone con disabilità lieve-moderata.

In Italia il costo medio (anno 2015) per persona con SM è pari a 45.000 euro annui. A questa quota si aggiungono i costi intangibili stimati pari a oltre il 40% dei costi totali.

L'impatto economico della SM aumenta all'aumentare della gravità della patologia, da circa € 18 mila per gravità 'lieve' a € 84 mila per gravità 'severa'. (Kobelt et al. 2017).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

L'esordio della malattia avviene in genere tra i 20 e 40 anni ma è possibile l'esordio anche in età pediatrica (SM pediatrica - vedi pgf 2.4). L'Italia può essere considerata un'area a rischio medio-elevato per SM con stime di prevalenza di 113 casi su 100.000 abitanti e di incidenza di 4 casi per 100.000 abitanti/anno (dati 2013 dell'Atlante della SM della *Multiple Sclerosis International Federation* - <https://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>).

In Italia il rapporto donne/uomini è stimato di circa 2:1, tanto da rendere la SM un paradigma della Medicina di Genere.

Al fine di identificare le attività connesse alla SM, è stata eseguita una ricognizione della rete di offerta, attraverso numerosi incontri dei Neurologi Marchigiani responsabili degli Ambulatori dedicati per la diagnosi e la cura della SM, insieme con i Docenti dell'Università Bocconi di Milano, nell'ambito di un progetto nazionale intitolato MSMLab (Multiple Sclerosis Management Lab) dedicato alla progettazione e all'organizzazione di PDTA in varie Regioni Italiane dedicati alla SM.

Tale analisi ha permesso di adattare il percorso ideale della presa in carico del paziente SM al reale fabbisogno della popolazione regionale, sulla scorta delle risorse già presenti sul territorio.

Gli step del progetto hanno previsto:



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE



IDENTIFICARE LA COORTE IN CARICO

- Ricostruire attraverso i database amministrativi la coorte in carico
- Descrizione della coorte e analisi dei modelli di consumo



II PDTA

- Creazione del focus group con rappresentanza degli interessi istituzionali
- Definizione della mappa degli episodi per livello di severità



DEFINIZIONE DELLA RETE DI OFFERTA

- Analisi dello stato dell'arte tramite questionario
- Identificazione dei nodi della rete e dei «mandati» di rete
- Definizione delle logiche di coordinamento e scambio di rete

Sulla base dei dati epidemiologici, in coerenza con quelli rilevati dalla rete neurologica regionale e la stima riportata dall'AIMS, si conferma che la prevalenza di soggetti con SM sul territorio regionale è pari a circa 2.500-2.800 unità nel 2017.

2.3 DECORSO

Esiste un'estrema variabilità del decorso della malattia. Non sono facilmente identificabili indici di prognosi all'esordio che consentano di prevedere autonomia e qualità della vita a lungo termine.

La SM viene classificata in base al decorso in:

- **Recidivante-remittente** (SMRR): forma in cui si presentano episodi di disfunzione neurologica acuti/subacuti ("ricadute") a cui segue completa o parziale remissione. E' la forma più frequente all'esordio; il mancato recupero, dopo ogni ricaduta, determina disabilità a decorso additivo. I casi cosiddetti a decorso "benigno" sono infrequenti e stimati nell'ordine del 10%, dopo 20-30 anni di malattia (Hutchinson 2012);
- **Secondariamente progressiva** (SMSP): evoluzione secondaria della SMRR (circa nel 50% dei casi a distanza di 20 anni dall'esordio di malattia), è caratterizzata da lenta progressione della disabilità in assenza di recidive clinicamente rilevanti; quest'ultime si possono, comunque, verificare anche in questa fase.
- **Primariamente progressiva** (SMPP): decorso progressivo fin dall'esordio (tipicamente subdolo, non ben identificabile), generalmente in assenza di ricadute; quest'ultime però sono possibili (precedente denominazione di "SM Progressiva con sovrapposte ricadute" attualmente in disuso); 10-15% delle SM.

Nella fase progressiva (sia della SMPP sia della SMSP) si distinguono, dunque, i fenotipi con presenza o assenza di progressione della disabilità e di concomitante "attività" in termini di ricadute cliniche e/o di nuove lesioni alla RM (Lublin et al. 2014).

2.4 DIAGNOSI

La diagnosi differenziale della SM si pone con un'ampia gamma di malattie, anche rare, clinicamente complesse e nosograficamente controverse (Miller et al. 2008; Brownlee et al. 2016; Hardy et al. 2016). La diagnosi differenziale, soprattutto all'esordio, può essere difficile per fattori confondenti sia clinici sia laboratoristico-strumentali. Per tale ragione, la diagnosi deve essere effettuata da neurologi esperti che devono disporre di un *setting* diagnostico completo ed in continuo aggiornamento.

Le indagini diagnostiche devono essere effettuate al di fuori di un regime di ricovero ordinario (la diagnosi di SM non rientra nei "Livelli Essenziali di Assistenza" per ricoveri ospedalieri in regime di degenza ordinaria), ad eccezione di casi di particolare complessità clinica. Possiamo definire tale complessità clinica attraverso i seguenti criteri: (i) presentazione atipica con probabilità a priori medio-alta di diagnosi diversa da SM; (ii) grave perdita dell'autonomia funzionale.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

I possibili percorsi di diagnosi differenziale devono essere adattati al singolo caso, utilizzando un protocollo diagnostico standard definito e condiviso, al quale però possano essere aggiunti ulteriori accertamenti alla luce di un'attenta valutazione clinico-strumentale.

Formulare tempestivamente la diagnosi, minimizzando il rischio di una diagnosi errata, è oggi divenuta una priorità assoluta non solo per la ovvia complessiva gestione della persona, ma soprattutto per le decisioni terapeutiche che devono essere avviate il più precocemente possibile e che possono risultare non solo inefficaci ma dannose se la diagnosi non è corretta.

Nell'ultima decade sono stati sviluppati nuovi criteri diagnostici internazionali, elaborati da McDonald et al. nel 2001 e sottoposti a tre successive revisioni nel 2005, nel 2010 e 2017 (Thompson et al. 2018). L'ultima revisione rivede ed aggiorna l'applicazione dei precedenti criteri di McDonald in riferimento alle diagnosi di SM, alle diagnosi differenziali, alla appropriata applicazione in popolazioni diverse e in soggetti con manifestazioni atipiche.

La diagnosi di SM può richiedere anche molto tempo (anni) proprio per la dimensione "cronologica" dei criteri diagnostici. Infatti, i criteri diagnostici sono basati non solo sulla dimostrazione dell'interessamento di più parti del SNC ("disseminazione spaziale") ma anche del fatto che tale interessamento si sviluppi nel tempo ("disseminazione temporale") (Brownlee et al 2016; Thompson et al 2018).

Le indagini fondamentali per definire la diagnosi di SM sono:

- **Valutazione clinica (anamnesi ed esame obiettivo) neurologica.**
- **Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo e del midollo spinale senza e con mezzo di contrasto (mdc).**
Esiste un protocollo che prevede le modalità di esecuzione della RM in Italia (*guidelines* SIN – AINR - Filippi et al. 2013) e un *consensus* di implementazione (standard minimi) nelle regioni Marche e Abruzzo, viste le risorse attualmente disponibili, da parte di un gruppo di lavoro spontaneo di neurologi e radiologi (allegato 2). Tale protocollo subirà necessariamente aggiornamenti alla luce di recenti raccomandazioni internazionali (Traboulsee et al. 2016) e della proposta di nuovi criteri RM per la diagnosi di SM (Filippi et al. 2016).
- **Esami di laboratorio.** La batteria standard minima, riportata nella tabella sottostante, per i casi che non pongono significativi problemi di diagnosi differenziale, lasciando però libertà al neurologo, designato per la diagnosi, di ampliare la diagnostica (vedi tabella sottostante). Negli "esami speciali" di laboratorio è compreso l'esame del liquor cefalorachidiano (LCR) mediante rachicentesi: esame chimico-fisico di routine, esame citologico, determinazione dell'IgG Index secondo Link e la ricerca di sintesi intratecale di IgG con profilo oligoclonale (bande oligoclonali – BOC). La sensibilità/specificità non ottimale delle indagini liquorali per la diagnosi di SM, la non obbligatorietà per la definizione diagnostica e le controversie sull'uso come indicatore prognostico, sono i presupposti all'uso non routinario della rachicentesi (Hutchinson 2013; Brundin 2016; Killenstein e Uitdehaag, 2016). Al fine di minimizzare la cefalea post-rachicentesi è consigliato l'utilizzo di ago atraumatico (Armon e Evans 2005).

PRESTAZIONI DI LABORATORIO – STANDARD MINIMO

URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
EMOCROMO con formula: HB, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
ELETTROFORESI PROTEICA
VELOCITA' DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMASIE (VES)
PROTEINA C REATTIVA (QUANTITATIVA)
GLICEMIA
CREATININEMIA
ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
BILIRUBINA TOTALE E FRAZIONATA
FOSFATASI ALCALINA
GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (GAMMA GT)
ANTICOAGULANTE LUPUS-LIKE (LAC)
ANTICORPI ANTI CARDIOLIPINA
AC ANTI BETA2GPI
COMPLEMENTO: C3, C4
TIREOTROPINA (TSH) (eventuale FT3, FT4)
COBALAMINA (VIT. B12)
FOLATI
ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ANTICORPI ANTI CITOPLASMA DEI NEUTROFILI (ANCA)
ANTICORPI ANTI ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI (ENA)

PRESTAZIONI DI LABORATORIO – ESAMI “SPECIALI”

SIEROLOGIA HIV
ACE
FATTORE REUMATOIDE
ANTICORPI ANTI DNA NATIVO
INTRADERMOREAZIONE DI MANTOUX
PATHERGY TEST
ANTICORPI ANTI NMO (in caso di sospetta NMOSD)
ANTICORPI ANTI MOG (in caso di sospetta NMOSD) ATTUALMENTE EROGATI FUORI REGIONE
ESAME CITOCHIMICO LIQUOR
ESAME CITOLOGICO LIQUOR
NEFELOMETRIA (Indice di Link)
ISOELETTROFOCUSING (RICERCA BANDE OLIGOCLONALI)
PCR PER VIRUS NEUROTROFI

- **Potenziali evocati (PE).** La dimostrazione di alterazioni funzionali a carico dei sistemi visivo, somato-sensoriale, uditivo e motorio piramidale può contribuire all’accuratezza della diagnosi ed al monitoraggio nel tempo. I potenziali usati nella pratica clinica neurologica sono:
 - Potenziali Evocati Visivi (PEV): si usano i PEV da pattern. Rispetto agli altri PE hanno una maggiore rilevanza diagnostica per la maggiore sensibilità nell’identificazione di alterazioni subcliniche (Filippi et al. 2016; Lascano et al. 2017).
 - Potenziali Evocati Uditivi del Tronco (BAEPs).
 - Potenziali Evocati Somato-sensitivi (PES): evocati per stimolazione del n. tibiale posteriore alla caviglia e del n. mediano al polso.
 - Potenziali Evocati Motori (PEM).
 L’esecuzione routinaria a fini diagnostici di tutti i PE è controversa ad eccezione dei PEV.
- **Visite specialistiche e indagini strumentali di pertinenza di altre specialità.** In casi selezionati, possono essere necessarie competenze multispecialistiche, in particolare neuro-oftalmologica (visita oculistica almeno con esame dell’acuità visiva, del *fundus oculi* e del campo visivo in caso di neurite ottica; schermo di Hess in caso di diplopia con difficoltà di dimostrazione obiettiva) e uro-neurologica (valutazione clinico-strumentale per vescica neurologica, anche in previsione di trattamenti sintomatici).

2.5 STRUMENTI DI VALUTAZIONE UTILI PER IL FOLLOW-UP

Le indagini identificate per la diagnosi sono utili anche per il follow-up della SM, incluso il monitoraggio dei trattamenti (allegato 3).

Per la quantificazione dei deficit neurologici e dei sintomi (fatica, dolore, depressione, ansia) sono necessari strumenti di valutazione validati, utilizzati a livello internazionale (in particolare nei trial clinici), non eccessivamente *time-consuming* e condivisi, somministrati o proposti da parte di personale appositamente addestrato.

Si propongono i seguenti strumenti:

- ***Expanded Disability Severity Scale* (EDSS) (Kurtzke 1983).** Nonostante i suoi limiti rimane la scala più utilizzata nel contesto scientifico e assistenziale. Fornisce un punteggio totale sulla base di una complessa attribuzione di punteggi ai diversi sistemi funzionali di cui si compone (piramidale, sensitivo, cerebellare, visivo, sfinterico, cognitivo) e all’autonomia deambulatoria. Per garantire qualità e riproducibilità nell’esecuzione della EDSS è auspicabile che i neurologi dei Centri SM si certifichino per la somministrazione dell’EDSS standardizzata, secondo il protocollo Neurostatus (www.neurostatus.net). Il punteggio EDSS non solo è fondamentale per il follow-up clinico ma anche per il riconoscimento delle indennità di malattia. Al momento la *European Medicines Agency* (EMA) ne raccomanda per l’utilizzo anche nei *clinical trials* (allegato 4).
- ***Multiple Sclerosis Impact scale MSIS-29* (Hobart et al, 2004).** E’ un scala che valuta la ricaduta funzionale di disturbi fisici e psicologici nei soggetti con Sclerosi Multipla, considerando sintomi con ricorrenza specifica in questa malattia.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Fischer et al. 2001). Riunisce in un unico punteggio 3 componenti che esplorano rispettivamente funzionalità arto superiore, funzionalità arto inferiore e funzioni cognitive: (1) Test degli 8 metri (Timed 25-Foot Walk); (2) Test dei 9 pioli (9-Hole Peg Test - 9-HPT); (3) Paced Auditory Serial Addition Test -3 seconds (PASAT-3). Si tratta di una misura globale della disabilità proposta in sostituzione o in aggiunta alla EDSS e che potrebbe essere utile in considerazione dei cambiamenti in atto a livello internazionale nella valutazione generale dello stato di malattia nella SM.
- Ambulation Index (AI) (Hauser et al. 1983). E' obbligatoriamente utilizzata nel Registro AIFA per la prescrizione di Sativex.
- Scala per la fatica (Fatigue Severity Scale - FSS). (Krupp et al. 1989)
- Scala visuo-analogica (Visual Analogue Scale - VAS) per la valutazione del dolore (Wewers e Lowe 1990).
- Numeric Rating Scale (NRS) (Arroyo et al. 2013). Scala di valutazione numerica con cui i pazienti indicano il grado medio di sintomi correlati alla spasticità sperimentati nelle ultime 24 ore (con 0=assenza di spasticità, 10=peggiore spasticità possibile). E' obbligatoriamente utilizzata nel Registro AIFA per la prescrizione di Sativex.
- Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) (Goretti et al. 2014). E' raccomandata come test breve (circa 15 min) di valutazione cognitiva, validato e standardizzato internazionalmente che può essere usato nella pratica clinica quotidiana anche da operatori sanitari che non hanno una formazione neuropsicologica. Esso include il Symbol Digit Modalities Test (SDMT), il California Verbal Learning Test-2 (CVLT2) e il Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R).
- Brief Repeatable Neuropsychological Battery of Neuropsychological Tests (BRB) (Rao 1990). E' lo strumento maggiormente utilizzato per l'accertamento della disfunzione cognitive nella SM.
- Stroop Test. Finalizzato allo studio delle funzioni esecutive, la cui compromissione può essere più difficile da dimostrare, nonostante l'uso della batteria di RAO con cui pertanto si associa frequentemente. (Amato et al. 2006).
- Multiple Sclerosis Quality of Life-29 (MSQOL-29) (Rosato et al. 2018). E' un questionario strutturato di autovalutazione che la persona con SM può generalmente completare con poca o nessuna assistenza (sebbene possa essere somministrato da un intervistatore in caso di necessità, ad esempio in presenza di gravi deficit visivi o motori). E' un modo di verificare l'impatto multidimensionale della SM, gli interventi terapeutici e le strategie di adattamento, attraverso l'analisi del funzionamento fisico, sociale e del benessere emotivo. Fornisce una valutazione della qualità di vita (QoL) in relazione a "salute fisica" e "salute mentale". E' disponibile anche una versione elettronica
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Scala non specifica per la SM, utilizzata per lo screening della depressione e dell'ansia. E' un questionario autosomministrato che si compone di 7 domande relative a sintomi d'ansia e 7 a sintomi depressivi; ne derivano 2 corrispondenti punteggi (HADS-A e HADS-D) con range 0 - 21 (Zigmond e Snaith 1983).

2.6 INDICATORI PRECOCI DI PROGNOSI

L'esordio in forma di SMPP ha prognosi generalmente peggiore. Indicatori clinici di prognosi negativa in fase iniziale di SMRR, alcuni controversi, sono rappresentati dalle caratteristiche della sintomatologia iniziale, dal grado di recupero dopo il primo episodio, dall'età di esordio (negativa se più tardiva), dal sesso (peggiore nei maschi), dell'intervallo temporale tra episodio d'esordio e seconda ricaduta, dal numero di ricadute nei primi 5 anni di malattia (Confavreux et al. 2003; Langer-Gould et al. 2006; Tintore et al. 2015). La RM si dimostra un forte indicatore prognostico in termini di carico lesionale e localizzazione delle lesioni (Brex et al. 2002). Alcuni dati della letteratura suggeriscono un valore prognostico degli indici liquorali (BOC e Indice di Link), anche indipendente rispetto a quello della RM, nel predire la gravità del decorso nel lungo termine. L'utilità di questo dato per finalità terapeutiche è però controverso (Stangel et al. 2013). Gli indicatori prognostici clinici e di RM più forti sono quelli a 5 anni dall'esordio, ma sono ovviamente scarsamente utili per le decisioni terapeutiche in fase iniziale.

2.7 COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI E INFORMAZIONE SULLA MALATTIA

La diagnosi determina un profondo impatto emotivo sul paziente e i familiari, con implicazioni sulle scelte esistenziali. E' pertanto fondamentale una corretta comunicazione e informazione della persona coinvolta, di cui



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

è responsabile il neurologo esperto, che può essere affiancato da altre figure professionali, formate nelle problematiche della SM (es. psicologo, infermiere). La comunicazione della diagnosi, che deve essere fatta direttamente alla persona, deve avvenire in maniera tempestiva, necessita di *setting* e tempi adeguati.

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; inoltre essa si pone come condizione necessaria per l'instaurazione di un buon rapporto medico-paziente, fondato sulla fiducia e sul rispetto reciproci. 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. Nel parlare di sclerosi multipla è importante evitare eufemismi (malattia demielinizzante, malattia del sistema nervoso centrale etc.). Il termine Sclerosi Multipla, infatti, dovrebbe essere accompagnato da spiegazioni che aiutino a comprendere cosa sia realmente la malattia attraverso un'informazione chiara, franca e realistica. È infatti importante spiegare al paziente alcuni importanti aspetti come ad esempio il fatto che non si tratta di una malattia mortale, necessariamente grave e che, pur non essendo guaribile, è trattabile con nuovi farmaci efficaci grazie ad una ricerca scientifica sempre più promettente. Nella letteratura internazionale si sottolinea l'importanza di ripetuti colloqui in tempi diversi, nel periodo successivo alla prima comunicazione. In casi specifici, il neurologo può identificare la necessità di una presa in carico da parte di uno psicologo esperto per strategie di *coping*, soprattutto in presenza di un disturbo d'ansia e/o depressivo. Questa prima fase è critica per l'instaurarsi di una buona relazione tra equipe sanitaria e persona diagnosticata.

3. TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

I trattamenti farmacologici, DMD e sintomatici, devono essere assicurati ai pazienti con SM garantendo uniformità di accesso su tutto il territorio regionale attraverso una rete strutturata di prescrizione e somministrazione.

La terapia precoce della SMRR 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 della progressione della disabilità (cioè, ritardare o evitare la fase secondaria progressiva della malattia).

Il trattamento farmacologico della SM consiste nel:

- trattamento delle ricadute, basato sull'uso di corticosteroidi e.v. o per os a dosi equivalenti;
- trattamento di fondo, basato sull'impiego dei farmaci modificanti il decorso di malattia (che indicheremo con la sigla DMTs, dal termine frequentemente usato in letteratura di *disease-modifying therapies*) e sui farmaci immunosoppressori
- trattamento sintomatico: per esempio di disturbi sfinterici, disfunzione erettile, spasticità, fatica, tremore, depressione, ansia, dolore.

È importante sottolineare come il trattamento della SM rappresenti uno scenario in rapida e costante evoluzione, con nuove molecole in diverse fasi di sperimentazione, farmaci in via di approvazione da parte delle autorità regolatorie. Tali innovazioni comporteranno un continuo aggiornamento degli attuali algoritmi terapeutici. I trattamenti farmacologici necessitano di alcune indagini di laboratorio e di alcune consulenze/indagini strumentali di competenza di altre specialità (es. oculistica, cardiologia e dermatologia per fingolimod; malattie infettive nel caso di epatiti croniche o TBC latente per scelta di terapie immunosoppressive; Servizio igiene e sanità pubblica per vaccinazione anti-varicella zoster per fingolimod e alemtuzumab; etc).

3.1 Trattamenti farmacologici delle ricadute

Si definisce **ricaduta** (o episodio clinico o riesacerbazione) la comparsa di nuovi sintomi neurologici tipici di un evento infiammatorio demielinizzante acuto o il peggioramento di quelli preesistenti, di durata ≥ 24 ore in assenza di fattori precipitanti quali febbre o infezioni.

La terapia standard delle ricadute prevede l'infusione di metilprednisolone 1 grammo/die ev per 3-5 giorni (Berkovich 2013).

Quando dopo 5 giorni di steroide ad alte dosi non vi sono segni di recupero clinico e i deficit sono clinicamente significativi il ciclo può essere prolungato fino a 7-10 giorni o comunque non per non più di 2 settimane (ed eventualmente integrato con trattamenti quali la plasmateresi o le immunoglobuline ev) (Stork et al 2018).



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Per la gestione della terapia steroidea possono essere richiesti eventuali esami di laboratorio, secondo necessità.

3.2 Trattamenti farmacologici modificanti il decorso di malattia (DMTs)

I risultati di trial clinici e le conoscenze sui meccanismi patogenetici e neuropatologici impongono un intervento terapeutico in fase precoce di malattia.

Per questi motivi, i criteri diagnostici sono stati modificati negli ultimi anni per anticipare il più possibile la diagnosi e permettere il trattamento precoce.

Da oltre 15 anni sono disponibili farmaci modificanti il decorso di malattia, che hanno sensibilmente cambiato la storia naturale della malattia, riducendo le ricadute e migliorando la qualità di vita, anche se non sono disponibili univoche evidenze sull'efficacia nel ritardare l'inizio della fase progressiva. Hanno meccanismi d'azione eterogenei di tipo immunomodulante o immunosoppressivo, con possibile effetto neuroprotettivo.

I DMTs attualmente in commercio in Italia sono brevemente riassunti in tabella 3.

Essi impongono nella scelta terapeutica un'adeguata valutazione dei fattori prognostici disponibili e una farmacovigilanza attenta. Richiedono, inoltre, la creazione di una solida relazione tra neurologo e persona malata all'interno della quale possa essere soppesata la percezione dei rischi ed il potenziale impatto sulla qualità di vita sia della malattia sia dei DMTs. Infatti, alcuni hanno un profilo rischio / beneficio complesso per la potenziale comparsa di gravi eventi avversi, seppur rari. L'innovazione tecnologica in questo campo è molto rapida e di ciò si dovrà tenere conto per trarre vantaggio dalle inevitabili embrazioni tra ricerca clinica e passaggio in pratica clinica. Sono state recentemente delineate a livello internazionale indicazioni per la scelta dei DMTs nei pazienti con SM (Rae-Grant et al 2018; Rae-Grant et al 2018²; Montalban et al. 2018; Pardo e Jones 2017; Comi et al 2017).

3.2.1 Terapie per la Sclerosi Multipla Recidivante - remittente (SMRR): farmaci di I linea

Per la terapia di prima linea sono disponibili:

- interferone β IFN β -1a: Rebif®/Avonex®
- interferone β IFN β -1b: Betaferon®/Extavia®
- interferone β 1a peghilato: Plegridy®
- glatiramer (GA): Copaxone® 20mg/40mg
- teriflunomide (TER): Aubagio®
- dimetilfumarato: Tecfidera®

IFN- β

Rebif® (IFN β -1a) Pen/Sir/Cartucce s.c. 22 – 44 mcg (3 somm/sett)

Avonex® (IFN β -1a) Pen/Sir i.m. 30 mcg (1 somm/sett)

Betaferon® (IFN β -1b) fl s.c. 0,25mg (1 somm/die alterni)

Extavia® (IFN β -1b) fl s.c. 0,25mg (1 somm/die alterni)

Plegridy® (IFN β -1a peghilato) Sir/Pen s.c. 125mcg 0,5 ml (1 somm/ogni 2 sett)

Gli IFN β sono rimborsati nei pazienti con diagnosi di SM recidivante (SM) in cui riducono la frequenza e la gravità delle recidive

Solo l'IFN β - 1b è rimborsato anche nella SM secondariamente progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive.

Tra le reazioni avverse associate agli IFN β , la sindrome simil-influenzale risulta essere quella più frequente, seguita da un aumento delle transaminasi, disturbi gastrointestinali e infiammazioni nel sito di iniezione.

Esistono limitati studi clinici condotti sulla popolazione pediatrica (tra i 12 e i 16 anni di età) che hanno mostrato un profilo di efficacia e sicurezza simile a quello degli adulti, con diversificazione tra le specialità medicinali (solo Extavia® è indicato oltre che negli adulti anche negli adolescenti tra 12 e 17 anni di età)

L'IFN β -1a peghilato, approvato da AIFA a giugno 2015, pur avendo un profilo di efficacia molto simile a quello dell'IFN β -1a, si contraddistingue per un'azione più prolungata, dovuta alla pegilazione (Armoiry et al 2018)

Glatiramer acetato

Copaxone® (GA) Sir 20 mg/ml s.c. (1 somm/die)

Copaxone® (GA) Sir 40 mg/ml s.c (3 somm/sett.)

Il glatiramer, come gli IFN β , fa parte della categoria degli immunomodulanti, anche se il suo meccanismo d'azione non è ancora stato del tutto chiarito.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

E' indicato per il trattamento, negli adulti, delle forme di SM recidivante ed il trattamento a lungo termine deve essere valutato caso per caso dal clinico.

Non è indicato nelle forme progressive primarie e secondarie.

Gli studi riportano una riduzione del numero delle recidive ma non sono noti gli effetti del farmaco sulla progressione della disabilità e sulla durata delle recidive.

Subito dopo l'iniezione di glatiramer possono verificarsi i seguenti sintomi: vasodilatazione (vampate di calore), dolore toracico, dispnea, palpitazioni o tachicardia che, in genere, sono di breve durata e si risolvono spontaneamente, pertanto, la somministrazione in pazienti con disturbi cardiaci deve avvenire con cautela (Armoiry et al 2018).

Dimetilfumarato

Tecfidera® 14 cps 120 mg

Tecfidera® 56 cps 240 mg

Tecfidera è un farmaco immunomodulante che agisce attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare Nrf2 (fattore nucleare 2 eritroide 2-correlato).

E' una terapia di prima linea, autorizzata da gennaio 2015, indicata per il trattamento di pazienti adulti con SM recidivante-remittente.

La formulazione in capsule permette la somministrazione orale (la prima settimana si raccomandano 120 mg 2 volte al giorno poi 240 mg da assumere 2 volte al giorno con abbondante cibo).

Il farmaco richiede una serie di monitoraggi prima di intraprendere la terapia e periodicamente nel corso della terapia: valutazione della funzionalità renale ed epatica, emocromo completo con conta linfocitaria, Risonanza Magnetica prima dell'inizio del trattamento di riferimento.

Tra gli effetti collaterali si segnalano: flushing e vampate di calore agli inizi della terapia ed in modo intermittente nel corso del trattamento, disturbi gastrointestinali, linfocitopenia e leucopenia. La linfopenia prolungata e di intensità da moderata a severa deve essere valutata attentamente perché è stata associata se casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

Teriflunomide

Aubagio® 28 cpr riv 14 mg

La teriflunomide è un farmaco immunosoppressore che agisce inibendo in modo selettivo e reversibile l'enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi, necessario per la sintesi de novo della pirimidina. Di conseguenza la teriflunomide riduce la proliferazione delle cellule in divisione.

Il farmaco, approvato da AIFA ad agosto 2014, è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con SM recidivante-remittente, per somministrazione orale (14 mg al di).

Gli effetti collaterali più comuni sono: cefalea, nausea e diarrea, alopecia, aumento delle transaminasi, effetti sulla pressione arteriosa e riduzione della conta leucocitaria. Per questi parametri (pressione, transaminasi e conta leucocitaria) è richiesto un monitoraggio prima dell'inizio della terapia e durante il trattamento.

E' un farmaco potenzialmente teratogeno.

3.2.2 Terapie per la SMRR: farmaci di II linea

Oltre ai farmaci di prima linea, nuovi farmaci sono entrati negli ultimi anni nel repertorio farmacologico per la SM. Per la terapia di seconda linea sono disponibili:

- natalizumab: Tysabri®
- fingolimod: Gilenya®
- alemtuzumab: Lemtrada®

Questi farmaci sono caratterizzati da un'efficacia superiore in termini di riduzione del rischio di ricadute cliniche e accumulo di disabilità, ma anche da profili di tollerabilità e sicurezza più complessi.

Tali farmaci sono definiti di 'seconda linea', in quanto la somministrazione nella SMRR è limitata ai pazienti che presentano un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con farmaci immunomodulanti di prima linea, o che abbiano una malattia con andamento severo e rapidamente evolutivo fin dall'esordio.

Per la sua complessità la gestione della terapia con farmaci di II linea prevede un attento monitoraggio radiologico, laboratoristico, clinico (per questi farmaci è richiesta la compilazione dei Registri di Monitoraggio AIFA che definiscono i criteri di eleggibilità dei pazienti al trattamento) e delle reazioni avverse mediante le segnalazioni alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Natalizumab

Tysabri® IV fl 300 mg 15 ml/20mg/ml

Il natalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ad azione immunosoppressiva selettiva, diretto contro l'integrina $\alpha 4$ espressa dai linfociti. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia clinica del natalizumab nel ridurre il tasso di ricadute, la progressione della disabilità e l'aumento del carico lesionale alla RM nei pazienti con SMRR.

Il farmaco viene somministrato ogni 4 settimane in regime ambulatoriale, per via endovenosa, alla dose di 300 mg.

L'uso di TYSABRI è stato associato ad aumentato rischio di PML, un'infezione opportunistica causata dal poliomavirus JCV, che può risultare fatale o provocare grave disabilità. I fattori di rischio associati all'aumento del rischio di PML sono la presenza di anticorpi anti JCV, la durata del trattamento superiore ai 2 anni e l'uso precedente di farmaci immunosoppressori.

A causa di questo rischio, è necessario rivalutare periodicamente i rischi e i benefici su base individuale; i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio a intervalli regolari per tutta la durata del trattamento e per i 6 mesi successivi alla sospensione e, devono essere istruiti, insieme a coloro che li assistono, a riconoscere i segni e i sintomi precoci di PML. Recenti evidenze hanno indicato che la somministrazione ogni 6 settimane mantiene l'efficacia del natalizumab e riduce significativamente il rischio di PML.

Fingolimod

Gilenya® 28 cps 0,5 mg

Approvato dall'AIFA nel novembre 2011, il fingolimod è una terapia orale (dosaggio 0,5 mg/die) per la SMRR, che agisce come modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P).

Il farmaco, presenta effetti collaterali quali cefalea, incremento degli enzimi epatici, infezioni delle vie respiratorie, e diarrea, ma in particolare può indurre, dopo la prima assunzione, una bradicardia transitoria.

Il rallentamento del ritmo cardiaco più spesso rimane asintomatico, ma talora può causare al paziente sintomi quali malessere, vertigine, dispnea, lipotimia, che necessitano del pronto intervento dello specialista ed in casi estremi della somministrazione di farmaci quali atropina e cardiotonici.

La prima somministrazione del farmaco deve dunque avvenire in ambiente ospedaliero, in genere in regime di day-hospital, sotto stretto monitoraggio ECGrafico da protrarsi per almeno sei ore, durante le quali il clinico provvederà a controllare i valori di pressione arteriosa e lo stato generale del paziente.

Anticorpi monoclonali ad azione immunosoppressiva selettiva:

Alemtuzumab

Lemtrada® EV 1 fl 12 mg/1,2 ml

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale, approvato da AIFA ad aprile 2015, che riconosce la molecola CD52, espressa sulla membrana cellulare dei linfociti T e B, dei monociti/macrofagi e dei neutrofili.

Tale anticorpo (della sottoclasse IgG1) attiva la lisi cellulare mediata sia dal complemento sia dalle cellule ad azione citotossica (macrofagi, NK e T8) provocando così una marcata e persistente deplezione linfocitaria e, quindi, una soppressione del sistema immunitario.

La somministrazione deve essere effettuata per infusione endovenosa, per 5 giorni consecutivi il primo anno di terapia e per 3 giorni consecutivi il secondo anno.

Il trattamento può determinare un aumento del rischio di malattie autoimmuni mediate, compresi la porpora trombocitopenica idiopatica (ITP), disturbi della tiroide o, raramente, nefropatie. È, pertanto, necessario, prima di iniziare il trattamento e periodicamente fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione, effettuare l'emocromo completo con conta differenziale, controllare i livelli di creatinina sierica e valutare la funzionalità tiroidea.

Anche il rischio di infezioni è molto elevato e richiede la profilassi orale anti-herpes.

Rituximab

Il Rituximab è un anticorpo monoclonale anti-CD20 che determina una deplezione selettiva dei linfociti B. Il suo utilizzo è approvato per il trattamento del linfoma a cellule B, l'artrite reumatoide e le vasculiti sistemiche. Il farmaco, pur non essendo approvato per il trattamento della SM, si è dimostrato efficace in due studi clinici controllati di fase II ed in uno studio osservazionale (Hauser et al. 2008; Hawker et al. 2009 Salzer et al. Neurology 2016.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Sono prossimi all'entrata in commercio in Italia anche l'Ocrelizumab e la Cladibrina.

Modalità prescrittive farmaci DMTs

La Regione Marche, su indicazione della nota AIFA 65, ha individuato, con decreto n.45/2016 i centri prescrittori riportati in tabella:

STRUTTURE PUBBLICHE	STRUTTURE PRIVATE
Neurologia Pesaro AO Ospedali Riuniti Marche Nord	Istituto Santo Stefano
Istituto Malattie del Sistema Nervoso AOU Ospedali Riuniti Ancona	Villa Adria Ancona
Clinica neurologica AOU Ospedali Riuniti Ancona	
Neuropsichiatria infantile "G. Salesi" AOU Ospedali Riuniti Ancona	
Neurologia Senigallia - ASUR	
Neurologia Jesi - ASUR	
Neurologia Macerata - ASUR	
Neurologia Fermo - ASUR	
Neurologia S. Benedetto - ASUR	
Neurologia Ascoli Piceno - ASUR	
Neurologia Inrca Ancona	

Per i farmaci a base di fingolimod, natalizumab e alemtuzumab, AIFA ha disposto, ai fini delle prescrizioni a carico del SSN e dell'appropriatezza di utilizzo, l'obbligo di compilazione da parte dei Centri autorizzati della scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>.

I farmaci in classe A con nota AIFA 65 (determina n. 354/2018 del 2.03.2018 dell'AIFA aggiunto da AISM) e fingolimod (Gilenya®), sono erogati agli assistiti esclusivamente dalle Strutture Pubbliche del SSR (Farmacie Ospedaliere/Servizi Farmaceutici Territoriali di competenza dell'assistito) mediante la modalità della Distribuzione Diretta (DGR n.881/15 e s.m.i.) per l'utilizzo domiciliare.

I farmaci classificati come H-OSP (Tysabri® e Lemtrada®) sono farmaci a somministrazione endovenosa ad esclusivo uso ospedaliero.

Tabella - DMTs con indicazione specifica per SM in commercio in Italia.

DENOMINAZIONE	CARATTERISTICHE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	INDICAZIONE TERAPEUTICA	DATA DI APPROVAZIONE DEGLI ENTI REGOLATORI
IFN β-1a	Interferone prodotto da cellule di mammifero; sottocutanea o intramuscolare	SMRR	FA: 1996 EMA: 3/1997 ITALIA: 1999
IFN β-1b	Interferone prodotto da cellule di E. coli; sottocutanea	SMRR; SMSP	FDA: 7/1993 EMA: 11/1995 ITALIA: 3/1997
PegIFN β 1a	Immunomodulatore; sottocutanea	SMRR	EMA: 7/2014 FDA: 8/2014
GLATIRAMER ACETATO	Immunomodulatore; sottocutanea	SMRR	FDA: 1996 EMA: 2000 ITALIA: 2002
NATALIZUMAB	Anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina VLA-4; endovenosa	SMRR a elevata attività	FDA: 11/2004 EMA: 6/2006 AIFA: 12/2006
FINGOLIMOD	Modulatore dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR); orale	SMRR a elevata attività	FDA: 9/2010 EMA: 3/2011 AIFA: 11/2011
DIMETILFUMARATO	Estere metilico dell'acido fumarico; orale	SMRR	FDA: 4/2013 EMA: 2/2014 AIFA: 4/2014
TERIFLUNOMIDE	Immunosoppressore ad azione selettiva; inibisce in modo reversibile l'enzima mitocondriale DHO-DH; orale	SMRR	FDA: 9/2012 EMA: 8/2013 AIFA: 8/2014
ALEMTUZUMAB	Anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro la proteina CD52; endovenosa	SMRR	EMA: 9/2013 AIFA: 4/2014 FDA: 11/2014



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

3.3 Terapie ad azione immunosoppressiva per la SMRR

Mitoxantrone

E' un agente antineoplastico citotossico con efficacia terapeutica in numerose neoplasie, il cui meccanismo d'azione presunto nella SM è l'immunosoppressione.

E' indicato per il trattamento di pazienti con SM recidivante altamente attiva associata a disabilità con rapida evoluzione in cui non esistono opzioni terapeutiche alternative.

Tale terapia, somministrata sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici citotossici, deve essere utilizzata solo dopo la valutazione del rapporto beneficio-rischio, in particolare per quanto riguarda i rischi ematologici e cardiaci.

Farmaci inseriti nelle liste per uso consolidato (L. 648/96 F.ci in Neurologia- all. 4)

In Italia i farmaci azatioprina e ciclofosfamide sono prescrivibili e rimborsati dal SSN per la terapia delle malattie autoimmuni a carattere neurologico (inclusa la SM), secondo le modalità previste dalla lista dei farmaci approvati "per uso consolidato" ex L. 648/96.

Ciclofosfamide

Agente alchilante che lega il DNA cellulare interferendo con la mitosi e la replicazione linfocitaria, ed è indicata nel trattamento immunosoppressorio delle malattie autoimmuni del SNC; il suo uso nella SM è limitato alle forme transizionali di malattia (da RR a SP) che presentano ancora una residua attività infiammatoria (ricadute cliniche e aumento del carico lesionale alla RMN), o come terapia di induzione a dosi sostenute nelle forme ad evoluzione maligna.

Azatioprina

È un antimetabolita per uso orale usato solitamente per il trattamento delle malattie autoimmuni e nei trapianti d'organo. Nella SM, tale farmaco può costituire un'alternativa ai farmaci di prima linea quando gli effetti collaterali di IFN e GA risultino intollerabili ai pazienti, a condizione che non vi sia evidenza di attività di malattia clinica o di RM tale da giustificare il passaggio a farmaci di seconda linea e non sia necessaria una terapia immunosoppressiva di tipo "rescue".

In particolare, un recente studio indipendente ha dimostrato che nella SMRR il *farmaco generico* azatioprina ha un'efficacia non-inferiore a quella degli interferoni beta. La prescrizione deve tenere in considerazione anche il differente profilo di effetti collaterali dei due prodotti (AIFA Nota 65 - *Massacesi L et al. PLoS One. 2014*).

3.4 Trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard

Sono rivolte a ridurre l'intensità dei sintomi della malattia ed il conseguente impatto negativo degli stessi sulla qualità di vita dei pazienti.

Comprendono farmaci contro la spasticità, i disturbi urinari e sessuali, il dolore, la fatica, le alterazioni del tono dell'umore che vengono indicati nell'allegato 1.

3.4.1 I Cannabinoidi nella SM

La Legge Regionale 26 del 7 agosto 2017 concernente l'Uso terapeutico della cannabis stabilisce disposizioni di carattere generale sull'impiego di medicinali e preparati galenici magistrali a base di cannabis, per finalità terapeutiche, da parte degli operatori sanitari e delle strutture del SSR e, in particolare, promuove l'omogeneità di applicazione su tutto il territorio regionale ed il monitoraggio dei consumi dei suddetti medicinali.

A tal proposito, con DGR n.1467 dell'11/12/2017 sono state approvate le linee d'indirizzo procedurali ed organizzative per l'attuazione della Legge Regionale.

Considerato che le evidenze scientifiche fino ad ora prodotte riguardanti l'efficacia sono di qualità moderata e talvolta contraddittorie, l'uso medico della cannabis deve essere considerato un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali.

Allo stato attuale, sono presenti sul mercato nazionale e internazionale diversi medicinali contenenti cannabis. Di seguito sono riportati i farmaci con le indicazioni relative solo alla Sclerosi Multipla:



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

FARMACO	FORNITORE	INDICAZIONI	CENTRI AUTORIZZATI
Sativex (formulazione spray oromucosale)	Almirall - Italia	Trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM) che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia	Neurologia -AO OR Marche Nord Neurologia -AOU OR AN Clinica Neurologica -AOU OR AN Neurologia Osp. Fabriano -ASUR Neurologia Osp. Fermo - ASUR Neurologia Osp. Macerata - SUR Neurologia Osp. Jesi -ASUR Neurologia Osp.S.Benedetto - ASUR Neurologia Osp.Ascoli Piceno -ASUR Neurologia Osp.Senigallia - ASUR Neurologia INRCA Ancona
Bedrocan Bediol Bedrobinol Bedica (infiorescenze)	Distributori italiani autorizzati all'importazione di materie prime. Office for medicinale cannabis, Ministero Salute, Welfare, Sport (Olanda)	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM) che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia; 	Neurologia -AO OR Marche Nord Neurologia -AOU OR AN Clinica Neurologica -AOU OR AN Neurologia Osp. Fabriano -ASUR Neurologia Osp. Fermo - ASUR Neurologia Osp. Macerata - SUR Neurologia Osp. Jesi -ASUR Neurologia Osp.S.Benedetto - ASUR Neurologia Osp.Ascoli Piceno -ASUR Neurologia Osp.Senigallia - ASUR Neurologia INRCA Ancona
Cannabis FM2 (infiorescenze)	Istituto Chimico Farmaceutico Militare	<ul style="list-style-type: none"> Analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali; Analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rilevato inefficace; 	

La **rimborsabilità a carico del SSR è riservata esclusivamente ai pazienti residenti** nella Regione Marche. Per quel che riguarda la prescrizione, le modalità sono riassunte in tabella:

FARMACO/PRODOTTO	MODALITA' PRESCRITTIVE
Sativex®	-Registro di monitoraggio AIFA, -Ricetta SSN da rinnovare volta per volta.
Bedrocan/Bediol/Bedrobinol/ Bedica/ Prodotti Istituto Chimico Farmaceutico Militare (FM-2 e FM19)	-“Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis” predisposta dall'ISS (valida anche come PT), -Richiesta di allestimento di preparazione magistrale (valida anche come ricetta SSN da rinnovare volta per volta), ai sensi della Legge 94/98, -Acquisizione, previa informazione, del consenso informato del paziente, -Richiesta di permesso d'importazione, se necessario, ai sensi del DM 11 febbraio 1997 (la richiesta deve essere nominativa e per singolo paziente).

La dispensazione della specialità medicinale Sativex® e dei preparati vegetali a base di cannabis viene Al fine di ridurre i tempi di attesa agli assistiti per la fornitura del farmaco magistrale, i Servizi Farmaceutici del SSR, qualora siano impossibilitati a fornire direttamente le preparazioni magistrali a base di cannabis, potranno approvvigionarsi presso un'altra farmacia del SSR, ospedaliera oppure autorizzare una farmacia convenzionata sia pubblica che privata. Al fine del **monitoraggio** delle terapie con infiorescenze a base di cannabis, il farmacista deve raccogliere le schede ISS per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis e trasmetterle, all'ARS Marche.

E', inoltre, previsto un **Sistema di Sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale** coordinato dall'ISS, attraverso la raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse associate alla somministrazione delle preparazioni magistrali a base di cannabis, secondo le procedure del sistema di fitosorveglianza.

Gli operatori sanitari che osservino una sospetta reazione avversa forniscono tempestiva comunicazione all'ISS (entro due giorni lavorativi) della reazione utilizzando la scheda di segnalazione.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

4. LE ALTRE IIDDs

Le altre entità nosografiche che, compatibilmente con la complessità e le controversie sul loro inquadramento, si classificano all'interno delle IIDDs e che sono di competenza dei Centri SM sono:

4.1 *Sindrome Radiologicamente Isolata (Radiologically Isolated Syndrome - RIS)*

Riscontro occasionale di lesioni infiammatorie del SNC alla RM che rispettano criteri di disseminazione spaziale (e talvolta anche temporale – “progressione radiologica”) utilizzati per la diagnosi di SM, in assenza di correlato clinico ritenuto congruo (Okuda et al. 2009) (tabella 4). Si tratta di una condizione rara, ovviamente correlata all'utilizzo della RM, più frequente nei familiari di persone con SM. In circa il 30% delle persone con RIS si sviluppa un evento clinico entro 5 anni dalla prima RM e circa il 10% sviluppa una SMPP (Okuda et al. 2014; Kantarci et al. 2016). Al momento non ci sono indicazioni al trattamento con DMTs (anche se ci sono atteggiamenti controversi nella pratica clinica), ma ad un attento follow-up clinico e di RM, finalizzato a cogliere il passaggio ad una SM clinicamente definita (Labiano-Fontcuberta e Benito-León 2016).

4.2 *Sindrome Clinicamente Isolata (Clinically Isolated Syndrome - CIS)*

E' caratterizzata da un episodio isolato con quadro clinico e laboratoristico-strumentale suggestivo di demielinizzazione, in assenza di criteri sufficienti per diagnosi di SM (“SM possibile”). Il decorso non è prevedibile all'esordio; infatti, dopo 15-20 anni, un terzo dei casi ha una disabilità minima o assente e una metà invece sviluppa una SMSP (Miller et al. 2012). In uno studio su 1047 casi di CIS, si è osservato un tasso di conversione in SM clinicamente definita (ovvero comparsa di un secondo episodio neurologico) di circa il 60% in 4 anni. La presenza di BOC, l'entità del carico lesionale alla RM e la giovane età sono fattori di rischio per la conversione (Kuhle et al. 2015). Alcuni studi condotti in persone con CIS (definita per l'assenza dei criteri radiologici riportati nei criteri di McDonald-Polman ante revisione 2010), evidenziano l'efficacia di alcuni farmaci nel modificare la prognosi a breve tempo, in termini di ricadute e di carico lesionale alla RM (dunque, di ritardare diagnosi di SM) (PreCISE, BENEFIT, ETOMS, REFLEX, CHAMPS, TOPIC) (Freedman et al. 2014), a favore di una terapia precoce della SM. Studi osservazionali (Jokubaitis et al. 2015) e di estensione di alcuni trial clinici (fino a 11 anni - Kappos et al. 2016), confermano l'effetto protettivo dei DMTs.

4.3 *Encefalomielite Acuta Disseminata (Acute Disseminated Encephalomyelitis - ADEM) e altre forme monofasiche*

Si tratta di forme per lo più monofasiche, che spesso sono precedute da una riconoscibile infezione o vaccinazione, generalmente caratterizzate sul piano clinico da un quadro encefalopatico e da un quadro RM di lesioni infiammatorie acute e diffuse, più frequenti in età pediatrica. Può essere preceduta da infezioni virali (anche vaccinazioni sono state associate). L'ADEM tipica si caratterizza per la presentazione acuta o subacuta di un interessamento multifocale del SNC che include una sintomatologia encefalopatica (alterazioni comportamentali, confusione, alterazioni della coscienza, etc). La RM si caratterizza per la presenza di lesioni multifocali della sostanza bianca, che generalmente prendono di contrasto. Nei 3 mesi successivi all'esordio i sintomi regrediscono (ma possibili esiti) e la RM non evidenzia nuova attività infiammatoria. Il LCR è generalmente negativo per BOC e può evidenziare lieve pleiocitosi e iperproteinorachia. A questa descrizione tipica si devono aggiungere forme atipiche (singola lesione encefalica) o ricorrenti o multifasiche che pongono significativi problemi di diagnosi differenziale. E' indicato un precoce trattamento (plasmaferesi, Ig ev, steroidi). (Krupp et al. 2007; Pohl et al. 2016).

4.4 *Malattie dello Spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD)*

Si tratta di un complesso di sindromi neurologiche associate ad alcune caratteristiche di neuroimmagine e di laboratorio che sono state poste sotto questa unica denominazione per favorire l'inquadramento nosografico e la ricerca scientifica. I criteri diagnostici sono riportati in Tabella 5



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

(Wingerchuk et al. 2015). Si stima una prevalenza di 1 - 4.4/100.000 nei Paesi Occidentali (Trebst et al. 2014). L'andamento è tipo relapsing/remitting; un decorso secondariamente progressivo è eccezionale. In genere, in assenza di trattamento, la prognosi, in termini di disabilità, è sfavorevole: a 5 anni dall'esordio, circa la metà dei pazienti ha un severo deficit visivo permanente e una compromissione dell'autonomia deambulatoria (Weinshenker e Wingerchuk 2017). In questo spettro di malattie, si studiano non solo gli Ac anti-aquaporina -4 (vedi criteri) ma anche gli Ac anti-glicoproteina oligodendrocitica della mielina (MOG - *myelin oligodendrocyte glycoprotein*) (Kitley et al. 2014). La Sindrome da anticorpi anti-MOG si configura ormai come una entità nosologica autonoma sia in età pediatrica che nell'adulto (Cobo-Calvo et al 2018; Ramanathan 2018). Il trattamento degli episodi acuti prevede l'uso di plasmaferesi, immunoglobuline endovena (Igev) e metilprednisolone. Il trattamento a lungo termine viene iniziato con azatioprina e rituximab, ma sono utilizzati anche i seguenti farmaci: metotrexate, micofenolato mofetile, Igev e tocilizumab (Trebst et al. 2014). Nessuno di questi farmaci ha indicazione specifica; alcuni hanno indicazione generica (Legge 648/1996 - Aggiornamento Liste Farmaci ad uso consolidato), gli altri sono *off-label* (D.L. n. 23 del 17 febbraio 1998 - Art. 3 comma 2 - coordinato con la legge di conversione n.94 dell'8 Aprile 1998; legge Finanziaria 2008 - Art. 82).

5 SM IN GRAVIDANZA

Di particolare rilevanza sono gli effetti prodotti dai DMTs su fertilità, gravidanza e allattamento.

Fertilità: in linea generale, i dati disponibili in letteratura relativi alla fertilità, nell'uomo e nella donna, sono molto limitati.

Gravidanza: nelle donne in età fertile, è sempre raccomandato l'utilizzo di opportune misure contraccettive. Nel caso in cui si inizi o si pianifichi una gravidanza, occorre valutare sia i rischi connessi alla terapia per la SM (rischio di aborto spontaneo) sia quelli associati alla sospensione della terapia (rischio di ricadute soprattutto nelle pazienti con alto tasso di ricadute prima dell'inizio del trattamento). In alcuni casi, è stata dimostrata una tossicità riproduttiva e, pertanto, la terapia deve essere sospesa prima dell'inizio della gravidanza. Nel caso della teriflunomide, le donne che desiderano iniziare una gravidanza, devono interrompere la terapia ed essere sottoposte ad una procedura di eliminazione accelerata per conseguire più rapidamente una concentrazione plasmatica del farmaco inferiore a 0,02 mg/l per ridurre il rischio di malformazioni fetali. La teriflunomide, nel soggetto maschio, può indurre tossicità embrio-fetale-maschio-mediata anche se il rischio è considerato basso. Le donne in terapia con fingolimod, per eliminare il farmaco dall'organismo, devono sospendere la terapia circa due mesi prima dall'inizio della gravidanza. Per quel che riguarda alemtuzumab, il periodo di wash out deve essere di circa 4 mesi. Nel caso di terapie ad azione immunosoppressiva, è da sottolineare che mitoxantrone è genotossico e potenzialmente teratogeno, pertanto, gli uomini in terapia devono utilizzare metodi contraccettivi durante e per almeno 6 mesi dopo la terapia e le donne per almeno 4 mesi; analogo discorso vale per la ciclofosfamide. Per entrambi i farmaci deve essere considerata la conservazione dei gameti prima dell'inizio della terapia.

L'azatioprina che, negli studi animali, si è rivelata teratogena e embriotossica, richiede almeno 3 mesi di wash out.

Di seguito si riporta la tabella riepilogativa:

Farmaco	Wash-out (mesi)
Interferoni-beta	0-1 (probabilmente non necessario)
Glatiramer acetato (copolimero-1)	0
Fingolimod	2
Dimetilfumarato	0-1 (probabilmente non necessario)
Teriflunomide	1 e ½ da prima rilevazione liv. plasmatici 0,02 mg/l (contenuti dopo 2 sett.)
Natalizumab	0-1 (probabilmente non necessario)
Alemtuzumab	4
Mitoxantrone	6
Ciclofosfamide	6



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Azatioprina 3 (consigliato sia nell'uomo sia nella donna)

Allattamento: Mentre per gli interferoni e il glatiramer non sono disponibili dati riguardanti l'escrezione nel latte materno, natalizumab, teriflunomide, fingolimod e alemtuzumab sono escreti nel latte materno, per cui le donne in trattamento non dovrebbero allattare.

L'allattamento al seno, per tutti i farmaci ad azione immunosoppressiva, è controindicato durante il trattamento.

Farmaco	Allattamento
Interferoni- beta	Dati non disponibili sull'escrezione nel latte materno. E' necessario decidere se interrompere l'allattamento o la terapia.
Glatiramer acetato	Dati non disponibili sull'escrezione nel latte materno. Occorre considerare i rischi e i benefici relativi per la madre e il bambino
Fingolimod	Il farmaco viene escreto nel latte materno. Le donne in trattamento non devono allattare con latte materno
Dimetilfumarato	Dati non disponibili. Devono essere presi in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna
Teriflunomide	Il farmaco viene escreto nel latte materno. Le donne che allattano al seno non devono essere trattate con teriflunomide
Natalizumab	Il farmaco viene escreto nel latte materno. Durante il trattamento l'allattamento deve essere sospeso.
Alemtuzumab	Dati non disponibili sull'uomo. L'allattamento al seno deve essere sospeso durante ogni ciclo di trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima infusione di ogni ciclo di trattamento
Mitoxantrone	Il farmaco viene escreto nel latte materno anche a distanza di 28 giorni
Ciclofosfamide	Il farmaco viene escreto nel latte materno. Allattamento controindicato durante la terapia
Azatioprina	Il farmaco viene escreto nel latte materno. Allattamento controindicato durante la terapia

6 SM IN ETÀ PEDIATRICA

Nel 2007 nasce l'esigenza di un gruppo di esperti in sclerosi multipla dell'età pediatrica, composto da neurologi pediatri, genetisti, epidemiologi, neuropsicologi e immunologi, riuniti nell'International Pediatric MS Study Group che ha lavorato alla stesura di un consensus su criteri diagnostici e trattamento (Krupp et al, 2013). Importante chiave di lavoro è definire le differenze tra MS in età pediatrica ed età adulta; in particolare quali risultati provenienti dagli studi su adulti possono essere d'aiuto nella popolazione pediatrica. Studi di follow-up hanno dimostrato una maggiore frequenza di ricadute nei bambini rispetto agli adulti (Gorman et al, 2009); altri hanno dimostrato un più evidente carico lesionale T2 all'esordio (Ye et al, 2009) oltre ad una maggiore compromissione cognitiva rispetto la popolazione adulta (Amato et al, 2009). Tutto ciò fa supporre che una maggiore attività infiammatoria differenzerebbe i bambini dagli adulti sottolineando pertanto la necessità di studi specifici indirizzati alla fascia pediatrica.

6.1 Epidemiologia

L'esordio di SM in età pediatrica è al di sotto dei 16 anni e rappresentano il 2-5% di tutti i pazienti affetti da SM (Renoux et al, 2007). Le informazioni relative all'*incidenza di SM* nella popolazione pediatrica sono scarse e calcolate a livello nazionale; in Germania viene riportata un'incidenza annuale di 0.3/100.000 (Langer-Gould, 2011) mentre negli Stati Uniti d'America i valori salgono a 0.51/100.000. Per quanto riguarda l'Italia abbiamo un'ultima segnalazione ristretta alla regione Sardegna che evidenzia incidenza di 0.65/100.000 l'anno, più alta rispetto a quella riportata nel resto dell'Europa (Dell'Avvento et al, 2015). Nel 2016 e' nato un nuovo network italiano dedicato alla SM Pediatrica, IPedMS. Promosso dalla FISM, la Fondazione di AISM in collaborazione con la Società Italiana di Neurologia (SIN), la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Società Italiana di Neurologia Pediatrica (SINP) e la Società Italiana di Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza (SINPIA) è la prima rete italiana a supporto dei bambini e degli adolescenti con SM e delle loro famiglie. L'obiettivo principale è quello di creare un Registro Italiano della SM in età pediatrica allo scopo di studiare percorsi diagnostici terapeutici assistenziali mirati all'età pediatrica e ai fini di ricerca scientifica poiché essendo la SM in età pediatrica una patologia rara, è indispensabile raggiungere una adeguata massa critica di soggetti affetti.

Circa il 32%-50% dei pazienti pediatrici (bambini ed adolescenti) con primo attacco infiammatorio/demielinizante evolve a SM entro i 5 anni. L'impatto della SM nell'età infantile coinvolge oltre l'aspetto medico anche quello neuropsicologico. Problemi a breve termine sono rappresentati da crisi comiziali, faticabilità, depressione, impaccio motorio oltre a disabilità cognitive. In



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

uno studio emerge che il 50% dei pazienti affetti da SM ripete l'anno scolastico, in particolare se l'esordio della malattia era oltre gli 11 anni. Mediamente, i pazienti pediatrici presentano disabilità all'età di 20 anni ed in particolare la transizione alla forma di SM secondariamente progressiva subentrerebbe circa 10 anni prima rispetto ai pazienti con prima presentazione clinica in età adulta (Renoux et al, 2007). Dal punto di vista eziopatogenetico gli esatti fattori causali per lo sviluppo di SM pediatrica sono a tutt'ora, sconosciuti (Huppke et al, 2014). L'incidenza della SM pediatrica non differisce significativamente tra maschi e femmine. L'influenza ormonale è testimoniata da un maggiore rischio in ragazze con menarca precoce e dalla maggiore incidenza di recidive in corso di periodo perimenarca. Altri fattori segnalati associati ad un maggiore rischio di conversione a SM è l'obesità (Langer-Gould et al, 2013) ed i valori ridotti di Vitamina D. E' stato inoltre osservato un importante aumento del titolo anticorpale verso EBV prima dell'esordio o in caso di recidiva di SM e la genetica sta dimostrando una maggiore suscettibilità alla malattia in soggetti con espressione HLA DRB1*15. Nel bambino l'uso della scala EDSS è limitato dalla sua scarsa capacità di rappresentare il reale quadro clinico del paziente pediatrico, avente solitamente un punteggio basso e non sensibilmente modificato dalla malattia. Si sta approcciando pertanto all'utilizzo di scale diverse, ad esempio il test del cammino di 6 minuti (usato nelle malattie neuromuscolari) che necessitano però di essere validate in SM. Studi di Risonanza Magnetica (RM) pubblicati su pazienti pediatrici hanno focalizzato sul fatto che il carico lesionale, in particolare il numero più che il volume delle alterazioni di segnale evidente alla RM, rappresenti un buon indicatore a breve termine di malattia e pertanto nei trials clinici (Chabas et al, 2008).

6.2 Diagnosi

L'International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) ha proposto nel 2007 e poi revisionato la classificazione dei disordini demielinizzanti acquisiti malattia infiammatoria a carico del SNC (Krupp et al, 2013). Tali criteri in bambini di età inferiore ai 12 anni hanno dimostrato un valore predittivo positivo molto basso (del 32% circa) rispetto a quello riscontrato in pazienti tra i 12 ed i 16 anni dove la loro sensibilità e specificità (76%) si avvicina a quella osservata nella popolazione adulta (79%) ed il loro valore predittivo negativo è del 100% (Sadaka et al, 2012).

Le sindromi demielinizzanti acquisite in età pediatrica e adolescenziale (<18 anni di vita) possono presentarsi come sindrome infiammatoria clinicamente neuriti ottiche, mieliti trasverse encefalomieliti acute disseminate o SM. Le neuriti ottiche rappresentano il 22-36 % dei casi, le mieliti trasverse il 3-22%, l'ADEM 19-32% dei casi mentre i casi diagnosticati come SM variano dal 15 al 45%. Fino al 10.5% dei pazienti con SM hanno avuto il loro esordio prima dei 18 anni di vita.

La sindrome infiammatoria clinicamente isolata (CIS) Pediatrica è definita dalla presenza di un evento clinico di presunta origine infiammatoria/demielinizzante, in assenza di storia di precedente neurite ottica o mielite trasversa o sindrome emisferica/tronco-encefalica, e senza sintomi riconducibili ad encefalite associata a febbre. La diagnosi si basa sulle immagini RM ed i sintomi, come nella popolazione adulta, debbono durare almeno 24 ore. Studi longitudinali hanno chiaramente dimostrato che una diagnosi di SM è assai improbabile in caso di primo evento clinico associato a RM negativa; in particolare in un follow-up a 2-4 anni nessuno dei bambini con RM negativa sviluppa SM dopo un primo episodio clinico (Wilejto et al, 2006). Tuttavia in uno studio su adulti seguiti per 20 anni la percentuale di ricorrenza di un secondo evento clinico, compatibile quindi con diagnosi di SM, sale al 21% (Fisiniku et al, 2008).

L'Encefalomielite acuta disseminata (ADEM) in età Pediatrica rappresenta un primo evento clinico, multifocale, a carico del SNC, di verosimile natura infiammatoria in assenza di febbre. Non devono presentarsi altri eventi clinici o nuove lesioni alla RM oltre i tre mesi dall'esordio per essere definita acuta e autolimitantesi. Le lesioni iperintense, nelle sequenze TR lungo, sono tipicamente diffuse, di diametro oltre 1-2 cm, coinvolgenti la sostanza bianca, talora anche la sostanza grigia dei nuclei della base o del talamo, più raramente sono evidenti anche nelle sequenze T1. Si osserva un *contrast-*



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

enhancement dopo gadolinio nel 14-30% dei casi (Verhey et al, 2011). Si segnala che solo raramente sono riscontrate bande oligoclonali nel liquor. L'ADEM ha un decorso monofasico ma altri eventi sono considerati possibili manifestazioni della stessa, qualora riscontrati entro tre mesi (inquadabile come ADEM multifasica). Sono state segnalate casistiche pediatriche, in particolare due dove rispettivamente l'1.7% (Neuteboom et al, 2008) ed il 3.8% (Mikaeloff et al, 2007) dei casi presenta recidive. L'ADEM pediatrica quale presentazione di SM nei bambini è riportata con percentuale variabile che va dal 2 al 10%; un nuovo evento clinico dopo un primo definito ADEM accade solitamente entro i 2 anni dal primo (Suppiej et al, 2008) e solo raramente più a distanza.

L'SM clinicamente definita in età pediatrica è contraddistinta da una delle seguenti condizioni:

- due o più eventi clinici di presunta origine infiammatoria cerebrale (non ADEM) separati da almeno 30 giorni di distanza e coinvolgenti almeno due aree distinte del SNC;
- un episodio tipico (non ADEM) di natura infiammatoria, associato a caratteristiche di RM compatibili con la revisione dei criteri di McDonald 2010 (Polman et al, 2011) per disseminazione spaziale (*DIS) e disseminazione temporale (*DIT);
- un episodio inquadabile come ADEM, seguito da un nuovo evento clinico a distanza di tre o più mesi dopo l'esordio dei sintomi, associato a lesioni alla RM compatibili con criteri per DIS (Polman et al, 2011);
- un primo singolo evento acuto, non compatibile con ADEM, associato a caratteristiche RM consistenti con DIS e DIT secondo i criteri revisionati di McDonalds 2010 (applicabile soltanto a bambini di età uguale e superiore a 12 anni).

*DIS = 1 o più lesioni evidenti alle sequenze T2 in almeno in 2 delle 4 sedi tipiche per SM (periventricolari, iuxtacorticali, sottotensorali o midollari).

*DIT = simultanea presenza di lesioni asintomatiche attive (positive al gadolinio) e lesioni silenti (senza presa di contrasto) in una stessa RM eseguita in qualsiasi momento; oppure simultanea presenza di una nuova lesione iperintensa in T2 e/o lesione(i) positive al gadolinio ad una stessa RM eseguita al follow-up.

Da segnalare che i bambini con età <12 anni differiscono clinicamente dagli adolescenti per manifestazioni più polimorfe, più volte inquadabili come ADEM, oltre che per un minor riscontro di bande oligoclonali liquorali. Nonostante ciò, indipendentemente dall'età di esordio, l'SM in epoca infantile in oltre il 95% dei pazienti si presenta con andamento *relapsing-remitting* (Chntnis et al, 2009).

Neuromielite Ottica (NMO) in età pediatrica è compatibile con la presenza di neurite ottica associata a mielite acuta ed almeno due dei tre criteri di supporto quale: lesione midollare estesa oltre tre segmenti vertebrali o RM encefalo non compatibile con criteri per SM o anticorpi IgG anti-Aquaporina 4 (AQP-4) positivi. Nel corso degli anni, i criteri per NMO pediatrica sono stati meglio definiti; nella popolazione pediatrica si parla ad oggi di "disordini dello spettro NMO" ossia definiti come NMO o mielite trasversa con anticorpi AQP-4 positivi; recidive di NMO sono fatte rientrare all'interno della sindrome ADEM ed inoltre nella RM di pazienti con spettro-NMO rientrano lesioni a carico della sostanza bianca sovratentoriale, del tronco encefalo (tipicamente ipotalamo o area attorno al quarto ventricolo o entrambe) o di entrambe (Banwell et al, 2008).

6.3 Esami Diagnostici

Gli esami da eseguire nella popolazione pediatrica non differiscono da quelli degli adulti.

In caso di sintomi e segni che possono sottintendere una patologia infiammatoria, l'RM encefalo e rachide è altamente raccomandata per la diagnosi differenziale con altre lesioni (es. compressive).

E' stato definito un consensus su criteri-RM da utilizzare nella diagnosi di SM (Filippi et al, 2016), il cosiddetto MAGNIMS workshop che ha permesso di standardizzare le modalità di studio di questi pazienti.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

L'esame liquorale fa parte degli accertamenti da eseguire: nel 90% di pazienti SM è presente sintesi intratecale di Ig (dimostrato dalla ricerca di bande oligoclonali liquorali).

Test neurofisiologici quali Potenziali evocati visivi, somatosensoriali, motori e uditivi sono esami di supporto; l'incremento di latenza delle risposte evocate, con loro ampiezza e morfologia conservate, rappresenta un segno di demielinizzazione ma aspecifico (Brownlee et al, 2016).

6.4 Diagnosi differenziale

Neurosarcoidosi: malattia sistemica a localizzazione cerebrale con manifestazioni quali neurite ottica o mielopatia, paralisi facciale o di altri nervi cranici; da segnalare precoce recidiva in caso di interruzione di steroidi. E' possibile la presa di contrasto a carico delle meningi o del nervo ottico, come anche il rilievo di bande oligoclonali liquorali ma la diagnosi è confermata dal riscontro plasmatico di enzima ACE oltre che dalla radiografia torace e/o PET-TAC.

Vasculite primaria del SNC: si manifesta con sintomi focali associati a quadro neuroradiologico di microemorragie/microischemie a carico di sostanza bianca e grigia, talora con screening anticorpale autoimmune positivo.

CADASIL: arteriopatia cerebrale a trasmissione autosomica dominante causa di emicrania e leucoencefalopatia; si manifesta con stroke precoci ricorrenti.

Sindrome di Susac: caratterizzata da associazione di encefalopatia, deficit visivo e ipoacusia, testimoniato dalla leucomalacia, alterazioni all'OCT e deficit audiometrici.

Malattia di Behcet: caratterizzata da associazione di ulcere orali, ulcere genitali e uveite; alla RM sono evidenti lesioni occupanti spazio con maggiore predilezione del talamo, mesencefalo e capsula interna; significativa è la pleiocitosi (>50 cellule/cm³) con predominanza di neutrofili.

Connettiviti (LES, Sjogren, sindrome degli antifosfolipidi.): sono caratterizzate da manifestazioni multisistemiche tra cui l'interessamento del SNC, in particolare con neurite ottica o mielite trasversa.

Neuropatia ottica ereditaria di Leber: caratterizzata da esclusiva o prevalente presentazione visiva, neurodegenerativa ad andamento progressivo, bilaterale.

Leucodistrofia (adrenoleucodistrofia, malattia di Krabbe, malattia di Alexander, etc): caratterizzata da deficit focali e/o disturbi cognitivi ad esordio precoce, atassia; la diagnosi si avvale del dosaggio degli acidi grassi a catena ultralunga.

6.5 Terapia

Le sindromi demielinizzanti acquisite in età pediatrica e adolescenziale (<18 anni di vita) presentano una percentuale di recidive 2-3 volte maggiori rispetto alle forme degli adulti. Il decorso prevalentemente infiammatorio delle SM in età pediatrica spiega il razionale per un rapido inizio della terapia immunomodulante. Nonostante le terapie di I e II linea, approvate per il trattamento della SM, siano largamente impiegate nelle fasce di età che comprendono bambini e adolescenti, la gran parte di esse viene usata con modalità "off-label", poiché mai formalmente studiate in queste fasce di età. Esistono anche delle differenze di tipo regolatorio fra FDA ed EMA per cui alcuni farmaci approvati in USA non sono utilizzabili in Europa in quanto sconsigliati dall'EMA (es. Natalizumab).

Lo scopo ultimo della terapia è quello di raggiungere l'assenza di attività di malattia (NEDA). Sebbene i criteri di NEDA in età pediatrica siano ancora non ben definiti, vi è accordo che il criterio fondamentale è l'assenza di nuove lesioni demielinizzanti o di riattivazioni significative delle precedenti alla RMN e l'assenza di recidive cliniche. I pazienti con SM ad esordio pediatrico hanno un tasso di recidiva annuale di 0.9-3.2 nei primi 2 anni. I farmaci di prima linea producono una riduzione del tasso di recidive del 30-40%, simile a quanto rilevato in età adulta.

Pertanto la risposta al trattamento si considera positiva quando si verifica un tasso di remissioni pari a 0.6/anno (1 ricaduta nei primi 2 anni) e pari a 0.35/anno nei 2-5 anni dopo l'esordio di malattia. L'impiego della scala EDSS nell'infanzia, come già precisato, è poco utile in quanto in età pediatrica,



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

raramente la disabilità peggiora nei primi 10 anni dall'esordio. La riduzione delle lesioni demielinizzanti alla RMN può essere un'altra misura di efficacia del trattamento, considerato che i pazienti pediatrici mostrano una media di 9 nuove lesioni nei primi 6 mesi dall'esordio.

Per converso, il fallimento del trattamento viene definito dalla comparsa di 2 nuove lesioni demielinizzanti rispetto al periodo di pre-trattamento o di 2 o più recidive cliniche nei primi 12 mesi di trattamento (Krupp et al, 2013).

6.6 Trattamento acuto degli attacchi demielinizzanti

Corticosteroidi: in molte situazioni cliniche, i corticosteroidi endovena sono considerati il trattamento di prima linea. Essi hanno dimostrato di accelerare la velocità di recupero oltre a ridurre il numero di lesioni demielinizzanti attive. Il meccanismo putativo di azione include la modificazione della risposta alla citochine, riduzione dell'attivazione dei T linfociti, riduzione della permeabilità della barriera ematoencefalica, facilitazione dell'apoptosi delle cellule immunologiche attivate.

Il *Consensus* internazionale propone dosi di 20-30 mg/kg (fino a 1 g/die) per 3-5 gg. Per i pazienti con incompleta remissione può essere considerata la possibilità di un trattamento orale con Prednisone 1mg/kg/die per 1-4 settimane. Vi sono evidenze che un trattamento orale con alte dosi di cortisone può essere comparabile con quanto ottenuto con il trattamento endovenoso (Ghezzi et al, 2016).

Immunoglobuline endovena: Nei casi in cui la terapia steroidea fallisce o non è praticabile, le IG ev sono state utilizzate alla dose di 2 g/Kg, divisa in 2-4 gg. Le evidenze sono limitate a piccole serie o case report.

Effetti collaterali sono rappresentati da cefalea, mialgie, febbre e meningite asettica. Vi è un potenziale rischio di gravi reazioni allergiche in caso di deficit congenito di Ig A e pertanto è indicato un dosaggio delle Ig A prima di iniziare l'infusione.

Plasmaferesi: L'utilizzo della plasmaferesi per i pazienti con demielinizzazione severa, come le mieliti o il coinvolgimento del tronco, è divenuto sempre più rilevante. Il beneficio della plasmaferesi è legato alla rimozione di complessi immuni circolanti e degli autoanticorpi. La massima efficacia si ha nella Neuromielite Ottica. La plasmaferesi è una procedura invasiva; gli effetti collaterali includono le infezioni, le alterazioni degli elettroliti e la deplezione dei fattori della coagulazione. Tipicamente la terapia consiste in 5-7 aferesi complete nell'arco di 10-14 giorni.

6.7 Terapia di prima linea per SM in età pediatrica

Studi retrospettivi o open-label hanno dimostrato la sicurezza ed efficacia delle attuali terapie iniettive di prima linea anche in età pediatrica soprattutto per quanto riguarda il glatiramer acetato e l'interferone.

- **Glatiramer acetato:** Somministrazione per via sottocutanea con dosaggio di 20 mg al giorno o a 40 mg tre volte/settimana. Possono essere presenti transitorie reazioni sistemiche, pochi minuti dopo la somministrazione caratterizzate da respiro corto, sensazione di oppressione **toracica**, ansia, flushing della durata di circa 30 minuti. Tali reazioni sono state descritte nel 7-14% dei pazienti in età pediatrica; alcuni studi retrospettivi hanno dimostrato un profilo di efficacia simile a quello riportato negli adulti. Particolarmente indicato nelle femmine giovani che desiderano affrontare una gravidanza per assenza di effetti teratogeni.
- **Interferone Beta:** Studi retrospettivi multipli hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia degli interferoni in età pediatrica. Effetti collaterali potenziali sono rappresentati da sintomi influenzali (fino al 65% dei pazienti), reazioni locali nel sito di iniezione, leucopenia, cefalea, depressione. I sintomi simil-inflenzali sono mitigati da premedicazione con antinfiammatori non steroidei; usualmente viene suggerito di iniziare dal 25-50% della dose target seguito da un graduale aumento fino alla dose piena nell'arco di 1-3 mesi per migliorare la tollerabilità del farmaco.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

L'esposizione in utero del feto ad IFN-beta può essere associato a prematurità, basso peso e bassa lunghezza alla nascita.

6.8 Terapia di seconda linea per SM in età pediatrica

Circa il 40% dei pazienti sperimenta il fallimento del primo farmaco impiegato, a causa di scarsa aderenza al trattamento, scarsa tolleranza, progressione della malattia o una combinazione di questi fattori. L'80% di questi casi viene avviato ad un secondo farmaco iniettabile con diverso meccanismo di azione, il restante 20% ai farmaci di seconda linea. Vi sono molti farmaci utilizzabili per questo scopo anche in pediatria; la selezione dovrebbe essere effettuata in base al meccanismo di azione, al tempo richiesto per il raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, e alla sostenibilità della terapia.

Terapie Infusionali

- **Natalizumab.** Somministrato una volta mese per via endovenosa. La descritta associazione con Leucoencefalopatia multifocale da JC Virus ne limita l'uso anche negli adulti. In età pediatrica non sono riportati casi al momento attuale ma l'utilizzo è limitato in quanto il farmaco non è approvato dall'EMA.
- **Alemtuzumab.** La sicurezza di questa terapia non è valutata in età pediatrica
- **Ciclofosfamide.** Infusione una volta/mese con e senza induzione. Un singolo studio multicentrico retrospettivo ha dimostrato l'efficacia in pazienti pediatrici con miglioramento in acuto dei deficit neurologici, riduzione delle ricadute, stabilizzazione degli indici di disabilità dopo un anno dall'inizio del trattamento. Gli effetti collaterali (nausea, vomito, alopecia, amenorrea, osteoporosi, cistiti emorragiche, possibilità di tumore) ne limitano in pediatria.
- **Rituximab.** Due studi retrospettivi che includevano pazienti in età pediatrica affetti da diversi tipi di malattie autoimmuni, inclusi 6 pazienti con SM relapsing-remitting, hanno dimostrato modesta evidenza di beneficio clinico definito (3/6). In considerazione della scarsa esperienza e del basso numero di pazienti inclusi, sono necessari maggiori dati per sostenerne l'utilità nella SM pediatrica.
- **Ocrelizumab.** Non sono disponibili studi in età pediatrica.
- **Mitoxantrone.** L'uso in pediatria è scoraggiato a causa della cardiotoxicità e della elevata frequenza di leucemia.

Terapie orali

Vi sono pochi studi che attestino sicurezza ed efficacia dei nuovi farmaci orali (trial internazionali ancora in corso).

- **Fingolimod.** La Food and Drug Administration (Fda) ha approvato in data 15 maggio 2018 l'uso di fingolimod per il trattamento di bambini e adolescenti, dai 10 fino ai 18 anni, con forme recidivanti di sclerosi multipla. L'approvazione per la popolazione pediatrica è stata supportata dal *Paradigms*, uno studio multicentrico di sicurezza ed efficacia di fase III, randomizzato, in doppio cieco, condotto con fingolimod vs interferone beta-1a e progettato specificamente per i bambini e gli adolescenti (a partire dai 10 anni) con sclerosi multipla recidivante remittente. Il trattamento con fingolimod ha ridotto il tasso di recidive (annualizzato) dell'82% per un periodo fino a due anni rispetto interferone beta-1a intramuscolo. Il profilo di sicurezza di fingolimod in questo studio è stato generalmente coerente con quello osservato negli studi clinici condotti in precedenza negli adulti.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- **Dimet Fumarato.** Approvato da FDA per il trattamento della RRMS negli adulti. Per quanto concerne i pazienti in età pediatrica sono in corso 3 clinical trial. Il primo, open-label randomizzato controllato compara il Dimet Fumarato all'IFN Beta 1a in pz pediatrici (studio CONNECTA). Endpoint primario: stabilire la proporzione di soggetti liberi da nuove lesioni demielinizzanti o di riacutizzazione di precedenti lesioni alla RMN. Il secondo studio, randomizzato, controllato vs placebo, valuta l'efficacia e la sicurezza del DF calcolando il tempo per la prima ricaduta (IMAGINE). Infine, il terzo studio (FOCUS) è uno studio open-label volto valutare l'effetto della terapia sulle lesioni cerebrali in RMN.
- **Teriflunomide.** Uno studio randomizzato, controllato, doppio cieco vs placebo è in corso per valutare l'efficacia e la tollerabilità in età pediatrica (TERKIDIS). Endpoint primario: tempo per la prima ricaduta clinica.

6.9 Ruolo dei fattori ambientali

La presa in carico del paziente deve avvenire attraverso una modalità di tipo multidisciplinare (neurologo, fisiatra, fisioterapista, psicologo). E' importante il trattamento dei fattori ambientali che possono influenzare il decorso della malattia. Studi in età pediatrica hanno dimostrato una associazione fra bassi livelli di Vitamina D e sviluppo di SM. La concentrazione ottimale di 25-idrossivitamina D rimane sconosciuta ma dosi orali di 1000-4000 UI sono considerate appropriate per il raggiungimento di un livello plasmatico 30-80 nanogrammi/ml. L'esposizione al fumo passivo e l'obesità sono considerati anch'essi fattori di rischio per lo sviluppo di SM. Pertanto è consigliabile un adeguato *counseling* alla famiglia che sottolinei la necessità di modificazioni della dieta e dello stile di vita.

PARTE II – RILEVAZIONE DEI BISOGNI E PRESA IN CARICO

1. BISOGNI E DIRITTI DEI MALATI E DEI LORO PROSSIMI

Il Centro SM deve elaborare un percorso personalizzato, integrato sia dal punto di vista sanitario che sociale, garantire la continuità delle cure in ogni fase della malattia e per ogni grado di disabilità eventualmente intervenuto, nonché il monitoraggio mediante strumenti di valutazione dell'appropriatezza.

Il modello deve ispirarsi a principi ed obiettivi che prevedano un coinvolgimento attivo della persona, promuovendo momenti di confronto e scambio di informazioni, personalizzazione della presa in carico durante tutto il decorso della malattia, coordinamento degli interventi multi-professionali in ambito socio-sanitario, uniformità di processi e unitarietà di accesso alle prestazioni, sempre nel rispetto di appropriatezza, efficacia ed efficienza. Tra i soggetti facenti parte del percorso di presa in carico vanno compresi i familiari e ad altri soggetti prossimi (*caregiver*), che debbono essere intesi come risorse da coinvolgere nell'attivazione del percorso assistenziale. Essi sono punto di riferimento per consentire il mantenimento della persona nel proprio contesto di vita.

La persona, dunque, non è solo oggetto del sistema di prestazioni e risposte ma anche soggetto che collabora, partecipa, sceglie il processo, anche laddove la gravità della compromissione del quadro clinico sia di notevole entità (Giordano et al. 2008). L'*empowerment* prevede l'acquisizione di informazioni, competenze, la conoscenza di sé e del contesto, necessaria per il raggiungimento dei propri obiettivi (autodeterminazione) e per migliorare l'approccio e la gestione della malattia.

La persona con SM presenta bisogni eterogenei che dipendono prevalentemente dalla fase di malattia, dalla disabilità, dalla comorbilità, dall'età dalle caratteristiche esistenziali premorbose e dai bisogni sociali.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

In un'ottica di trasparenza e condivisione, è fondamentale il ruolo delle istituzioni nella diffusione del PDTA tra gli operatori sanitari e nella gestione delle notizie che circolano sui *mass-media*, in modo che le persone coinvolte dalla malattia, sempre attente alla disponibilità di nuove cure, ma spesso esposte all'attrattiva di terapie alternative e "miracolose", siano adeguatamente ascoltate e informate (Pucci et al. 2004).

Al fine di garantire la trasparenza e facilitare l'accesso alle cure, viene raccomandato l'impiego della carta dei servizi che rappresenta lo strumento che contribuisce a dare concretezza tra l'utente e l'erogatore. Altresì importante è agevolare la fruizione di strumenti forniti dalle Associazioni Pazienti al fine di garantire la piena soddisfazione dei bisogni legati alla patologia, sostegno ed affiancamento nella partecipazione dell'individuo a processi che lo coinvolgono. Con il contributo delle Associazioni sarà inoltre possibile favorire il contributo della famiglia come risorsa da coinvolgere nell'attivazione e realizzazione del percorso della persona con SM.

2. LA REALTA' MARCHIGIANA

2.1 DATI EPIDEMIOLOGICI (IDENTIFICAZIONE COORTE IN CARICO)

Nelle Marche, la prevalenza stimata dei pazienti con SM, nel 2015, mediante incrocio dei flussi correnti dall'Agenzia Regionale Sanitaria (database amministrativi) e dai dati resi disponibili dai Centri SM, è di circa 2500.

Si pone l'esigenza di un Registro dei pazienti affetti da SM con IIDDs seguiti nel territorio marchigiano (non solo residenti) per poter avere a disposizione dati completi da incrociare con i flussi informativi della Regione Marche.

2.2 DEFINIZIONE DELL'OFFERTA

Il primo passo per la programmazione di un PDTA parte dalla identificazione della rete di offerta. Tale ricognizione è stata possibile attraverso numerosi incontri dei Neurologi Marchigiani responsabili degli Ambulatori dedicati per la diagnosi e la cura della SM insieme con i Docenti dell'Università Bocconi di Milano, nell'ambito di un progetto nazionale intitolato MSMLab (Multiple Sclerosis Management Lab) dedicato alla progettazione e all'organizzazione di PDTA in varie Regioni Italiane dedicati alla SM. E' stato quindi disposto un questionario per valutare quale è la coorte di pazienti attualmente in carico ai vari Centri SM marchigiani e quali sono le attuali risorse dedicate in ambito regionale ai questi pazienti.

La diagnosi e la gestione farmacologica della SM e malattie associate sono attualmente garantite dalla rete delle Neurologie del SSR (DGR n. 1219/2014), attraverso i Centri identificati per la dispensazione dei farmaci (Centri della Regione Marche autorizzati alla diagnosi, al rilascio del piano terapeutico e alla prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale - Aggiornamento marzo 2016). Data l'eterogeneità dell'esordio clinico, la persona può rivolgersi al proprio Medico di Medicina Generale (MMG), direttamente a un neurologo o ad altri specialisti (più frequentemente: oculista, ortopedico e otorinolaringoiatra), ma spesso è coinvolto in prima battuta il Pronto Soccorso (PS). Una volta che è stata posta la diagnosi, in caso di comparsa di nuovi sintomi, nella maggior parte dei casi, la persona malata afferrisce direttamente alle UOC Neurologia, anche con servizi di *call center ad hoc*.

3. PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)

3.1 DEFINIZIONE E ARTICOLAZIONE DEL PDTA

Il PDTA SM della Regione Marche è finalizzato a garantire, alle persone con SM e IIDDs, gli obiettivi di trattamento, riabilitazione, assistenza e presa in carico a livello ospedale-territorio che abbia come fulcro la rete dei Centri SM identificati nella Regione Marche. Partendo dai bisogni della persona assistita, e dei suoi prossimi, si dovrà assicurare un piano di intervento sanitario-sociale personalizzato adeguato. L'individuazione del presente percorso operativo è quindi finalizzato a progettare modalità di presa in carico globale che coinvolga il livello territoriale e le competenze e risorse di ambito sociale.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Il PDTA descrive il percorso assistenziale integrato del paziente con IIDDs, dalla fase di esordio della malattia alle fasi più avanzate, articolato in:

- Percorso diagnostico
- Percorso post-diagnostico, quest'ultimo suddiviso per 2 classi di disabilità utilizzando la scala EDSS:
 - I. EDSS 0 – 6.5: nonostante ci siano ovvie differenze nelle autonomie e nei bisogni del malato, si può prevedere un unico percorso perché i servizi attivabili spesso coincidono. Ad esempio, ci può essere necessità di riabilitazione per una persona che non ha disabilità (EDSS <2) prima e durante una ricaduta che transitoriamente richiede un trattamento riabilitativo; lo stesso DMT può essere effettuato da una persona con EDSS=0 o EDSS = 6.5; i disturbi cognitivi possono essere più evidenti in una persona con bassa EDSS piuttosto che nel caso di una persona con EDSS=6.5 per paraparesi.
 - II. EDSS 7.0 – 9,5: la persona, costretta alla sedia a rotelle o a letto, è gravemente o totalmente dipendente; il punteggio 9.5 corrisponde ad una persona incapace di comunicare in modo efficace e/o incapace di nutrirsi. Questa fase post-diagnostica si caratterizza per l'eccezionalità della presenza di un trattamento con DMT e della necessità di identificare e trattare le ricadute. Si caratterizza per bisogni assistenziali che prevedono la necessità di un approccio sintomatico e palliativo.

Per le caratteristiche della SMRR ci può essere un repentino e transitorio aggravamento della disabilità, anche grave, in relazione ad una ricaduta.

4. CENTRI SM E LORO ORGANIZZAZIONE IN RETE

4.1 Centri SM

Attualmente le persone con SM afferiscono ad ambulatori dedicati, variamente organizzati, dislocati presso le Unità Operative di Neurologia della Regione Marche. I Centri SM rappresentano il punto di accesso privilegiato per intercettare correttamente e tempestivamente i bisogni e la loro mutazione nel tempo delle persone con IIDDs, garantendo continuità assistenziale, approccio di sanità d'iniziativa, appropriatezza scientifica ed efficienza. Devono rispondere a esigenze di accessibilità e, pertanto, prevedere accanto al necessario *setting* di tipo ospedaliero per alcuni interventi farmacologici (es. natalizumab, alemtuzumab e fingolimod per l'avvio della terapia) anche interventi ambulatoriali il più possibile in prossimità del domicilio e domiciliari (per le persone con maggiore disabilità).

I Centri SM devono dunque avere un'articolazione organizzativa transmurale ed essere in grado di gestire direttamente o indirettamente (attraverso la realizzazione della rete assistenziale socio-sanitaria integrata e reti cliniche formalizzate con altri servizi) *setting* assistenziali ospedalieri, territoriali e domiciliari multidisciplinari e multiprofessionali per tutto il decorso della malattia. Dovrà essere esplicitata la definizione dei punti di erogazione delle attività facenti parte di ciascun Centro SM con identificazione di un Punto Unico di Accesso (PUA).

I Centri SM sono identificati e definiti sulla base dei seguenti criteri di accreditamento:

- Presenza di personale esperto e dedicato con seguente standard minimo di risorse umane, da dimensionare sulla base dei volumi di attività, per garantire la continuità assistenziale comprendenti specialisti neurologi e altri professionisti quali infermieri, psicologi, ai quali si aggiunge il team riabilitativo (fisiatra, fisioterapista, logopedista ed eventuali altri professionisti dell'area riabilitativa);
- Attivazione di un centro clinico di riferimento per la SM pediatrica;
- Individuazione di un operatore amministrativo per finalità di segreteria e un coordinatore responsabile dei processi di integrazione dei servizi, inclusa integrazione socio-sanitaria;



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Strutturazione di un'équipe interdisciplinare specializzata che preveda protocolli operativi per l'attivazione di tutti i servizi necessari per le indagini utili alla diagnosi, al follow-up e al trattamento della SM (neurofisiopatologia, neuroradiologia, altre specialità, farmacia); in particolare, il Centro SM dovrà essere dotato di possibilità di accesso ai ricoveri ordinari in UOC Neurologia e a locali attrezzati e autorizzati per lo svolgimento delle attività ambulatoriali diagnostiche, anche come Prestazione Ambulatoriale Complessa (PAC) e terapeutiche (dotazione di almeno una poltrona per infusioni e pompa infusionale; strumentazione per monitoraggio continuo ECG - obbligo AIFA per prima somministrazione di fingolimod);
- Predisposizione di protocolli organizzativi per l'attivazione della rete assistenziale socio-sanitaria in modalità integrata e coordinata con i servizi sanitari e sociali del territorio e per l'erogazione di prestazioni in modalità transmurale (sia su ospedale sia su territorio);
- Disponibilità di Call center/help desk (indirizzo di posta elettronica; numero telefonico dedicato; FAX) con modalità di accesso definite sul carta dei servizi.

La definizione delle modalità di formalizzazione del Centro SM viene demandata alle singole Aziende. In casi particolari, sarà possibile organizzare funzionalmente i Centri SM in équipes integrate intra-area vasta, inter-area vasta ed inter-aziendale, non limitando le singole professionalità ma facendole operare in maniera flessibile, il più possibile autonoma e con setting adeguati.

4.2 Livelli di responsabilità. Definizioni.

Il percorso di presa in carico di un paziente si configura come un progetto caratterizzato da elevata specificità professionale, complessità organizzativa e capacità di gestire l'integrazione sociosanitaria.

Si definiscono 2 livelli di responsabilità all'interno dei Centri SM:

Il Responsabile clinico è un neurologo del Centro SM ed ha tutte le responsabilità nelle scelte cliniche, rimanendo come ultimo responsabile anche del funzionamento. Risponde al direttore di UOC o di Dipartimento da cui dipende il Centro SM.

Il Case Manager è il referente del coordinamento dei bisogni sanitari, riabilitativi e sociali, in raccordo anche con il MMG, per l'integrazione dei servizi multidisciplinari e multiprofessionali, per individualizzare la presa in carico del malato nelle varie fasi di malattia, tenendo conto delle preferenze del malato e le esigenze del Servizio Sanitario Regionale, perseguendo obiettivi di efficienza e umanizzazione delle cure. E' deputato alla funzione di intermediazione del Centro SM per favorire la fruizione da parte degli assistiti di servizi e beni sociali e contrastare lo stigma in sinergia con le Associazioni dei malati. La tipologia di professione preferibile è quella dell'infermiere, ma possono essere previste altre tipologie professionali in ambito sanitario e sociale. Risponde al responsabile clinico del Centro SM, al direttore di UOC o di Dipartimento da cui dipende il Centro SM e al livello gerarchicamente superiore nell'organigramma del Dipartimento delle professioni sanitarie.

La figura del case manager non è pre-determinata ma varia a seconda della storia naturale della malattia.

Documentazione e archiviazione dati

Ogni Centro SM mette a disposizione una Carta dei Servizi. Il Centro SM rilascia al paziente adeguata documentazione per finalità cliniche e medico legali.

I dati anagrafici e clinici dei pazienti saranno inseriti in una cartella clinica ambulatoriale elettronica che facilita la gestione clinica e permette attività di registro epidemiologico, ricerca e *benchmarking* attraverso una serie di progetti nazionali (*Italian Multiple Sclerosis Database Network*; Registro Italiano Sclerosi Multipla) e internazionali (*MSBase*) (Trojano 2004; Butzkueven et al. 2006; AISM 2016).

Gli obblighi informativi finalizzati alla produzione di flussi di dati omogenei per l'analisi del percorso da eseguire in fase di Audit sono:

- censimento dei volumi di attività dei centri al fine di rilevare dati epidemiologici
- stratificazione per classe di gravità per la verifica dei modelli di consumo



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- analisi dei setting (ricoveri, DH, residenziale)
- Indice di attrattività (pazienti fuori AV o fuori regione)
- Codice diagnosi ed esenzione
- Assistenza domiciliare Integrata.

L'accuratezza del processo di ricostruzione dei dati epidemiologici viene garantita dalla combinazione dei flussi correnti con i dati forniti dai Centri Clinici.

4.3 La Rete Clinica Regionale dei Centri SM

I Centri SM identificati in Regione devono organizzarsi in una rete assistenziale orizzontale che uniformi l'offerta sul territorio regionale e che preveda momenti di condivisione finalizzati alla ricerca, alla formazione, alla revisione scientifica "peer-reviewed" dei protocolli, all'audit interno sui percorsi adottati, all'acquisizione di un secondo parere clinico, all'accesso alle competenze ultraspecialistiche, alle problematiche di risk management, ecc.

La Rete Clinica Regionale dei Centri SM permette di ottimizzare, socializzare e valorizzare risorse e competenze, evitando prescrizioni diagnostiche e terapeutiche improprie.

4.4 Modalità di accesso al Centro SM

L'accesso al Centro SM della persona giudicata ad elevata probabilità di avere una SM o una IIDDs può essere attivato da e con le modalità espresse nella tabella seguente. Non è previsto accesso diretto al Centro SM. Il PUA orienterà il cittadino sulle previste modalità di accesso.

Modalità di accesso al Centro SM per la fase diagnostica

<i>Valutazione iniziale (inviante)</i>	<i>Modalità di attivazione del Centro SM</i>	<i>Tempi alla prima valutazione da parte del Centro SM</i>
Medico di medicina generale (MMG)	Richiesta visita neurologica	Entro i tempi già stabiliti in DGR 1012 del 08/09/14 – R.A.O E DGR 808/2015
Pediatra di libera scelta	Consulenza mediante contatto diretto con neurologo del Centro SM	Entro i tempi già stabiliti in DGR 1012 del 08/09/14 – R.A.O e DGR 808/2015
Pronto Soccorso	Tramite il neurologo chiamato in consulenza presso il PS	Entro 72 ore dalla prima consulenza neurologica
UOC Neurologia	Protocolli interni	Entro 72 ore
UOC NPI	Consulenza mediante contatto diretto con neurologo del Centro SM	Entro 72 ore
UOC di altre specialità	Tramite il neurologo chiamato in consulenza	Entro 72 ore dalla prima consulenza neurologica
Oculista in attività specialistica ambulatoriale	Richiesta visita neurologica	Entro 72 ore
Altri specialisti esterni	Tramite MMG oppure PS	Vedi righe rispettive

4.5 Azioni del Centro SM

Il neurologo del Centro SM sceglie il *setting* assistenziale appropriato per la prosecuzione delle attività di presa in carico, ove necessario. Le indagini diagnostiche devono essere effettuate al di fuori di un regime di ricovero ordinario, ad eccezione di casi di elevata complessità clinica del malato. Criteri per ricovero ordinario: (i) presentazione atipica con probabilità a priori medio-alta di diagnosi diversa da SM; (ii) grave perdita autonomia funzionale (scala di Rankin mod. >2).

Le attività sono schematizzate in tabella:



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Attività diagnostiche

Attività	Neurologo	Infermiere	Psico logo	Amministrativo	Case manager
Accettazione	Coinvolto	Responsabile (triage)	/	Coinvolto	Coinvolto
Visita neurologica	Responsabile	Coinvolto	/	/	/
Decisione setting diagnostico (*)	Responsabile	Coinvolto	/	/	Coinvolto
Standard minimo routinario Esami di laboratorio (vedi tabella 1)	Responsabile della prescrizione e della valutazione dei referti	Responsabile della corretta effettuazione dei prelievi, della destinazione e delle modalità di stoccaggio / invio ai laboratori di riferimento, del rientro dei referti (triage su valori alterati)	/	Coinvolto (es. spedizione di campioni biologici)	Coinvolto
Esami di laboratorio speciali (vedi tabella 2) richiesti per ulteriori approfondimenti	Responsabile della prescrizione e della valutazione dei referti	Responsabile della corretta effettuazione dei prelievi, della destinazione e delle modalità di stoccaggio / invio ai laboratori di riferimento, del rientro dei referti (triage su valori alterati)	/	Coinvolto (es. spedizione di campioni biologici)	Coinvolto
RM encefalo + midollo in toto senza e con mdc	Responsabile della prescrizione (incluso valutazione eventuali controindicazioni) e della valutazione dei referti	Coinvolto	/	Responsabile appuntamento, invio richiesta alla Radiologia e, dove possibile, dell'inserimento diretto in lista di attesa	Coinvolto
Rachicentesi diagnostica (standard minimo di esami = vedi tabella 2) N.B. non deve essere effettuata routinariamente ma laddove le caratteristiche cliniche e radiologiche ne pongano indicazione	Responsabile della prescrizione (incluso valutazione eventuali controindicazioni), dell'esecuzione e della valutazione dei referti	Responsabile della corretta effettuazione dei prelievi ematici, della destinazione e delle modalità di stoccaggio / invio ai laboratori di riferimento, del rientro dei referti. E' coinvolto nell'esecuzione della rachicentesi secondo procedure interne.	/	Coinvolto (es. spedizione di campioni biologici)	Coinvolto
Potenziali evocati (standard minimo: PEV e PES arti superiori e inferiori)	Responsabile della prescrizione	Coinvolto	/	Responsabile appuntamento, invio richiesta alla Radiologia e, dove possibile, dell'inserimento diretto in lista di attesa. Responsabile del rientro dei referti.	Coinvolto
Altra visita specialistica (inclusi eventuali indagini strumentali)	Responsabile della prescrizione	Responsabile del rientro dei referti (triage su indicazioni urgenti)	/	Responsabile appuntamento, invio richiesta e, dove possibile, dell'inserimento diretto in lista di attesa	Coinvolto
Comunicazione e informazione su: indagini diagnostiche, diagnosi, pianificazione follow-up, terapie, strategie di coping, ecc	Responsabile	Coinvolto	Coinvolto	/	Coinvolto
Comunicazione diagnosi al MMG e ai servizi di riferimento per esenzione malattia. Produzione certificazione e documentazione clinica.	Responsabile	/	/	/	Coinvolto
Archiviazione documentazione clinica.	Coinvolto	Coinvolto	/	Coinvolto	Responsabil e



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Contatti con pazienti per programmazione attività e informazioni generali sulle attività del Centro SM e sulle modalità di accesso ai servizi	Coinvolto	Coinvolto	/	Coinvolto	Responsabile
Coordinamento e integrazione servizi	Coinvolto	Coinvolto	/	/	Responsabile

(*) in caso di degenza ordinaria in UOC Neurologia gli operatori del Centro SM sono coinvolti nell'attività diagnostico-terapeutica durante il ricovero, attività di cui però assume responsabilità tutta l'equipe della UOC.

Al fine di garantire la presa in carico globale del paziente affetto da SM, il Centro svolge:

- Attività di triage (infermiere) e segreteria *front-office* (amministrativo) attraverso il call center
- Visite neurologiche di controllo programmate dal Centro SM stesso. In linea di massima nel primo anno dopo la diagnosi, a prescindere dalla terapia in atto, si devono prevedere visite neurologiche a 3, 6 e 12 mesi. Successivamente si potrà allungare l'intervallo a 6 mesi (Gallo et al. 2015). Un follow-up identico si applica rispetto l'inizio o modifica di una terapia, dopo una ricaduta, dopo l'evidenza di attività di malattia alla RM, in caso di decisione di sospensione della terapia. In casi particolari, come nel caso del follow-up di persone in terapia con natalizumab e ad alto rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), le visite di controllo avvengono in occasione di ogni somministrazione del farmaco.
- Visite neurologiche urgenti entro 72 ore con modalità di accesso dirette al Centro SM (call center) o, eccezionalmente, tramite le modalità di accesso della fase diagnostica.
- Visite neurologiche per attività certificativa medico-legale, bisogni informativi, ecc (idoneità lavorativa, assenza da lavoro, procreazione, attività sportiva agonistica, richieste indennità/104, patente di guida, prescrizione di ausili/devices ecc).
- Visite neurologiche per consulenze di secondo parere diagnostico-terapeutico.
- Accesso per prescrizione di DMTs domiciliari, previo controllo esami di monitoraggio e anamnesi breve, secondo le diverse modalità prescrittive per la Farmacia Ospedaliera o Territoriale competente per residenza del malato.
- Consulenze telefoniche/telematiche da parte del neurologo di riferimento richieste direttamente dal malato o da altri medici (gestione di problematiche cliniche non urgenti, comorbilità o disturbi non gravi correlati ai trattamenti, consigli su questioni socioassistenziali, personali, ecc).
- Programmazione di ulteriori approfondimenti diagnostici (con modalità di presa in carico).
- Programmazione diretta esami neuroradiologici o altri esami necessari per il follow-up.
- Valutazione fisiatrica orientata alla formulazione/realizzazione del Progetto riabilitativo individuale, al monitoraggio funzionale e alla formulazione dell'indicazione a trattamenti ad alto costo per la gestione delle complicanze (es infiltrazione di tossina botulinica e posizionamento di pompa al baclofen).
- Consulenza psicologica ed eventuale terapia.
- Valutazione cognitiva e psicodiagnostica.
- Consulenze telefoniche/telematiche da parte dello psicologo.
- Addestramento all'autosomministrazione dei farmaci iniettabili domiciliari (infermiere dedicato).
- Altri colloqui informativi e consulenze telefoniche/telematiche da parte dell'infermiere dedicato (gestione della somministrazione dei farmaci, degli effetti collaterali, comunicazione dei risultati di esami, ecc.).
- Somministrazione, nella sede principale o attraverso altre strutture di rete, delle terapie appropriate



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Ricovero in regime ordinario presso UOC Neurologia di riferimento, che deve essere riservato solo a:
(i) ricaduta con perdita dell'autonomia funzionale (scala di Rankin mod. >2); (ii) casi con complicanze internistiche che non possono essere altrimenti gestite dal Centro SM e dai servizi in rete (vedi Pgf 7.2.3); (iii) presentazione clinica suggestiva con probabilità a priori medio-alta di altra malattia neurologica sovrapposta; (iv) grave effetto collaterale da trattamento.
- Gestione casi con complicanze internistiche attraverso servizi in rete
- Gestione dei disturbi psichiatrici anche mediante l'attivazione dei servizi psichiatrici per quanto di loro competenza.
- Pianificazione condivisa delle cure palliative secondo il modello della "*simultaneous palliative care*" (Provinciali et al. 2016) e direttive anticipate di trattamento (legge 219 – 22.12.17).

4.6 Collegamenti con altri servizi in rete

I Centri SM devono avere la possibilità di attivare consulenze specialistiche. Le specialità più frequentemente coinvolte sono: Oculistica, Urologia, Otorinolaringoiatria. E' auspicabile che tali servizi siano identificati sulla base di particolari competenze e che ci possa essere un referente per specialità. Per il ruolo fondamentale della RM nella diagnosi della SM è necessaria una competenza Neuroradiologica. Tale attività specialistica dovrà essere pianificata sulla base della numerosità dei casi afferenti al Centro SM e può svilupparsi anche in dimensione inter-area vasta e inter-aziendale. In casi specifici sono previste visite urgenti al di fuori della programmazione da concordare direttamente tra neurologo e specialista di riferimento.

Le articolazioni organizzative per la Medicina Generale sono un nodo rilevante della rete, potendo i MMG attivare, in relazione all'evoluzione dei bisogni, i Centri SM, assicurando nel contempo il costante contatto con la persona malata e la gestione delle comorbidità.

Altri servizi connessi alla rete sono:

- Cure Palliative
- Centri e presidi di riabilitazione
- Servizi di medicina legale
- Farmacie ospedaliere e extra-ospedaliere
- Servizi di erogazione dispositivi medici, presidi e ausili.

4.7 Prestazione Ambulatoriale Complessa (PAC) per la diagnosi

In considerazione dei nuovi LEA, tranne che nei casi previsti dal paragrafo 7.4.3, la diagnosi di SM o di IIDDs avviene mediante PAC per la quale la Regione attiva un tariffario e/o un'esenzione specifica.

4.8 Percorso post-diagnostico I fase (EDSS 0 – 6.5)

La fase diagnostica si embrica spesso con l'inizio di un trattamento, in particolare per quanto riguarda il trattamento steroideo dei sintomi di esordio. Le indagini diagnostiche sono effettuate prima della terapia steroidea per preservare la loro sensibilità e specificità.

La fase diagnostica si integra anche con la fase di definizione della prognosi funzionale comprendente la valutazione standardizzata delle Funzioni motorie cognitive emotivo-affettive e di Attività e Partecipazione finalizzato a produrre un Progetto riabilitativo individuale.

4.9 Percorso post-diagnostico II fase (EDSS 7.0-9.5)

In questa fase le attività del Centro SM dedicate alla erogazione dei DMTs si riducono mentre diventano più rilevanti le azioni connesse al trattamento sintomatico e all'approccio palliativo (secondo il modello della "*simultaneous palliative care*"). Il Centro SM sarà responsabile del censimento e dell'attivazione delle risorse socio-sanitarie disponibili in relazione ai 3 profili di cura definiti dalle "Linee guida per l'organizzazione delle cure domiciliari" (DGR 791 del 30/06/2014) a cui si rimanda per descrizione e modalità attuative:



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- 1) Cure Domiciliari di tipo Prestazionale
- 2) Cure Domiciliari Integrate di primo e secondo livello
- 3) Cure Domiciliari Integrate i terzo livello e/o palliative

Un neurologo del Centro SM dovrà far parte dell'Unità Valutativa Integrata (UVI) e proporre il Piano Assistenziale Integrato (PAI).

5. PRESA IN CARICO INFERMIERISTICA

La figura dell'infermiere contribuisce a fornire un servizio migliore in termini di qualità e assistenza alle persone affette da SM con un ruolo di riferimento tra medico, paziente e famiglia, utile per una efficace presa in carico del paziente come "persona". La presa in carico di una persona affetta da SM rappresenta un impegno complesso, che va al di là dall'assicurare semplici prestazioni basate sul tecnicismo di per sé sterili e mai appaganti, ma che richiede competenze relazionali adeguate, perché non dimentichiamo che è proprio la capacità di relazione interpersonale che consente di coinvolgere ed aiutare la persona a raggiungere i migliori risultati possibili. L'infermiere dedicato svolge una funzione fondamentale nella presa in carico per la cura e la continuità assistenziale. Cura i contenuti del percorso con l'MMG e gli specialisti, avendo competenze utili a svolgere valutazioni preliminari, rispetto a quelle dell'équipe, al fine di ottenere un maggior livello e una maggiore tempestività nel soddisfacimento dei bisogni.

6. PRESA IN CARICO RIABILITATIVA

Il trattamento riabilitativo, mirato alla gestione della SM, ha mostrato, ormai da anni, prove di efficacia, a patto che sia multidisciplinare, abbia una pianificazione dinamica, sia personalizzata e goal-oriented¹. I trattamenti riabilitativi sono diffusamente prescritti dai neurologi e Medici di Medicina Generale (MMG), ma spesso sono richiesti dagli stessi pazienti con SM, che accedono ai servizi di riabilitazione in assenza di indicazione specialistica multidisciplinare o di un percorso definito per obiettivi. Questo, nella maggior parte dei casi, costituisce il punto debole della presa in carico riabilitativa, creando percorsi inadeguati infatti si consumano risorse.

L'analisi della realtà marchigiana rispecchia questa situazione: a fronte del rilevante impiego di risorse, i percorsi appaiono ancora inadeguati e le reali esigenze dei pazienti disattese. Il problema cruciale è la mancanza di Progetti Riabilitativi dedicati, formulati da personale specializzato e sottoposti a continue revisioni. La stessa Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) nel documento ufficiale "Agenda della Sclerosi Multipla 2020"³ pubblicato nel 2015, a proposito della riabilitazione, richiede che siano assicurati percorsi di riabilitazione personalizzati e l'accesso agli ausili. In particolare, le attese sono così definite: *"Le persone con SM avranno accesso a percorsi riabilitativi individuali personalizzati in base alla propria condizione di salute, ai propri bisogni e aspettativa di qualità di vita. Saranno coinvolti nelle scelte; avranno accesso con tempestività agli ausili e dispositivi più consoni alle loro esigenze; il progetto riabilitativo sarà parte integrante del progetto individuale di presa in carico e sarà assicurata la coerenza e integrazione tra l'intervento sanitario e i processi di abilitazione comunitaria in chiave di inclusione sociale, empowerment, partecipazione"*.

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia degenerativa evolutiva che coinvolge nell'ambito del SNC diversi sistemi e determina l'insorgenza di sintomi complessi che compromettono numerosi domini, non solo in ambito motorio, ma anche cognitivo, psicologico e sociale. La riabilitazione appare pertanto chiamata in prima linea come disciplina che accompagna il paziente per tutta la durata di malattia nel promuovere il recupero funzionale, soprattutto nelle prime fasi e nelle forme Remittenti-Recidivanti, ed in tutto il decorso, nel contenimento della disabilità emergente, nell'ottimizzazione della partecipazione sociale e vocazionale, nella prevenzione delle complicanze e riduzione del tasso di ospedalizzazione ad esse correlata e, in definitiva, nell'incremento della qualità della vita. La patologia si esprime con decorso mutevole da soggetto a soggetto, comportando, talora, l'insorgenza acuta di disabilità, ad evoluzione favorevole, con intervalli di relativo benessere, a cui segue, in fasi avanzate, la progressione



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

di un declino funzionale determinato da deficit neurologici multipli; in altri casi, la progressione della disabilità è l'elemento caratterizzante, fin dall'esordio di malattia. In tutti i pazienti è sempre presente il rischio di disabilità complessa, prodotta da un'associazione di disturbi motori, sensitivo-sensoriali, autonomici e cognitivo-comportamentali. Ne consegue che il fabbisogno clinico, assistenziale e riabilitativo si modifica in maniera non facilmente prevedibile, dal momento della diagnosi in poi: se nelle fasi di esordio e di remittenza, associate a disabilità lieve, il neurologo è il riferimento principale per la diagnosi, l'impostazione della terapia farmacologica e la gestione delle recidive, nelle fasi di recidiva caratterizzate da disabilità emergente moderato-severa, o nelle fasi di declino funzionale lento e progressivo, è indispensabile la concertazione di un approccio multidisciplinare, in cui i professionisti della riabilitazione svolgono un ruolo determinante. Nella gestione della persona con SM è fondamentale saper rispondere al meglio ad esigenze in continua evoluzione: in qualunque contesto la centralità della persona, e quindi la personalizzazione degli interventi, deve considerarsi principio trasversale ad ogni fase ed azione del percorso di presa in carico. Tutte le figure professionali, che partecipano alla gestione del paziente con SM, devono condividere un principio ispiratore, secondo il quale la riabilitazione non è sinonimo di fisioterapia o trattamento riabilitativo, ma è una presa in carico mirata al raggiungimento della migliore qualità di vita possibile del soggetto sul piano motorio, funzionale, cognitivo, emotivo e sociale. In particolare, tutte le figure professionali impegnate nella gestione del paziente, ed il soggetto stesso, devono condividere il concetto che la riabilitazione non possa essere considerata la mera ripetizione di "cicli riabilitativi", richiesti al momento della comparsa di un eventuale peggioramento o dell'aggravarsi della disabilità emergente, bensì, in linea con una visione più ampia e soprattutto appropriata, come la realizzazione di un Progetto Riabilitativo Individuale (PRI), che coinvolga le diverse dimensioni della disabilità ed è mirato a massimizzare l'indipendenza funzionale, attraverso la stabilizzazione della funzione, la riduzione della disabilità e la prevenzione di complicanze mediante un processo di soluzione di problemi e di educazione dei pazienti e dei caregiver. L'International Classification of Functioning and Disability⁴ (ICF) è stato definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come lo schema di riferimento per classificare lo stato di salute. Nella elaborazione del progetto riabilitativo, è pertanto indicato che lo schema concettuale di riferimento sia quello dell'ICF. Si raccomanda pertanto che le figure professionali che prestano assistenza ai soggetti con SM abbiano contatti regolari tra loro e che i professionisti della riabilitazione abbiano contatti costanti con i Servizi Sociali, il Distretto Socio-Sanitario e le figure territoriali che si occupano del reinserimento lavorativo e sociale.

Secondo il principio della centralità della persona, un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dedicato al soggetto affetto da SM dovrebbe garantire il rispetto dei seguenti **requisiti minimi**:

- ✓ La disponibilità di un fisiatra con competenze dedicate, che provveda a realizzare almeno 1 visita/anno o, più spesso, secondo prescrizione del neurologo o MMG, laddove intervengano peggioramenti clinici o disabilità emergenti;
- ✓ la presa in carico da parte di un team riabilitativo con specifica esperienza nella gestione della malattia;
- ✓ la presenza di flussi informativi tra i vari referenti della presa in carico.

6.1 Definizione delle caratteristiche del team riabilitativo

Per poter gestire in modo ottimale la multidimensionalità delle menomazioni e disabilità tipiche della SM, in ambito riabilitativo, è necessario un approccio multidisciplinare ed interdisciplinare che coinvolga varie figure professionali. Componenti del team interdisciplinare sono fisiatra, fisioterapista, psicologo, neuropsicologo, logopedista, con competenze dedicate e capaci di garantire la realizzazione del Progetto Riabilitativo; in casi selezionati, può essere opportuno attivare altre figure secondo la multidisciplinarietà della presa in carico (MMG, urologo, oculista, assistente sociale, tecnico ortopedico,



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

coordinatore/infermiere ADI). Ogni Centro Sclerosi Multipla dovrebbe individuare, per ognuna di queste figure un referente "identificabile" che sia responsabile del proprio ambito di competenza, che implementi il PRI, per quello che gli compete, e che attivi i percorsi dedicati alla cura. Il fisiatra del team, inoltre, dovrà mantenere contatti con il neurologo del Centro SM, con il Medico di Medicina Generale (MMG), nonché con i referenti dei Servizi Sociali e del Distretto Socio-Sanitario. La presenza di un referente responsabile garantisce flussi informativi efficaci relativi agli aggiornamenti del programma riabilitativo ed a eventuali feedback ed evita ridondanze nei percorsi di cura.

6.2 Modalità di attivazione del team

In una gestione riabilitativa così complessa, e che comporta la presenza sia di figure che lavorano in modalità interdisciplinare e multidisciplinare, appare fondamentale indicare un case-manager del PRI che faciliti e monitorizzi l'implementazione dei programmi riabilitativi ed attivi le diverse figure professionali al momento giusto. Questa modalità operativa in particolare evita la gestione basata sulla ripetizione di "cicli riabilitativi" in assenza di obiettivi raggiungibili con notevole incremento dell'appropriatezza del percorso riabilitativo. L'attivazione del team avviene tramite l'esecuzione di una visita fisiatrica che deve essere assicurata alla diagnosi di malattia, in caso di recidiva, in caso di decadimento funzionale e di progressione della disabilità. Al fine di coordinare e facilitare le attività, è necessario identificare un referente per ogni percorso attivato.

Definizione del percorso riabilitativo

Nelle fasi di remissione della malattia o di progressione lenta, è possibile declinare gli obiettivi degli interventi riabilitativi in relazione alla severità del deficit funzionale. Benché esistano giudizi contrastanti sull'affidabilità della scala EDSS, nel catturare completamente le esigenze del soggetto con SM, è diventato uso comune fare riferimento a questa scala per individuare livelli crescenti di disabilità. Pertanto, di seguito, vengono individuati gli obiettivi e le azioni principali da porre in essere nel definire l'approccio riabilitativo in relazione alle categorie di disabilità individuate dall'EDSS.

- **Fase I (Pz. con SM di recente diagnosi- EDSS 0.0-2.5):** si caratterizza per una disabilità assente o lieve, per lo più imputabile alla percezione di fatica e/o a deficit sensoriali. Possono associarsi lievi disturbi cognitivo-comportamentali e disabilità jatrogena conseguente a trattamenti disease-modifying

OBIETTIVI	SETTING	AZIONI	OPERATORI	SCALE DI VALUTAZIONE di minima
1. Presa in carico riabilitativa 2. Definizione timing follow-up 3. Prevenzione di complicanze in ambito emotivo-affettivo 4. Mantenimento della partecipazione sociale 5. Educazione ed informazione del paziente e del caregiver 6. Attivazione flussi informativi con MMG	Ambulatorio Centro di riferimento per SM	Valutazione clinico-funzionale, comprensiva di: - <i>Valutazione delle menomazioni motorie, cognitive, linguistico / articolatorie e disabilità emergente.</i> - <i>Screening disfagia</i> - <i>Valutazione dell'interferenza della fatica nelle ADL.</i> - <i>Screening disturbi in ambito emotivo-affettivo.</i> - <i>Valutazione qualità di vita</i> Definizione delle esigenze riabilitative in base alla disabilità emergente : - <i>attivazione di programmi riabilitativi neuromotori, logopedici, neuropsicologici, occupazionali</i> Definizione rischi di complicanze emergenti e attuazione protocolli di prevenzione, includendo, se necessario: - <i>attivazione visita urologica od oculistica</i> - <i>bilancio cognitivo</i> - <i>attivazione psicologo referente</i> - <i>attivazione Attività Fisica Adattata (AFA)</i> Counseling e produzione di certificazioni per attivazione consulente del lavoro e riconoscimento socio-sanitari	Fisiatra Fisioterapista Logopedista Neuropsicologo Psicologo	-FIM ⁶ -Dymus questionnaire ⁷ -Modified Fatigue Impact Scale -5 items (MFIS-5) ⁸ - Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests(BRB-N) ⁹ -Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) ¹⁰ - Hospital Anxiety and Depression Scale ¹¹



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

<p>partecipazione sociale</p> <p>7. Attuazione PRI</p>	<p>- prescrizione di ausili/ortesi, di supporti ventilatori, indicazioni su adattamenti ambientali.</p> <p>Definizione rischi di complicanze emergenti e attuazione protocolli di prevenzione, includendo, se necessario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - attivazione visita urologica od oculistica - bilancio cognitivo - attivazione visita gastroenterologica, nutrizionale ed eventuale pianificazione nutrizione enterale - attivazione psicologo referente <p>-Counseling e produzione di certificazioni per attivazione consulente del lavoro e riconoscimento socio-sanitari</p> <p>-Produzione di certificazioni per riconoscimento socio-sanitari</p> <p>- Attivazione ADI</p>		
--	--	--	--

➤ **Fase di ospedalizzazione (per ricadute o complicanze):** i pazienti con SM sono ad elevato rischio di ospedalizzazione sia per recidive (con emergenza acuta di disabilità di origine neurologica) sia per l'emergenza di complicanze (es. infezioni, traumi, insufficienza ventilatoria, peggioramento acuto della disfagia). In tutti questi casi è raccomandata la presa in carico riabilitativa entro 48 ore dal ricovero

OBIETTIVI	SETTING	AZIONI	OPERATORI COINVOLTI
<p>Prevenzione delle complicanze</p> <ul style="list-style-type: none"> • da allettamento o da deficit neurologico (TVP, lesioni da decubito, limitazioni articolari, infezioni respiratorie, alterazione del ritmo sonno-veglia, malnutrizione) • da uso di presidi (infezioni urinarie). <p>Ripristino del livello di funzionamento pre-ricovero</p> <p>Contenimento della durata di degenza</p> <p>Rientro a domicilio</p>	<p>Reparti di neurologia (in caso di recidive)</p> <p>oppure</p> <p>Reparti di medicina / neurologia</p>	<p>Valutazione funzionale multidimensionale</p> <p>Formulazione della prognosi funzionale e attivazione della presa in carico riabilitativa</p> <p>Prescrizione di ausili per la mobilità</p> <p>Attivazione della continuità riabilitativa e indicazione del setting post-dimissione</p> <p>Mobilizzazione /posizionamento.</p> <p>Verticalizzazione precoce con ausili e training del cammino (se possibile) o educazione all'impiego di ausili</p> <p>Esercizi di ginnastica ventilatoria</p> <p>Valutazione delle competenze deglutorie e prescrizione di adattamenti per l'alimentazione</p>	<p>Fisiatra</p> <p>Fisioterapista</p> <p>Logopedista</p>

L'individuazione del setting appropriato di ricovero post dimissione è conseguente alla valutazione del medico specialista in riabilitazione, che predispose il progetto riabilitativo tramite il quale vengono definiti gli obiettivi, le modalità e i tempi di completamento del trattamento (DPCM LEA - GU n 65 del 18/03/2017)

Nel caso di ricadute, può diventare appropriata anche la degenza riabilitativa con modalità intensiva o estensiva, a seconda della risposta ai criteri che contraddistinguono in riabilitazione le due modalità, con l'obiettivo principale di ripristinare il livello funzionale pre-ricovero e facilitare il rientro a domicilio in tempi brevi (Piano di indirizzo della riabilitazione 2011).

7. LA PRESA IN CARICO TERRITORIALE

Organizzare il sistema delle cure territoriali o di prossimità richiede **la costruzione di un percorso di condivisione** attorno a quello che è un vero e proprio cambio di paradigma dell'offerta sanitaria: il sistema organizzativo deve essere in grado di fornire **punti di riferimento certi**, da cui accedere in modo rapido alle informazioni e rendere visibile al cittadino la complessità della rete dei servizi socio-



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

sanitari integrati e dell'intera filiera del processo assistenziale, che, di norma, coinvolge le Istituzioni Comunali, il Medico di Medicina Generale, la Specialistica ambulatoriale e domiciliare, nonché le varie articolazioni della residenzialità e semiresidenzialità sanitaria e sociosanitaria, sia pubblica che privata. Ruolo cardine del processo assistenziale è quello del MMG, nella sua funzione di orientamento (gatekeeping), di primo interprete del bisogno e di attivatore dei percorsi all'interno della rete territoriale. In tale ambito, il Distretto si pone come il **luogo della programmazione integrata** delle attività sanitarie ed assistenziali, quale **spazio privilegiato per la presa in carico** del cittadino e per l'integrazione operativa tra le attività sanitarie, ospedaliere e territoriali, e quelle di tipo sociale, attraverso la definizione di un **piano assistenziale** individuale per le persone portatrici di bisogni complessi e/o in condizioni di non autosufficienza e cronicità, per le quali la presa in carico deve procedere di pari passo con la prevenzione ed il rallentamento di tale condizione; rappresenta, oggi, anche il luogo della **partecipazione** del cittadino competente, non più solo utente, ma agente della propria salute individuale (empowerment) e collettiva, nella definizione degli obiettivi di salute e nella valutazione dei risultati ottenuti.

In un contesto, caratterizzato da una pluralità di soggetti erogatori e di centri decisionali, si è reso necessario realizzare il PUA (Punto Unico di Accesso), quale primo servizio a disposizione dei cittadini, prevalentemente in situazione di fragilità, finalizzato a favorire pari opportunità di accesso ad informazioni e servizi, ricondurre ad unità interventi parcellizzati, promuovere l'interazione e l'integrazione fra professionisti di servizi-enti-ambiti di cura diversi, semplificare le procedure burocratiche: al suo interno, la modalità operativa semplificata e flessibile per l'accoglienza, l'orientamento, l'accompagnamento al soddisfacimento dei bisogni semplici, nonché l'attivazione dell'Unità Valutativa Integrata (UVI) per la successiva presa in carico dei casi complessi, crea uno spazio di fiducia e trasparenza per i cittadini e per gli operatori, che determina, nel lungo termine, un effetto leva sul miglioramento organizzativo/gestionale. Il governo del PUA e dell'UVI è in carico all'U.O.S.e S. (Unità Operativa Sociale e Sanitaria), nelle figure del Direttore del Distretto e del Coordinatore dell'Ambito Sociale. Il PUA può essere definito "come luogo della raccolta della segnalazione, orientamento e gestione della domanda, attivazione di prestazioni per bisogni semplici, ed avvio della valutazione multidimensionale per i bisogni complessi, migliorando la collaborazione e il coordinamento tra le diverse componenti, pubbliche e non, sanitarie e sociali, impegnate nel percorso di cura, al fine di garantirne l'unitarietà" (DGR 111/2015).

Le richieste al PUA possono essere formulate dall'utente e/o dai suoi familiari, dal MMG/PLS o da altri interlocutori del sistema dei servizi sociali o sanitari: organizzazioni di volontariato o tutela, cooperative, associazioni di promozione sociale, fondazioni, etc.; le richieste devono essere corredate da documentazione clinica e/o sociale, comprovante le reali necessità dell'assistito, che è esaminata e decodificata, in prima battuta, dagli operatori del front office; qualora gli operatori ravvisino una complessità gestionale del paziente, procederanno all'attivazione dell'UVI, al fine di garantire una valutazione multidimensionale del bisogno e di definire un Piano Assistenziale Individuale (PAI) appropriato e sostenibile rispetto alle risorse disponibili.

Il paziente in età evolutiva

La competenza della presa in carico del caso complesso è del Servizio UMEE (Unità Multidisciplinare Età Evolutiva), che si occupa complessivamente della prevenzione, diagnosi funzionale, cura e riabilitazione dei soggetti in età evolutiva in situazione di handicap e dei soggetti affetti da disturbi psichici e da disturbi dello sviluppo.

Il servizio opera la presa in carico attraverso l'elaborazione di progetti riabilitativi ed educativi personalizzati, finalizzati al recupero funzionale, all'inserimento sociale, scolastico e nelle strutture educative ed attraverso interventi di sostegno alla famiglia.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Il servizio, è costituito da un'equipe centralizzata con sede logistica, in genere, nel Distretto. Il team è composto da un Coordinatore, nella figura del Neuropsichiatra Infantile, da uno Psicologo dell'età evolutiva, da un'Assistente Sociale e, in alcune sedi, dai Terapisti della Riabilitazione Logopedica e Cognitiva.

Il paziente in età adulta

La competenza della presa in carico è del Servizio UMEA (Unità Multidisciplinare per L'Età Adulta), che, in generale, si occupa delle problematiche di cittadini in condizioni di disabilità, di età compresa tra i 18 ed i 65 anni. Tutti gli utenti disabili possono esprimere un bisogno direttamente presso il Servizio o tramite il PUA, per problematiche mediche, neurologiche, psicologiche, riabilitative, sociali, per difficoltà di ingresso nel mondo del lavoro, per la fornitura di protesi ed ausili, per l'accesso alle misure e progetti per la vita indipendente e la non autosufficienza o per usufruire di un progetto globale di vita, nel proprio domicilio e/o nelle strutture residenziali e semiresidenziali. Il servizio è costituito da un'equipe centralizzata con sede logistica nel Distretto. Il team è composto da un Fisiatra, da un Neurologo, da uno Psicologo e da una Assistente Sociale. Il progetto riabilitativo viene definito dal Fisiatra, nelle sue articolazioni erogative in ambito ambulatoriale, domiciliare, semiresidenziale e residenziale, sulla base della situazione clinica e funzionale corrente rilevata dall'equipe; ove necessario, il Fisiatra prescrive e/o autorizza eventuali ausili a supporto della mobilità, dell'autonomia personale nelle ADL e della comunicazione.

L'assistenza protesica riguarda l'erogazione di protesi, ortesi e presidi, volti alla prevenzione, correzione o compensazione di menomazioni o disabilità funzionali legate alla patologia ed al potenziamento delle abilità residue; i destinatari sono i soggetti già riconosciuti invalidi civili, di guerra e di servizio, i non vedenti e i sordomuti, oppure in attesa di riconoscimento, per i quali lo specialista ravvisa la necessità e l'urgenza di un progetto riabilitativo tempestivo; di norma, l'erogazione della protesica prevede un tempo limite di 20 gg. dalla presentazione della richiesta specialistica. Gli ausili sono quelli inclusi nel Nomenclatore Tariffario (NT) emanato, con il D.lg. 12 Gennaio 2017, dei nuovi LEA (Livelli Essenziali Assistenza): in attesa, però, della sua piena attuazione in sede di Conferenza Stato Regioni, si dovrà fare riferimento al vecchio NT.

Il Neurologo monitora l'andamento clinico e funzionale ed interviene, integrandosi e facendo riferimento comunque ai centri clinici, per la prescrizione di farmaci e piani terapeutici.

Lo Psicologo supporta l'utente e l'intero nucleo familiare, ove presente, attraverso colloqui di sostegno individuale e di gruppo, con l'obiettivo di migliorare le competenze relazionali nel contesto sociale e lavorativo.

L'Assistente Sociale valuta l'ambiente di vita e di lavoro, svolge attività di segretariato sociale e di consulenza sulle opportunità ed agevolazioni previste dalle normative vigenti sulla disabilità; per competenza specifica, spesso partecipa alle commissioni collegiali medico legali per il riconoscimento della condizione di handicap (L. 104/92) e del collocamento mirato (L. 68/99). In alcuni territori, cura e segue Accordi formalizzati con i CENTRI per l'IMPIEGO, volti all'integrazione degli interventi promossi dai vari attori eventualmente rappresentati o presenti (Aziende, Cooperative, Fondazioni, ...), deputati a tale finalità.

Gli strumenti per l'integrazione lavorativa del disabile adulto sono articolati in base all'autonomia funzionale residua e riguardano, oltre al collocamento mirato ai sensi della L. 68/1999, i seguenti ambiti di settore:

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE



Nella rete territoriale, dunque, si sviluppano, quale modalità operativa standardizzata, i collegamenti con altri processi assistenziali, a loro volta correlati ad ulteriori sotto-processi (ad esempio, l'assistenza protesica è strettamente connessa al riconoscimento dell'invalidità civile), così come evidenziato e semplificato nella seguente figura:



Il paziente in età avanzata

Il soggetto con SM segue, a questo punto, i percorsi dedicati agli anziani: a seconda del grado di non autosufficienza può usufruire dei servizi ambulatoriali, domiciliari, residenziali e semiresidenziali.

Le Cure Domiciliari prevedono due forme di intensità assistenziale differenziata:

- le **Cure Prestazionali (CP)**, che comprendono l'Assistenza Programmata (ADP), l'Assistenza Infermieristica (AID), l'Assistenza Riabilitativa (ARD), le Visite Specialistiche occasionali (VSD) e sono destinate a pz. che richiedono prestazioni semplici, anche ripetute nel tempo, in cui la presa in carico è limitata all'episodio di malattia;
- l'**Assistenza Domiciliare Integrata (ADI)**, che è destinata a pz. complessi che richiedono una valutazione multidimensionale (VMD) da parte dell'UVI, la definizione di un PAI ed una presa in carico in team degli operatori; si distingue, a sua volta, rispetto all'intensità e frequenza degli accessi/interventi dei vari professionisti, in ADI di 1° - 2° - 3° livello.

Il **Sistema Residenziale**, dedicato prevalentemente agli anziani, si articola in strutture sanitarie, sociosanitarie e sociali, con livelli di intensità differenziati, rispetto al bisogno ed agli standard assistenziali, predefiniti dalla Regione Marche nell'Atto di Fabbisogno (DGR 1105/17).

L'**accesso** alla residenzialità **sanitaria e sociosanitaria** è governato dall'UVI, attraverso la porta unica



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

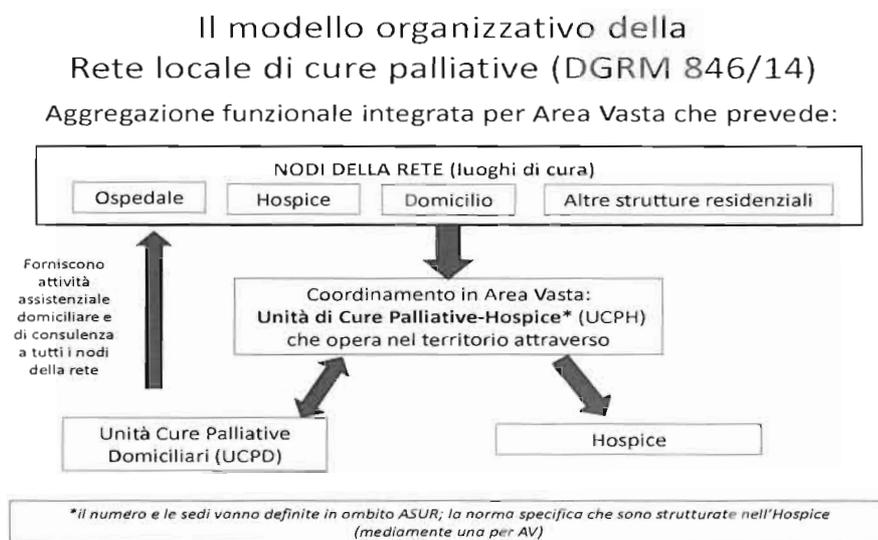
di accesso territoriale, rappresentato dal PUA.



Il paziente in fase terminale

L'offerta territoriale si articola nell'Assistenza Ambulatoriale, quella Domiciliare Integrata e l'Hospice, tutte afferenti al Sistema delle **Cure Palliative**.

È in corso di definizione e standardizzazione, da parte dell'ASUR Marche, di un percorso omogeneo di accesso alle reti di Cure Palliative, come schematizzato nella seguente bozza proposta:



- La Legge nazionale n. 38 del 2010 tutela all'Art. 1 "Il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative ed alla terapia del dolore" ed individua come necessaria per la sua applicazione, le tre reti di assistenza dedicate alle cure palliative, alla terapia del dolore ed al paziente pediatrico.
- La DGRM n. 846 del 12 luglio 2014 ha definito le linee di indirizzo per la rete regionale delle cure palliative, comprendendo nel modello il livello domiciliare, quello residenziale/di ricovero e quello ambulatoriale: la Rete locale di Cure Palliative, infatti, è un'aggregazione funzionale ed integrata per Area Vasta delle attività di cure palliative erogate in ciascun setting assistenziale, considerando il domicilio come l'ambito privilegiato per l'erogazione delle cure.
- Per tutti i pz, compresi quelli con SM in fase avanzata/terminale, l'accesso alle Cure Palliative è governato dall'UVI, attraverso la porta unica di accesso territoriale, rappresentato dal PUA.

La valutazione medico legale del paziente con Sclerosi Multipla

È comunemente assodato che i criteri di valutazione adottati, in passato, dalle Commissioni collegiali per il riconoscimento dell'invalidità civile, dello stato di handicap e per il collocamento mirato dei



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

soggetti con SM, non sempre risultano equi ed uniformi; la criticità è legata a diversi fattori che interferiscono nel giudizio complessivo, quali, ad esempio, il non inserimento della SM nelle tabelle ministeriali del DM 5 Febbraio 1992 (unico strumento concreto oggi disponibile per l'invalidità civile), la difficoltà a rendere misurabili alcuni sintomi come la fatica, l'imprevedibilità e la variabilità dei sintomi stessi, anche nel breve termine nelle varie fasi di malattia, gli effetti collaterali pesanti di alcuni farmaci per il trattamento e, specie per la valutazione dell'handicap, il non tenere in dovuta considerazione il reale svantaggio sociale determinato da questa patologia, anche nelle forme medio-gravi, in ambito psicologico e relazionale, sia scolastico che lavorativo, particolarmente rispetto all'età anagrafica.

Preziosi contributi alla corretta valutazione sono venuti dalle **“Linee Guida per la valutazione medico legale della SM”**, dalla **“Guida per i Neurologi con prototipo di certificazione per le Commissioni”** e dalla guida **“Idoneità alla mansione e sclerosi multipla. Orientamenti per i medici del lavoro - competenti”**, pubblicata nel maggio 2013, con il patrocinio della SIMLII (Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale), tutte prodotte dall'**AISM**.

Un ulteriore apporto determinante è stato, nel dicembre 2012, l'emanazione da parte dell'INPS della **“Comunicazione Tecnico Scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla”**, prodotta grazie alla collaborazione tra AISM e INPS, con il patrocinio delle Società Scientifiche SIN (Società Italiana di Neurologia) e SNO (Società Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri), aggiornato nel 2018.

Tali collaborazioni sul piano culturale, scientifico e tecnico, hanno avuto una duplice valenza, in quanto, non solo hanno arricchito le competenze dei componenti delle Commissioni collegiali, ma hanno anche consentito e/o garantito ai malati di SM una maggiore accessibilità ai diritti ed alle agevolazioni previste dalle normative vigenti.

8. ELEMENTI DI QUALITA' PER I PDTA AZIENDALI

Le Direzioni degli Enti del SSR risultano determinanti nell'implementazione del PDTA regionale attraverso la produzione di atti formali, elaborati in modalità interdisciplinare e multiprofessionale (secondo le modalità definite con DGR 1286/2014).

In tale documento, elaborato per processi e procedure, dovrà essere presente la descrizione dei processi intra-aziendali di presa in carico in base alla stratificazione del bisogno e del livello di integrazione interprofessionale, formalizzando regole e strumenti di gestione, risorse umane, spazi/attrezzature dedicate e modalità assistenziali per garantire l'efficienza e l'appropriatezza del percorso (es. mediante l'elaborazione di schede tecniche per la governance, esplicitando i percorsi con diagrammi di flusso). Dovranno essere previsti interventi di aggiornamento/adattamento del PDTA attraverso l'utilizzo di strumenti di Health Technology assessment (HTA) e formativi/informativi sulla base dei bisogni individuati.

Al termine del percorso, e comunque durante le attività di auditing, verrà definito il livello di aderenza del percorso aziendale con quello regionale.

9. FORMAZIONE E INFORMAZIONE

La Regione Marche prevede la diffusione del PDTA presso le strutture e gli operatori e promuove l'organizzazione di corsi formativi rivolti agli operatori SSR coinvolti nella gestione dei pazienti con sclerosi multipla, anche nell'ambito di programmi ECM.

10. INDICATORI DI MONITORAGGIO DEL PDTA

Il PDTA rappresenta la traduzione dei Livelli Essenziali di Assistenza in processi, protocolli, e procedure finalizzati alla gestione di specifiche patologie e a garantire l'equità di accesso. Rappresenta un punto di partenza per la definizione del percorso e la continua verifica delle attività.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Gli Enti del SSR hanno il compito di garantire la realizzazione della presa in carico del paziente SM, in accordo con le indicazioni del PDTA, formalizzando di un PDTA Aziendale (clinical pathway) che espliciti le modalità di presa in carico.

Tra i compiti della regione ci sono la valutazione e sviluppo degli indicatori di monitoraggio, l'analisi dei flussi di dati relativi agli indicatori definiti, la valutazione dell'implementazione del PDTA SM nella rete ospedaliera e sul territorio, il supporto, la promozione e il coordinamento delle attività di implementazione del PDTA SM nei contesti aziendali e il progressivo aggiornamento del PDTA. Tali attività saranno coordinate da un gruppo di esperti costituito "ad hoc".

Le attività di monitoraggio del PDTA sono un aspetto chiave per la misurazione del livello di aderenza alla pratica clinica e implementazione. Sulla base di strumenti di misurazione condivisi è infatti possibile individuare gli scostamenti dal percorso delineato e programmare un eventuale miglioramento della presa in carico. A fronte della estrema complessità del PDTA, occorrono indicatori relativamente semplici che possano essere facilmente registrati e disponibili in un "cruscotto direzionale", che si configura come un sistema di reporting mirato alle performance del Centro SM. Tale sistema deve produrre informazioni sull'andamento del PDTA, necessarie per la valutazione della sua operatività, e istruire i processi decisionali dei vari livelli di responsabilità per l'attribuzione e l'impiego delle risorse al fine di apportare le correzioni necessarie e per la gestione strategica orientata agli sviluppi futuri. Tali informazioni saranno utili non solo all'interno dell'azienda di riferimento, ma anche nei rapporti verso l'esterno (es. Regione, Associazioni dei malati).

Le riunioni periodiche (Audit clinici) della rete clinica regionale, cioè di tutti gli attori referenti della presa in carico dei pazienti SM, sono finalizzate all'aggiornamento e all'implementazione "continua" del PDTA regionale della SM e alla verifica della sua applicazione omogenea ed equa.

Si identificano le seguenti aree chiave di attività della rete e per ciascuna area (Produttività, Economico-finanziaria, Utenza, Processi interni e integrazione, Ricerca e innovazione) si indicano indicatori di performance (cruscotto di indicatori) che verranno variamente impiegati nelle attività di auditing:

Area	Indicatore	Fonte	Misura	Standard di riferimento/o biettivo	Cadenza di rilevazione
Produttività	Carico assistenziale fase diagnostica (incidenza) (indice di fuga)	Registro neodiagnosticati	% persone con SM su stima incidenza su bacino utenza	80%	annuale
	Carico assistenziale fase post-diagnostica (prevalenza) (indice di fuga)	Registro pazienti presi in carico alla data di prevalenza	% persone con SM su stima prevalenza su bacino utenza	80%	annuale
	Complessità assistenziale (DMTs a somministrazione ospedaliera)	Registro pazienti presi in carico alla data di prevalenza	% persone in trattamento /totale pazienti presi in carico	No (ma possibilità di benchmarking con dati regionali o nazionali AIFA)	annuale
	Complessità assistenziale (gestione disabilità severa)	Registro pazienti presi in carico alla data di prevalenza	% persone con EDSS >6.5/totale pazienti presi in carico	No	annuale
	Appropriatezza	Registro neodiagnosticati	% ricoveri ordinari per diagnosi / totale diagnosi effettuate	≤ 20% (o altro standard di riferimento)	annuale



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

				regionale)	
Economico-finanziaria	Consumi farmaceutici / Appropriatezza	Rendicontazione spesa farmaceutica	Spesa per farmaci con nota 65/ totale numero pazienti con EDSS <7 presi in carico	Budget programmato	semestrale
		Rendicontazione spesa farmaceutica	Spesa per farmaci Registro AIFA (Sativex [®] escluso)/ totale numero pazienti con EDSS <7 presi in carico	Budget programmato	semestrale
	Consumi prestazioni diagnostiche	Lista prenotazioni Centro SM	Numero RM encefalo prescritte / totale numero pazienti presi in carico	No ((ma possibilità di <i>benchmarking</i> con dati di altre regioni)	annuale
Utenza	Percezione servizio	Ufficio Relazione con il Pubblico (URP)	Numero reclami / totale numero pazienti presi in carico	≤1%	semestrale
	<i>Empowerment</i>	Database delle esperienze di empowerment dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)	Numero incontri formativi con persone con SM e loro contatti (<i>consumers</i>) - anche organizzati da associazioni/altri attori	> 3	biennale
Processi interni e di integrazione	Integrazione presa in carico multidisciplinare	Tempistica di presa in carico riabilitativa in documentazione del Servizio di Riabilitazione	Scostamenti > 1 settimana tra tempo di valutazione e quello prescritto per la presa in carico riabilitativa	< 10%	semestrale
	Integrazione sanitario-sociale	Sistema Informativo per l'Assistenza Domiciliare (SIAD) Registro UVI	Numero PAI proposti da Centro SM/ numero totale PAI effettuati in pazienti in carico al Centro SM	100%	annuale
	Integrazione presa in carico multidisciplinare	Prescrizioni RM e visite oculistiche "Sistema informativo dematerializzata Marche" (SIDEM) per pazienti con codice esenzione 046 Database prestazioni eseguite con codice esenzione 046	Totale prestazioni programmate dal Centro SM / Totale prestazioni effettuate	>90%	annuale
	Integrazione e presa in carico multidisciplinare	N° contatti tra MMG e Centro SM per paz. In trattamento	N° contatti/N° totale paz seguiti	>10%	annuale
	Gestione eventi avversi	Registro IMed Registro segnalazione eventi	Sforamento tempo tra esordio evento avverso e compilazione scheda evento avverso per Risk Management o Scheda unica di	0%	biennale



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

		avversi del Centro SM	segnalazione di sospetta reazione avversa (AIFA) ≤ 3 giorni per evento avverso serio e ≤ 30 giorni per altro evento		
Ricerca e formazione	Trials clinici	Registro sperimentazioni Comitato Etico Regionale Marche	Numero di trials clinici attivi nel Centro SM	> 3	biennale
	Numero di pubblicazioni scientifiche su Pubmed	Pubmed	Nome di almeno un operatore del Centro SM in lavoro pubblicato su rivista recensita da Pubmed	≥ 1	biennale
	Numero eventi formativi a cui il personale del Centro SM partecipa in qualità di discente	Attestati di partecipazione	Numero per ogni operatore del Centro SM	≥ 1	annuale

ALLEGATO 1

Sintomo	Principio attivo farmaco
<u>disturbo umore</u>	<u>Alprazolam, Diazepam, Lorazepam</u> <u>Citalopram, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina duloxetina, bupropione</u>
<u>fatica</u>	<u>Amantadina, Modafinil, Fampyra</u>
<u>dolore neuropatico/disturbi sensibilità</u>	<u>Fluoxetina</u> <u>Carbamazepina, Gabapentin</u> <u>Amitriptilina</u> <u>Pregabalin</u> <u>clonazepam</u> <u>fenitoina</u> <u>duloxetina</u> <u>lamotrigina</u> <u>topiramato</u>
<u>disfunzioni erettili</u>	<u>Sildenafil</u> <u>Tadalafil</u> <u>Avanafil</u> <u>Alprostadil</u> <u>Vardenafil</u>
<u>disturbi urinari</u>	<u>Tolterodina</u> <u>Oxibutinina</u> <u>Cloruro di trospio</u> <u>Solifenacina</u> <u>Terazosina</u> <u>mirabregon</u> <u>alfuzosina</u> <u>Tossina botulinica</u>
<u>disturbi intestinali</u>	<u>bisacodile</u> <u>Idrossido di Magnesio</u> <u>Glicerina</u> <u>Lattulosio</u> <u>Semi di psillio</u>
<u>spasticità</u>	<u>Baclofen</u> <u>Tizanidina</u> <u>Diazepam</u> <u>Clonazepam</u> <u>Eperisone cloridrato</u>



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

	THC e CBD
	Tossina botulinica
tremore posturale	Clonazepam Gabapentin Primidone Diazepam
disturbi parossistici	Carbamazepina Gabapentin Topiramato Clonazepam Difenilidantoina topiramato Lamotrigina

BIBLIOGRAFIA

“Agenda della Sclerosi Multipla 2020”. AISM 2015

AAVV. Innovazione nel management per la SM. MSMLab: laboratorio di idee e progetti. M. Del Vecchio, F. Lega, V. Tozzi (Eds.) Egea, Milano. Maggio 2015. ISBN 978-88-238-4477-3.

Amato MP et al. The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Mult Scler.* 2006 Dec;12(6):787-93.

Amato MP, Goretti B, Ghezzi A et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile multiple sclerosis. *Neurology* 2008;70:1891-1897;

Armoiry X, Kan A, Melendez-Torres GJ et al. Short- and long-term clinical outcomes of use of beta-interferon or glatiramer acetate for people with clinically isolated syndrome: a systematic review of randomised controlled trials and network meta-analysis. *J Neurol* 2018; <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8752-8>

Armon C, Evans RW. Addendum to assessment: Prevention of post-lumbar puncture headaches. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65:510-2.

Arroyo R et al. Correlation between spasticity and quality of life in patients with multiple sclerosis: the CANDLE study. *Int J Neurosci.* 2013 Dec;123(12):850-8.

Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Guida per la valutazione medico legale della sclerosi multipla. Revisione del 24 ottobre 2008. Finito di stampare il 31 ottobre 2008. Edizioni AISM 2008.

Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Idoneità alla mansione e sclerosi multipla. Orientamenti per i medici del lavoro – competenti, Edizioni AISM 2013.

Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Registro Italiano di Sclerosi Multipla: dentro il progetto che vuole cambiare la vita delle persone con SM. 14/06/2016. http://www.aism.it/index.aspx?codpage=2016_06_sn_ricerca_sclerosi_registri (ultimo accesso 01/09/2016).

Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Verso un percorso di presa in carico integrata della SM. Linee guida per la redazione di PDTA per le persone con sclerosi multipla. Edizioni AISM 2014 - ISBN 9788871480848.

Banwell et al. Neuromyelitis optic-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology*, 2008; 70:344-352;

Bergamaschi R, Reazzani C, Minguzzi S, Amato MP, Patti F, Marrosu MG et al. Validation of the DYMUS Questionnaire for the Assessment of dysphagia in Multiple Sclerosis. *Functional Neurology.* 2009; 24:159-162.

Berkovich R. Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* (2013) 10:97-105.

Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol.* 2012 Nov;27(11):1378-83.

Brenton N, Banwell B. Therapeutic Approach to the Management of Pediatric Demyelinating Disease: Multiple Sclerosis and Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurotherapeutics* (2016) 13:84-95;

Brex PA et al. Longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158-64.

Brownlee W, Miller D et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lanc Neurol*, 2016; Nov(23):1-11;

Brundin L. CSF examination still has value in the diagnosis of MS-Yes. *MS Journal* 2016;22:994-995.

Butzkueven H et al. MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006 Dec;12(6):769-74.

Case Management Society of America <http://www.cmsa.org/Home/CMSA/WhatisaCaseManager/tabid/224/Default.aspx>. (ultimo accesso 11/09/2016).

Chabas D et al. Vanishing MS T2-bright lesions beforepuberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology* 2008;71:1090-1093:



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Chitnis T, Tardieu M, Amato MP, Banwell B et al. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in a MS center population from the Northeastern United States. Mult Sclerosis, 2009; 15:627-631;*
- Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart e et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults. Neurology 2018; 90:e1858-e1869.*
- Coenen M, Cieza A, Freeman J, Khan F, Miller D, Weise A et al. The development of ICF Core Sets for Multiple Sclerosis: results of the International Consensus Conference. J Neurol. 2011; 258:1477-1488.*
- Comi G, Radaelli M, Sorensen PS. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Lancet 2017; 389: 1347-1356.*
- Confavreux C et al. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain (2003), 126, 770-782. Langer-Gould A. et al. Clinical and Demographic Predictors of Long-term Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. A Systematic Review. Arch Neurol. 2006;63:1686-9.*
- consensus guidelines. Lancet Neurol, 2016; 15(3):292-303;*
- Dell'Avvento S., Sontgiu MA, Manca S. et al. Epidemiology of multiple sclerosis in the pediatric population of Sardinia, Italy. Eur J Pediatr, 2015;*
- Filippi M et al, MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS*
- Filippi M et al. Guidelines from The Italian Neurological and Neuroradiological Societies for the use of magnetic resonance imaging in daily life clinical practice of multiple sclerosis patients. Neurol Sci (2013) 34:2085-93.*
- Filippi M et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol 2016; 15: 292-303.*
- Fischer JS et al. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Administration and Scoring Manual. Revised, October 2001. National Multiple Sclerosis Society 2001.*
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann et al. Disability and T2 MR lesions: a 20 years follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. Brain, 2008; 131:808-817;*
- Fisk, J.D., Pontefract, A., Ritvo, P.G., Archibald, C.J., & Murray, T.J. The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis. Canadian Journal of Neurological Sciences. 1994; 21:9-14.*
- Freedman MS et al. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: Findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. Mult Scler Relat Disord. 2014 Mar;3(2):147-55.*
- Gallo P et al. Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations. Eur J Neurol. 2015 Oct;22 Suppl 2:14-21.*
- Ghezzi A, Amato MP, et al. Pediatric multiple sclerosis. Conventional first-line treatment and general management. Neurology, 2016; 87:S97-S102;*
- Giordano A et al. Participation in medical decision-making: Attitudes of Italians with multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2008 Dec 15;275(1-2):86-91.*
- Goodin DS. The Causal Cascade to Multiple Sclerosis: A Model for MS Pathogenesis. PLoS ONE 2009; 4(2): e4565.*
- Goretti B et al. The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. BMC Neurology 2014, 14:171.*
- Gorman MP, Healy BC, Chitnis T et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. Arch Neurol 2009; 66:54-59;*
- Guide for the Uniform Data System for Medical Rehabilitation (Adult FIM), Version 4.0. Buffalo: State University of New York at Buffalo, 1993*
- Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH et al. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. Lancet Neurol 2016; 15: 967-981.*
- Haselkorn JK et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2015;85:1896-1903.*
- Hauser SL et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. N Engl J Med. 1983 27;308(4):173-80.*
- Huppke B, Ellenberger D, et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. Eur J Neurol. 2014;21(3):441-6;*
- Hutchinson M. CSF oligoclonal bands are important in the diagnosis of multiple sclerosis, unreasonably downplayed by the McDonald Criteria 2010: Commentary. Multiple Sclerosis Journal 19(6) 719-720. 2013.*
- Hutchinson M. Truly benign multiple sclerosis is rare: let's stop fooling ourselves – Commentary. Mult Scler 2012;18(1):15;*
- Jokubaitis VG et al. Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome. Ann Clin Transl Neurol. 2015 May;2(5):479-91.*
- Kappos L et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. Neurology. 2016 Sep 6;87(10):978-87.*



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Karmon Y, Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis and Associated Comorbidities. In: Rae-Grant A, Fox R, Bethoux F. (Eds.) Multiple Sclerosis and Related Disorders: Diagnosis, Medical Management, and Rehabilitation. Demos Medical Publishing LLC, New York 2013 pp272-9.
- Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology. The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology* 2010;74(Suppl 1):S2-S8.
- Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18 ;(2):CD006036.
- Killenstien J, Uitdehaag BMJ. CSF examination still has value in the diagnosis of MS-No. *MS Journal* 2016; 22:995-997.
- Kitley J et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders With Aquaporin-4 and Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies. A Comparative Study *JAMA Neurol.* 2014;71(3):276-83.
- Kobelt G et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S45-54.
- Krupp LB et al. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68(Suppl 2):S7-S12; Pohl D et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S38-45.
- Krupp LB et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989 Oct;46(10):1121-3.
- 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. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013; 0(0):1-7;
- Kuhle J et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler.* 2015 Jul;21(8):1013-24.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52.
- Labiano-Fontcuberta A, Benito-León J. Radiologically isolated syndrome: An update on a rare entity. *Mult Scler.* 2016 Jun 10. pii: 1352458516653666. [Epub ahead of print].
- Langer-Gould A et al. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*,2013;80(6):548-52.
- Lascano AM, Lalive PH, Hardmeier M et al. Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications. *JNNP* 2017; 88:688-696.
- Le Page E et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 974-81).
- Lublin FD et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* 2014 Jul 15;83(3):278-86.
- Manouchehrinia A et al. Mortality in Multiple Sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;0:1-8.
- Mikaeloff Y et al. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatric Neurol* 2007; 11:90-95;
- Miller DH et al. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012;11:157-69.
- Miller DH et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1157-74.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *MS Journal* 2018; 24:96-120.
- Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2012; 72(2), 234-240
- Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas of MS. 2013. <https://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/> (ultimo accesso 20.09.16).
- Neuteboom RF et al, Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology* 2008; 71:967-973;
- Okuda DT et al. (2014) Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLoS ONE* 9(3):e90509;
- Kantarci OH et al. Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol.* 2016 Feb;79(2):288-94.
- Okuda DT et al. Incidental MRI anomalies suggestive of Multiple Sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800-05.
- Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol* 2017; 264:2351-2374.
- Polman CH et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Polman CH*, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292-302;
- Ponzio M*, *Gerzelli S*, *Brichetto G*, *Bezzini D*, *Mancardi GL*, *Zaratin P*. Economic impact of Multiple Sclerosis in Italy: focus on rehabilitation costs. *Neurol Sci.* 2015;36:227-234
- Provinciali L* et al. Need for palliative care for neurological diseases. *Neurol Sci.* 2016 Oct;37(10):1581-7.
- Pucci E* et al. Why physicians need to look more closely at the use of complementary and alternative medicine by multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2004 Apr;11(4):263-7.
- Rae-Grant A*, *Day GS*, *Marrie RA* et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90:789-800.
- Rae-Grant A*, *Day GS*, *Marrie RA* et al. Practice guideline recommendations summary:disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology* 2018;90:777-788.
- Ramanathan S*, *Mohammad S*, *Tantsis E* et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG-antibody-associated demyelination. *JNNP* 2018;89:127-137.
- Rao SM* and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis. Medical College of Wisconsin, 1990, Milwaukee, WI.
- Rao SM* and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, 1990
- Reich DS*, *Lucchinetti CF*, *Calabresi PA*. Multiple Sclerosis. *NEJM* 2018; 378:169-180.
- Renoux C*, *Vukusic* et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N. Engl J Med*, 2007; 356(25):2603-2613;
- Rosato R* et al. Development of a Short Version of MSQOL-54 Using Factor Analysis and Item Response Theory *PLoS One.* 2016 Apr 14;11(4):e0153466).
- Sadaka Y*, *Verhey LH*, *Shroff MM*, *Branson HM*, *Arnold DL*, *Narayanan S*, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2012;72(2):211-23;
- Solari A* et al. An information aid for newly diagnosed multiple sclerosis patients improves disease knowledge and satisfaction with care. *Mult Scler.* 2010 Nov;16(11):1393-405.
- Solari A* et al. Validation of Italian multiple sclerosis quality of life 54 questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67: 158-162.).
- Solari A*, *Filippini G*, *Mendozzi L*, *Ghezzi A*, *Cifani S*, *Barbieri E*, *Baldini S* et al. Validation of Italian Multiple Sclerosis Quality of Life 54 Questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999;67:158-62
- Stangel M* et al. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 9, 267-76, 2013.
- Streiner DL*, *Norman GR*. Health measurement scales. A practical guide to their development and use. 2nd Ed. New York: Oxford University Press; 1989
- Suppiej* et al, Acute disseminated encephalomyelitis in children: focus on relapsing patients. *Pediatr Neurol* 2008; 39:12-17;
- Thompson AJ*, *Barnwell BL*, *Barkhof F* et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17:162-173.
- Tintore M*, *Rovira A*, *Rio J* et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing Multiple Sclerosis. *Brain* 2015;138:1863-1874
- Traboulsee A* et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 37:394-401, 2016.
- Trebst C* et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* (2014) 261:1-16.
- Trojano M*. Can databasing optimise patient care? *J Neurol.* 2004 Sep;251 Suppl 5:v79-v82.
- Verhey LH*, *Branson HM*, *Shroff MM* et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10:1065-1073.
- Weinshenker DM* et al. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68,603-5.
- Weinshenker G*, *Wingerchuk DM*. Neuromyelitis spectrum disorders *Mayo Clin Proc* 2017; 92:663-679.
- Wewers ME*, *Lowe NK*. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing and Health* (1990) 13, 227-36.
- Wilejtto M*, *Shroff M* et al, The clinical features, MRI findings and outcome of optic neuritis in children. *Neurology*, 2006; 67:258-262;
- Wingerchuk DM* et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:1-13.
- Wingerchuk DM* et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:1-13.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), Geneva: World health Organization; 2008

Ye EA, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M et al. Magnetic Resonance imaging characteristics of children and adults with pediatric-onset multiple sclerosis. Brain 2009; 132:3392-3400.

Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361-70.

Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67:361-70.

Legenda abbreviazioni

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
BOC	Bande oligoclonali
PES	Potenziati Evocati Somato-sensitivi
PEV	Potenziati Evocati Visivi
DMTs	Farmaci modificanti il decorso di malattia (<i>Disease-Modifying Therapies</i>)
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
IIDDs	malattie infiammatorie demielinizzanti del sistema nervoso centrale" (<i>Idiopathic Inflammatory-Demyelinating Diseases</i>)
Mdc	mezzo di contrasto
MMG	Medico di Medicina Generale
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i>
PAC	Percorso Assistenziale Complesso
PAI	Piano Assistenziale Individuale
PS	Pronto Soccorso
PUA	Punto Unico di Accesso
RM	Risonanza Magnetica
SM	Sclerosi Multipla
SMRR	Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente
SMSP	Sclerosi Multipla Secondariamente Progressiva
SMSP	Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva
SNC	Sistema Nervoso Centrale
SSR	Servizio Sanitario Regionale
UVI	Unità Valutativa Integrata

La redazione di questo documento è a cura del gruppo di lavoro regionale a cui hanno partecipato: Nadia Storti, Alberto Deales, Alfredo Cordoni, Edoardo Berselli, Francesco Logullo, Lucia Racca, Giorgio Caraffa, Lorena Tribuzi, Lorena Mombello, Eugenio Pucci, Mario Signorino, Claudio Alesi, Michele Ragno, Romina Mancini, Giordano D'Andreamatteo, Rossella Carletti, Giuseppina Masotti, Giovanna Diotallevi, Tiziana Benedetti, Maria Cleofe Contardi, Giorgia Maroccini, Roberta Bernardini, Marina Simoncelli, Cristiana Taunus, Marco Guidi, Donatella Giovannini, Roberta Bernardini, Ilaria Tomassini, Maura Danni, Michela Coccia, Angela Paola Ciannavei, Fabiana Fortunati, Paola Casoli, Federica Lucia Galli, Nelia Zamponi, Raffella Cerqua, Giuseppe Pelliccioni, Martini Claudio, Luigi Patrignani, Maria Grazia Altavilla, Paolo Bandiera, Renza Delpino.