

**Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA) InterAziendale
per le persone affette da Sclerosi Multipla**

Ed. 001		
Rev.	00	
Data	19-09-2022	
Redazione	Direttore U.O.C. di Neurologia, Dott. Luciano Arcudi	<i>Luciano Arcudi</i>
	Direttore U.O.C. Centro Regionale Epilessie, Prof. Umberto Aguglia	<i>Umberto Aguglia</i>
	Commissario G.O.M. -RC Dott. Gianluigi Scaffidi	<i>Gianluigi Scaffidi</i>
	Commissario ASP-RC Dott.ssa Lucia Di Furia	<i>Lucia Di Furia</i>
	Case Manager, Dott. Vincenzo Dattola	<i>Vincenzo Dattola</i>
	Dirigenti Medici Centro SM - U.O.C. Neurologia G.O.M. RC, Dott.ssa Concetta Russo, Dott.ssa Iris Teodora Garreffa, Dott. Vincenzo Dattola, Dott. Calabrò Silvio	<i>Concetta Russo, Iris Teodora Garreffa, Vincenzo Dattola, Calabrò Silvio</i>
	Specialista Ambulatoriale Neurologia - ASP RC, Dott.ssa Fortunata Tripodi	<i>Fortunata Tripodi</i>
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	<i>Responsabile U.O.S.D.</i>
	Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	<i>Dirigente Responsabile</i>
	Direttore Medico di Presidio	<i>Direttore Medico di Presidio</i>
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	<i>Direttore Sanitario Aziendale</i>

Indice

Premessa	pag.3
Introduzione	pag.4
Presupposti del PDTA	
Finalità del PDTA	
Primo accesso al centro Sclerosi Multipla	pag.6
Percorso diagnostico	
Sintomi più frequenti della SM	
Criteri Diagnostici della SM	
Forme di SM	
La diagnosi di SM (indagini ematologiche, strumentali e neuroradiologiche)	
NB: screening infettivologico e diagnosi di PML	
NB: gestione infezione da JCV	
NB: SM e vaccini	
NB: SM e CoViD-19	
Comunicazione della diagnosi	
Diagnosi differenziale	
Accesso alle valutazioni Ambulatoriali	pag.24
Il percorso terapeutico del paziente con SM	pag.24
Terapia dell'attacco acuto	
Terapie infusionali o che richiedono monitoraggio presso il centro SM	
Trattamento farmacologico della SM recidivante-remittente	
Farmaci di prima, seconda, terza linea e rescue treatment	
Dispensazione e somministrazione farmaci	
NB: monitoraggio prima somministrazione Fingolimod	
Scelta del trattamento	
Trattamento farmacologico della SM progressiva	
Trattamento farmacologico delle forme pediatriche	
Trapianto autologo cellule midollo osseo	
Terapia sintomatica: spasticità, fatica, disturbi urinari, ansia e depressione	
Followup del paziente con SM	pag.35
Modifica del trattamento con DMT e tempi di washout	
Lo spettro della NeuroMielite Ottica	pag.39
Il trattamento riabilitativo	pag.46
La telemedicina	pag.54
L'accertamento medico-legale	pag.55
Indicatori del PDTA	pag.55
La rete multidisciplinare	pag.55
Ruolo dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM)	pag.61
Allegato: PT AIFA prescrizione II e III linee	pag.62

PREMESSA

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

Gli obiettivi essenziali del PDTA regionale sono:

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

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

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

Viste le premesse, il presente documento definisce il PDTA interAziendale per le persone affette da SM del Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria che verranno prese in carico con la fattiva collaborazione della "Università Magna Graecia di Catanzaro"- Cattedra di Neurologia - UOC Centro Regionale Epilessie e dell'ASP RC – Specialistica Ambulatoriale.

INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica del Sistema Nervoso Centrale (SNC), a carattere prevalentemente demielinizzante e patogenesi infiammatoria immuno-mediata, la cui eziologia, multifattoriale, non è, ad oggi, del tutto nota [Brownlee et al. *Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet. 2017 Apr*]. La SM tipicamente esordisce in età giovane-adulta tra i 20 e i 40 anni, con una prevalenza nel sesso femminile (rapporto donna: uomo pari circa a 2,5:1). In questa fascia di età la SM rappresenta la più comune causa di disabilità neurologica dopo i traumi cranio-spinali. Le forme con esordio in età pediatrica/adolescenziale (comunque prima dei 18 anni di età) rappresentano circa il 3-5% di tutti i casi di SM, mentre una restante parte (5-10%) può esordire anche dopo i 50 anni d'età [Dobson R and Giovannoni G. *Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol. 2019 Jan*]

Come sottolineato in premessa, l'eziologia resta tuttora sconosciuta: l'ipotesi di una multifattorialità, intesa come l'insieme di componenti genetiche predisponenti sulle quali agiscono fattori ambientali scatenanti (in prima ipotesi virali), appare essere la più verosimile. La patogenesi della SM è caratterizzata dalla attivazione di un processo autoimmune, cui consegue una infiltrazione linfocitaria e l'attivazione della microglia a livello del SNC, che ha quale conseguenza iniziale la demielinizzazione, quindi la degenerazione assonale [Ciccarelli et al. *Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. Lancet Neurology 2014*].

Nelle fasi acute ed iniziali della malattia i fenomeni infiammatori (caratterizzati per lo più da edema e demielinizzazione) sono transitori e spesso al danno fa seguito un processo di riparazione (remissione dell'edema e rimielinizzazione completa o parziale). Clinicamente, queste fasi iniziali della malattia sono caratterizzate da transitori episodi di deficit neurologico ("ricadute"), di durata variabile da alcuni giorni a svariate settimane, cui, generalmente, fa seguito un recupero (decorso a "ricadute e remissioni"). Nel tempo la componente infiammatoria tende progressivamente a ridursi, lasciando spazio a fenomeni degenerativi con conseguente marcato danno neuronale ed assonale. Il correlato clinico di tale condizione è rappresentato da un progressivo accumulo di disabilità neurologica ("fase progressiva" della malattia). Anche in tale fase di malattia è, talvolta, possibile riconoscere delle improvvise ricadute (cliniche o neuroradiologiche), tipiche delle forme "progressive con ricadute". In circa il 10% dei casi all'esordio della malattia non sono riconoscibili chiare ricadute cliniche, ma un progressivo, lento e insidioso, accumulo di disabilità ("forme primariamente progressive") [Lassmann H. *Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2013*].

Lo scenario terapeutico attuale della SM contempla il ricorso a numerose differenti molecole con altrettanti diversi meccanismi d'azione, protocolli di somministrazione e monitoraggio. Esistono, infatti, svariate terapie farmacologiche capaci di incidere sul decorso della malattia ("disease-modifying treatment", DMT), la cui efficacia si fonda su solide evidenze scientifiche. Tali farmaci sono in grado di ridurre il rischio di nuovi episodi clinici acuti, limitare l'evenienza di nuove lesioni demielinizzanti e ridurre l'accumulo di disabilità nel tempo [Samjoo IA et Al. *Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. J Comp Eff Res. 2021*].

In Italia si stimano circa 135.000 persone affette da SM, con una incidenza di circa 3.400 casi/anno. Il nostro paese è, quindi, una area geografica ad *alto rischio* per la SM, il cui costo totale annuo è stato stimato in circa 6 miliardi di euro (costo medio per persona di circa 45.000 euro annui). I farmaci modificanti il decorso (DMT) rappresentano la maggior parte dei costi nelle fasi iniziali di malattia, mentre i ricoveri ospedalieri, le cure

informali e la perdita di produttività dominano i costi per livelli di disabilità elevati [fonte "Il Barometro per la SM, 2021"]].

Da quanto riassunto in premessa, si può facilmente desumere come la SM sia una malattia potenzialmente invalidante, ad **"alta complessità"** diagnostica e terapeutica, con alti costi diretti ed indiretti, coinvolgente individui per lo più in giovane età. La complessità richiede necessariamente un approccio specialistico multidisciplinare alla malattia

L'approvazione di un PDTA interAziendale, attraverso la definizione della rete multidisciplinare, consente una ottimizzazione e una elevazione della qualità dell'assistenza fornita alla persona affetta da SM.

Questo gruppo di lavoro ha avuto quale obiettivo quello di individuare soluzioni organizzative volte a valorizzare ed ottimizzare le risorse disponibili, migliorando la gestione integrata del paziente con SM, ricorrendo a professionalità presenti all'interno di questo G.O.M. e dell'A.S.P. di RC.

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

I presupposti di questo PDTA interAziendale sono:

1. Approccio multidisciplinare alla persona affetta da SM, favorendo il lavoro d'equipe fra gli operatori coinvolti
2. Riduzione del ritardo diagnostico
3. Uniformità di prassi, strumenti e linguaggio
4. Percorsi personalizzati in relazione ai bisogni nelle diverse fasi della vita, nel rispetto dell'evoluzione della malattia
5. Appropriatezza, efficacia ed efficienza degli interventi
6. Eliminazione dei ricoveri non appropriati
7. Monitoraggio e ottimizzazione continua del percorso, anche attraverso l'aggiornamento continuo degli attori coinvolti

Le finalità di questo PDTA interAziendale sono:

1. Definire il percorso diagnostico, terapeutico e di follow-up (clinico, laboratoristico, strumentale) della persona con SM, secondo quanto desunto dai più aggiornati dati di letteratura scientifica
2. Definire la rete di intervento multidisciplinare per la gestione delle comorbidità e delle eventuali complicanze dei trattamenti
3. Definire le modalità di pianificazione e gestione della gravidanza nella donna affetta da SM
4. Definire gli ambiti della collaborazione ospedale-università-territorio

Nel PDTA regionale sono definiti i requisiti che devono essere posseduti dal Centro SM per essere identificato di Primo o di Secondo livello. In tale scenario regionale il centro SM del G.O.M. "Bianchi Melacrino Morelli" dispone attualmente di tutte le caratteristiche necessarie per essere identificato come **centro di II livello**:

- Significativa e documentata esperienza nella gestione della SM e, in particolare, di pazienti in trattamento con farmaci *disease-modifying* (DMD) di prima, seconda, terza linea ed, eventualmente, rescue-therapy
- Possibilità di effettuare trattamento con ogni terapia specifica approvata da AIFA ed inserita nel prontuario terapeutico regionale
- Responsabile del centro con esperienza comprovata, da *curriculum vitae*, nella direzione/referenza di centro di riferimento per la SM per almeno 5 anni
- Personale specialista in Neurologia prevalentemente dedicato al paziente con SM (almeno 1 specialista ogni 250 pazienti)
- Un numero minimo di 300 pazienti regolarmente seguiti (almeno due visite l'anno)
- Collocazione nell'ambito di una U.O. di Neurologia
- Disponibilità di ambienti dedicati e accessibili mediante: Ambulatorio dedicato per attività clinica diagnostica, di follow-up assistenziale e di monitoraggio di farmaci; Day Hospital per infusione e osservazione protratta all'assunzione di farmaci innovativi; possibilità di ricovero in regime Ordinario a scopo diagnostico e per la gestione dei casi ad alta complessità
- Personale di segreteria in grado di accogliere ed indirizzare i pazienti affetti da SM
- Accesso ad équipe multidisciplinare costituita da specialisti: Neuroradiologo, Neurofisiologo, Fisiatra, Oculista, Urologo, Ginecologo, Otorinolaringoiatra, Endocrinologo, Dermatologo, Gastroenterologo, Psichiatra, Cardiologo, Nefrologo, Anestesista specialista nella Terapia del Dolore, Ematologo e specialista Centro Trapianti Midollo Osseo (risorse interne al GOM alle quali accedere mediante richiesta di consulenza in ambito di ricovero Ordinario e risorse specialistica ambulatoriale ASP alle quali accedere mediante prenotazione prestazione ambulatoriale in giorni dedicati)
- Presenza di altre figure integranti il percorso diagnostico-terapeutico quali: Tecnico di Neurofisiopatologia, Fisioterapista, Logopedista e Psicologo
- Possibilità di organizzare periodici incontri formativi e di aggiornamento per il proprio personale (anche mediante riunioni interdisciplinari)
- Pianificazione e partecipazione a ricerche scientifiche e sperimentazioni cliniche spontanee e multicentriche nazionali ed internazionali

PRIMO ACCESSO AL CENTRO SCLEROSI MULTIPLA

PERCORSO DIAGNOSTICO

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

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

- *Sintomi visivi*: calo del visus ad esordio acuto/subacuto associato a dolore nei movimenti oculari (Neurite Ottica Retrobulbare)
- *Deficit della motilità oculare*: Oftalmoplegia con diplopia; Oftalmoplegia Internucleare
- *Interessamento degli altri nervi cranici* (per es. Nevralgia Trigemiale, Paresi Faciale)
- *Disturbi della sensibilità e/o deficit motori ai 4 arti*
- *Sintomi cerebellari*: alterazioni dell'equilibrio, instabilità o scarsa coordinazione, dismetria, disartria, nistagmo, tremore
- *Sintomi sfinterici e delle funzioni sessuali*
- *Segno di Lhermitte* ("sensazione di scossa elettrica" lungo la schiena e a volte alle gambe, scatenata dai movimenti di flessione-estensione del capo)

I suddetti sintomi e segni assumono maggior valore se:

- presenti in soggetti di età compresa tra seconda e quarta decade di vita
- specie se di sesso femminile
- presenti in soggetti con una storia clinica di pregressi sintomi neurologici
- hanno carattere evolutivo e/o persistono da almeno 24 ore

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

- Anamnesi accurata, personale e familiare
- Esame Obiettivo Generale e Neurologico
- Valutazione di eventuali esami di laboratorio e strumentali già effettuati dal paziente

Criteri Diagnostici della SM

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

La diagnosi di SM è ben codificata da specifici Criteri Diagnostici per la Sclerosi Multipla, il cui ultimo aggiornamento risale al 2017 (vedi di seguito The Lancet, 2017).

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

1. La dimostrazione della “*Disseminazione Spaziale*” (DIS) delle lesioni demielinizzanti del SNC, che implica la necessità di evidenziare mediante l’esame obiettivo neurologico e/o mediante un esame paraclinico surrogato (Risonanza Magnetica, RM) i segni di interessamento multifocale del SNC.
2. La dimostrazione della “*Disseminazione Temporale*” (DIT) delle lesioni che si riferisce alla necessità di documentare almeno due eventi di demielinizzazione a carico del SNC (clinici o neuroradiologici), distanziati nel tempo, o la presenza di una specifica alterazione (“Sintesi intratecale di IgG Oligoclonali”) all’esame del liquido cefalorachidiano (LCR), effettuato mediante rachicentesi
3. L’esclusione di altre patologie sistemiche o del SNC che possano mimare la SM, “*no better explanation*”

THE LANCET
Neurology

POSITION PAPER | VOLUME 17, ISSUE 2, P167-173, FEBRUARY 01, 2018

Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria

Prof Alan J Thompson, MD · Prof Brenda L Banwell, MD · Prof Frederik Barkhof, MD · Prof William M Carroll, MD · Timothy Coetzee, PhD · Prof Giancarlo Comi, MD · Prof Jorge Correale, MD · Prof Franz Fazekas, MD · Prof Massimo Filippi, MD · Prof Mark S Freedman, MD · Prof Kazuo Fujihara, MD · Prof Steven L Galetta, MD · Prof Hans Peter Hartung, MD · Prof Ludwig Kappos, MD · Prof Fred D Lublin, MD · Prof Ruth Ann Marrie, MD · Prof Aaron E Miller, MD · Prof David H Miller, MD · Prof Xavier Montalban, MD · Ellen M Mowry, MD · Prof Per Soelberg Sorensen, MD · Mar Tintoré, MD · Anthony L Trabouise, MD · Prof Maria Trojano, MD · Prof Bernard M J Uitendaele, MD · Prof Sandra Vukusic, MD · Prof Emmanuelle Waubant, MD · Prof Brian G Weinstenker, MD · Stephen C Reingold, PhD · Prof Jeffrey A Cohen, MD ·  Show less

Show footnotes

Published: December 21, 2017 · DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)

CRITERI DIAGNOSTICI SCLEROSI MULTIPLA

<i>Presentazione clinica</i>	<i>Criteria supplementari (markers surrogati)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • 2 o più attacchi ed evidenza clinica del coinvolgimento di 2 o più sistemi funzionali • 2 o più attacchi ed evidenza clinica del coinvolgimento di 1 sistema funzionale, con chiara evidenza anamnestica di precedenti attacchi che coinvolgono sistemi funzionali diversi 	<p>SM-RR</p> <p>----</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2 o più attacchi ed evidenza clinica di 1 lesione 	<p><i>DIS (disseminazione spaziale) dimostrata con uno dei seguenti criteri:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulteriore attacco clinico, con coinvolgimento di diverso sistema • 1 o più lesioni tipiche in T2 in 2 o più aree del SNC: corticale, juxtacorticale, periventricolare, infratentoriale o del midollo spinale
<ul style="list-style-type: none"> • 1 attacco ed evidenza clinica di 2 o più sistemi funzionali coinvolti 	<p><i>DIT (disseminazione nel tempo) dimostrata con uno dei seguenti criteri:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulteriore attacco clinico • presenza di lesioni tipiche per SM riconducibile a diverse epoche in una singola MRI, o evidenza di nuova lesione in T2 al follow-up rispetto alla MRI basale (indipendentemente dal tempo intercorso tra le due MRI) • bande oligoclonali esclusivamente presenti nel liquor
<ul style="list-style-type: none"> • 1 attacco ed evidenza clinica di 1 sistema funzionale coinvolto 	<p><i>DIS (disseminazione spaziale) dimostrata con uno dei seguenti criteri:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • attacco aggiuntivo che coinvolga un diverso sistema funzionale • 1 o più lesioni tipiche per SM in T2 in 2 o più aree del SNC: corticale, juxtacorticale, periventricolare, infratentoriale o del midollo spinale <p><i>DIT (disseminazione nel tempo) dimostrata con uno dei seguenti criteri:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulteriore attacco clinico • presenza di lesioni tipiche per SM riconducibile a diverse epoche in una singola MRI, o evidenza di nuova lesione in T2 al follow-up rispetto alla MRI basale (indipendentemente dal tempo intercorso tra le due MRI) • bande oligoclonali esclusivamente presenti nel liquor
<ul style="list-style-type: none"> • 1 anno di progressione della malattia 	<p style="text-align: center;">SM-PP</p> <p><i>DIS (disseminazione spaziale) dimostrata da almeno 2 dei seguenti criteri:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 o più lesioni tipiche per SM in T2 a sede corticale, juxtacorticale, periventricolare, infratentoriale • 2 o più lesioni in T2 nel midollo spinale • bande oligoclonali esclusivamente presenti nel liquor

Una volta definita la diagnosi di SM, sulla base della storia clinica del paziente, è possibile procedere ad una più precisa definizione del fenotipo di SM, che, in relazione al decorso clinico, può essere [Lublin et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology* 2014]:

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

SM Secondariamente Progressiva (SMSP): caratterizzata da un iniziale decorso a ricadute e remissioni seguito da progressione con o senza ricadute sovrapposte; all’incirca 50-60 % dei pazienti con SMRR evolve in SMSP dopo 15 anni dall’esordio.

SM Primariamente Progressiva (SMPP): contraddistinta da una graduale progressione della disabilità, presente sin dall’esordio di malattia, che caratterizza, circa, il 10% dei pazienti affetti da SM.

La diagnosi di Sclerosi Multipla

Tutti i pazienti con sospetta SM, giunti all’osservazione dello specialista neurologo del centro SM al primo episodio clinico, vengono sottoposti al medesimo iter diagnostico.

La programmazione ed effettuazione delle indagini diagnostiche avviene in regime di ricovero Ordinario presso la U.O.C. di Neurologia di questo G.O.M., mediante:

1. Raccolta accurata dell’anamnesi, l’effettuazione di un completo esame obiettivo generale e della visita neurologica

2. **Applicazione di scale cliniche:** L’utilizzo di scale di valutazione appare di fondamentale importanza al fine di quantificare, nella maniera più oggettiva possibile ed in maniera ripetibile il grado di disabilità. La scala validata e, dunque di più vasto utilizzo sia nella pratica clinica che nei Trials Clinici, è la scala di Kurtzke l’**Expanded Disability Severity Scale – EDSS** [Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983*]. Può assumere valori da 0 a 10 e si basa sulla quantificazione separata del grado di compromissione di 7 diversi sistemi funzionali (piramidale, cerebellare, tronco-encefalo, sensitivo, visivo, sfinterico). Oltre all’EDSS può ritenersi utile l’utilizzo di scale e test complementari al fine di una valutazione completa anche di altri aspetti sintomatologici, specie nei pazienti che verranno coinvolti in protocolli scientifici multicentrici (p.e. **Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC); Ambulation Index – AI; Fatigue Severity Scale – FSS; Scale Visual-Analogical Scale – VAS; Ashworth modificata; MSQoL54 – qualità della vita; Nine-holes-peg test, 25 minutes walking test**)

3. **RM cerebrale e midollare prima e dopo somministrazione di M.d.C. paramagnetico (magnete 1.5 Tesla).** La diagnosi di SM si basa sia su evidenze cliniche che strumentali, risulta, quindi, fondamentale

l'esecuzione di un esame RM dell'encefalo e midollo in toto con m.d.c., secondo modalità concordate e condivise, in linea con le più recenti linee guida riportate di seguito [Da Filippi M. et al. *Neurol Sci* 2013]:

RM ESAME BASALE Encefalo con e senza m.d.c.

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

RM ESAME BASALE Midollo con e senza m.d.c.

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

* con successive ricostruzioni multiplanari a 3 mm di spessore

NB: La U.O. di Neuroradiologia del G.O.M., diretta dal dott. Antonio Armentano, mette a disposizione una **lista esclusiva per i pazienti affetti da SM seguiti presso il nostro Centro** che consente di programmare **5 esami (encefalo e midollo in toto prima e dopo MdC paramagnetico) la settimana.**

4. Indagini di laboratorio. La diagnosi di SM necessita della dimostrazione del principio anglosassone della **“no better explanation”**, cioè dell'esclusione di tutte quelle condizioni patologiche che possano mimare la SM. A tal fine è di supporto l'esecuzione di un ampio screening di laboratorio. Tale valutazione laboratoristica estesa ha inoltre la finalità di individuare la presenza di comorbidità e potenziali controindicazioni alla terapia con i vari farmaci modificanti il decorso della SM oggi disponibili.

Gli esami di laboratorio comprendono:

- **Routine Ematochimica:** Esame emocromocitometrico, biochimica comprensiva di indici di funzionalità epato-renale e pancreatica, elettroliti sierici, VES, PCR, screening emocoagulativo, elettroforesi delle proteine, dosaggio omocisteina, indici di funzionalità tiroidea.

- **Studio Autoimmunità:** dosaggio ANA, Ab anti-dsDNA, ENA screening, Ab anti-fosfolipidi IgG ed IgM, Ab anti-cardiolipina IgG ed IgM, Ab anti Beta-2-glicoproteina I, p-ANCA, c-ANCA, Ab anti TPO, Ab anti Tireoglobulina, Ab anti recettore del TSH, dosaggio C3, C4, dosaggio A.C.E., eventuale test di Coombs diretto e indiretto, dosaggio Ab anti-AQP4 ed Ab anti-MOG (soprattutto in quei pazienti con prevalente manifestazione clinica e/o neuroradiologica "ottico-midollare")

- **Screening Carenziale:** dosaggio vitamina B12, acido folico e vitamina D

- **Screening Infettivologico**, onde escludere l'evenienza di infezioni sistemiche e del sistema nervoso e determinare la cosiddetta "**Carta di Identità**" *Infettivologica e Vaccinale del paziente*.

Una delle principali cause di mortalità delle persone con SM, infatti, è costituita dalle malattie infettive, in particolare influenza, polmonite e sepsi complicanti infezioni delle vie aeree e delle vie urinarie, con un maggior rischio di mortalità nelle forme progressive e più alta disabilità. Nelle persone con SM, il rischio di ospedalizzazione legato a malattie infettive è più del doppio rispetto alla popolazione generale [Persson R et Al. *Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: A multi-database study. Mult Scler Relat Disord. 2020*].

L'attuale scenario terapeutico della SM, tra l'altro, prevede molteplici molecole che intervengono sull'immunità in alcuni casi con effetto immunomodulante ed in altri con effetto immunosoppressivo. Questo rende centrale la gestione del tema infettivologico nel paziente con SM. Ai fini di una corretta gestione della terapia, è necessario un inquadramento infettivologico in fase diagnostica, ai fini dell'esclusione o del riconoscimento di infezioni latenti e della integrazione del planning vaccinale ove non sia completo.

Tale "Carta di Identità" prevede uno screening infettivologico esteso: Ab anti Borrelia Burgdorferi, reazione di Widal-Wright, anti-Brucella IgG ed IgM, TPHA, VDRL, ab anti- HBs Ag, ab anti HBc Ag, ab anti HBe Ag, HBsAg, ab anti HCV, ab anti Varicella Zoster IgG ed IgM, ab anti CMV IgG ed IgM, ab anti EBV, ab anti HIV 1-2 e Quantiferon.

☉ **NB: Il dosaggio di Anticorpi anti JCV nel siero (StratifyJCV), per la valutazione del rischio di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML)**, viene attualmente eseguito presso il laboratorio Unilabs (con sede in Danimarca). Il costo di tale indagine è supportato dall'azienda farmaceutica Biogen, come in tutti i centri SM. Presso questo G.O.M. è, comunque, possibile effettuare la PCR su LCR per determinare una eventuale attiva replicazione virale a livello del SNC

☉ **NB: Gestione della PML - Ricovero in degenza ordinaria**

- Il primo step nel trattamento della PML è la immunoricostituzione, mediante il trattamento con plasmaferesi (4-5 sedute in 10 giorni), per accelerare la clearance del Natalizumab, che sulla base di studi di farmacocinetica porterebbe alla eliminazione del 95% di farmaco. Nel caso di una diagnosi precoce di PML con una sintomatologia clinica di grado lieve e di un'estensione delle lesioni circoscritta, il trattamento con plasmaferesi può essere evitato per permettere una immunoricostituzione più graduale ed evitare o limitare la sindrome da immunoricostituzione (IRIS)

- Alcuni studi indicano una certa utilità della terapia antivirale: Aciclovir, Mirtazapina (15-60 mg/die), Meflochina (1000 mg il primo giorno seguiti da 250 mg una volta la settimana) e Maraviroc (150-300 mg due volte al giorno)
- Può essere raccomandato l'utilizzo di corticosteroidi (MetilPrednisolone) per il trattamento dell'IRIS aggressiva

☉ **NB: vaccini ed SM**

Nonostante gli studi attualmente disponibili in merito alle vaccinazioni nelle persone con SM siano pochi, spesso non randomizzati né controllati e con bassa potenza statistica, un agreement generale esiste sul fatto che [Centonze D. et Al. *Disease-modifying therapies and SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis: an expert consensus. J Neurol. 2021*]:

- i vaccini con virus inattivi non sono associati ad un maggior rischio di sviluppare SM
- non è dimostrata l'associazione fra vaccinazioni ed un aumentato rischio di ricadute
- i vaccini per l'influenza e per BCG non hanno impatto sull'accumulo della disabilità a medio-breve termine

Nei pazienti trattati con farmaci immunosoppressori, è importante seguire alcune semplici regole:

- i **vaccini inattivati** vanno somministrati almeno due settimane prima della prima somministrazione di farmaci immunosoppressori e almeno 4 settimane dopo un ciclo di terapia steroidea ad alte dosi
- i **vaccini vivi attenuati** vanno somministrati da 4 a 6 settimane prima della prima somministrazione di farmaci immunosoppressori e almeno 3 mesi dopo un ciclo di terapia steroidea ad alte dosi
- nei pazienti in trattamento immunomodulante/immunosoppressivo **i vaccini inattivati devono esser preferiti ai vivi attenuati**

I **vaccini inattivati**, solitamente sicuri e ben tollerati, possono presentare una ridotta efficacia in relazione al tipo di trattamento in atto. I dati ad oggi disponibili, tuttavia, suggeriscono di somministrare questi vaccini anche in corso di trattamenti immunomodulanti /immunosoppressivi accettando un'efficacia parzialmente ridotta, ma con l'obiettivo di proteggere il paziente dal rischio infettivo.

I **vaccini vivi attenuati** non devono esser somministrati in corso di trattamento immunomodulante/immunosoppressivo. Alla sospensione del farmaco, andrà rispettata una specifica tempistica, che varia da farmaco a farmaco. Sono consigliati almeno due mesi di interruzione per fingolimod, 6 mesi per la teriflunomide, non meno di 6 mesi per i monoclonali anti-CD20. Per le terapie immunosoppressive seguite da immuno-ricostituzione (cladribina, alemtuzumab) è mandatorio aspettare la ripresa della fase immuno-ricostitutiva.

Nei pazienti in trattamento immunomodulante/immunosoppressivo si consiglia di **verificare la protezione post vaccinale** dosando il titolo anticorpale (ad es, IgG per epatite A e B, varicella zoster, o tetano) e valutare la possibilità di dosi di richiamo, in particolare in caso di vaccini inattivati somministrati in periodo di intensa immunosoppressione.

☛ NB: infezione SARS-CoV-2 e il CoViD-19

Gli effetti collaterali dei vaccini anti-SARS-CoV-2 approvati sono generalmente leggeri (reazioni locali lievi/moderate nel sito d'iniezione e sintomi simil-influenzali con o senza rialzo febbrile) e **non hanno prodotto effetti negativi sul decorso della SM.**

Tutte le persone con SM, in terapia o non in terapia con DMD devono vaccinarsi per ridurre il rischio di CoViD-19, in modo particolare quelle disabili, con forme progressive di SM, di età più avanzata e con comorbidità note per elevare il rischio di decorso sfavorevole in caso di infezione da SARS-CoV-2 [Raccomandazioni della Società Italiana di Neurologia, Aggiornate sul COVID-19 per le persone con Sclerosi Multipla (SM) – 28 settembre 2021; www.SIN.it, www.AISM.it]

In particolare, in base alle conoscenze ad oggi disponibili e agli studi osservazionali condotti durante la pandemia SARS-Cov-2, è possibile proporre le seguenti raccomandazioni:

- Per i pazienti in trattamento con farmaci interferoni, glatiramer acetato e glatiramoidi, dimetilfumarato, teriflunomide, fingolimod, ozanimod, siponimod e natalizumab, la vaccinazione non richiede alcuna modifica della terapia.
- Per i pazienti in trattamento con alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, cladribina e altri immunosoppressori, è raccomandabile che vi sia un intervallo di 4-6 settimane fra la fine della schedula vaccinale (dunque la II dose in caso di vaccini che prevedano una dose di richiamo) e la ri-somministrazione del farmaco e, di un intervallo di almeno 3 mesi tra precedente somministrazione del farmaco e inizio della vaccinazione. In situazione di emergenza si può procedere con la vaccinazione anche se i 3 mesi di intervallo non sono trascorsi verificando però in seguito la risposta anticorpale.
- Per i pazienti in procinto di iniziare un nuovo trattamento con alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, cladribina e altri immunosoppressori, si dovrebbe programmare l'inizio del medesimo dopo almeno 4-6 settimane dalla fine della schedula vaccinale
- Come per le altre vaccinazioni, anche la vaccinazione anti-COVID-19 è sconsigliata in prossimità (ultimi 30 giorni) o in corso di attività di malattia (cioè in presenza di una ricaduta clinica o nuove lesioni attive alla RM).
- Per i pazienti in trattamento con steroidi è consigliabile un intervallo di almeno un mese fra la vaccinazione e la fine del trattamento steroideo.
- È altresì opportuno che chi ha effettuato la vaccinazione attenda, salvo diversa indicazione clinica, almeno un mese dal completamento del ciclo vaccinale prima di assumere terapia steroidea ad alta dose.
- La vaccinazione anti-COVID-19 è fortemente consigliata anche ai caregiver e ai familiari di persone con SM.

Si ritiene che per le persone con sclerosi multipla in trattamento con terapie di II linea quali Ocrelizumab, Rituximab, Ofatumumab, Fingolimod, Ozanimod, Siponimod, Alemtuzumab, Cladribina, Ciclofosfamide, Mitoxantrone sia raccomandabile usufruire della ulteriore dose booster. È raccomandabile peraltro sottoporre a dose addizionale, anche, i pazienti in trattamento con Dimetilfumarato che al momento della somministrazione delle prime due dosi di vaccino presentavano una linfopenia di grado II o superiore (<800/mm³).

- **Studio Sottopopolazioni Linfocitarie:** per quella categoria di pazienti che verranno avviati a terapie immunosoppressive cosiddette "depletive"

- **Rachicentesi Diagnostica:** La diagnostica liquorale comprende: **esame chimico-fisico** (aspetto, colore, cellularità, dosaggio proteine, glucosio e cloruri); **ricerca di batteri, miceti e virus neurotropi** (mediante esame batterioscopico, colturale e FILM ARRAY); calcolo dell'**indice di Link**; la **determinazione quantitativa del quoziente IgG/Albumina**; la eventuale dimostrazione di sintesi intratecale di IgG oligoclonali (**ricerca Bande Oligoclonali**), mediante isoelettrofocusing specifico per le IgG su liquor/siero; la eventuale determinazione del **dosaggio di "catene leggere" di Ig su liquor**.

⊖ **NB:** L'esecuzione della procedura di rachicentesi diagnostica è sempre preceduta da colloquio informativo e dall'ottenimento del **consenso scritto da parte del paziente**.

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

6. Elettroencefalografia: può essere eseguita, qualora si sospetti la contemporanea presenza di malattia demielinizzante del sistema nervoso periferico.

7. Valutazione Neuropsicologica: i disturbi neurocognitivi sono estremamente frequenti nei pazienti affetti da SM (prevalenza stimata che va dal 45% al 65%) e, spesso, sono presenti sin nelle fasi precoci di malattia. Nel complesso le principali funzioni cognitive compromesse sono: la memoria a breve termine, la velocità di elaborazione delle informazioni, le funzioni esecutive e l'attenzione. Presso il Centro SM viene eseguita una valutazione neuropsicologica completa al momento della definizione diagnostica della malattia, quindi annualmente, onde monitorare in maniera completa l'evoluzione clinica di malattia. Come da corrente letteratura scientifica, la batteria utilizzata è la Batteria breve e ripetibile di Rao (vedi tabella) [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*]. **Lo psicologo partecipa alla comunicazione della diagnosi al paziente.**

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

8. Comunicazione della diagnosi:

La diagnosi di SM deve essere precoce, certa e tempestiva attraverso un adeguato riconoscimento dei sintomi. È un momento estremamente delicato, che segna l'inizio di un rapporto con il sistema delle cure destinato a durare nel tempo e dalla cui qualità può dipendere l'aderenza, e più in generale l'atteggiamento del paziente nei confronti delle terapie, e quindi il decorso della SM.

Una comunicazione tempestiva della diagnosi è fondamentale perché il paziente possa accedere all'iter terapeutico nel più breve tempo possibile. Una comunicazione efficace non solo pone le basi per l'instaurarsi di una proficua relazione medico-paziente e una salda alleanza terapeutica, ma facilita l'accettazione della patologia da parte del paziente, migliorandone la qualità della vita per diversi aspetti [Messina et al. The communication of multiple sclerosis diagnosis: The patients' perspective. *Multiple sclerosis international*, 2015]. È fondamentale che il medico tenga in considerazione in questa fase il contesto culturale e il livello d'istruzione del paziente, e che moduli quindi la comunicazione in base non solo alla sintomatologia fisica, ma anche allo stato emotivo, tenendo a mente che la stessa patologia può avere conseguenze emotive diverse in ciascun individuo [Tsantes et al. The importance of communication in the diagnosis of multiple sclerosis. *Clinical Management Issues*, 2015]. Data l'estrema delicatezza del momento comunicativo, è importante che il setting scelto garantisca la riservatezza, la privacy e l'esclusività del paziente.

È altresì importante che lo stesso neurologo fornisca alla persona con SM e ai familiari informazioni esaustive sulle caratteristiche della malattia, sui passi immediatamente successivi del percorso diagnostico e terapeutico, sulle agevolazioni disponibili per la persona con SM e per i familiari/caregiver, e su come accedervi. La presenza di uno psicologo al momento della comunicazione della diagnosi è fortemente raccomandata, così come prevedere la possibilità di intraprendere un percorso di sostegno psicologico che accompagni il paziente ed eventualmente caregiver nella fase immediatamente successiva alla diagnosi.

La diagnosi va comunicata direttamente al paziente, accompagnato o meno da persone per lui significative, che possano fornire un supporto emotivo e aiutarlo a comprendere meglio le spiegazioni fornite del medico. Alcuni pazienti preferiscono essere da soli e il medico è chiamato a rispettare questa scelta. Il medico e gli altri operatori coinvolti hanno il compito di concedere al paziente tutto il tempo necessario perché egli chiarisca i propri dubbi, anche in incontri successivi.

Nella comunicazione con il paziente vengono fornite non solo informazioni e chiarimenti (si indicano ad esempio strutture e servizi che il Distretto sociosanitario e il Dipartimento dell'Assistenza Primaria e delle Cure Intermedie mettono a disposizione delle persone con SM) ma anche rassicurazioni immediate volte ad attenuare l'impatto ansiogeno della comunicazione della diagnosi: si deve sottolineare ad esempio che la malattia è seria ma non mortale; che ci sono terapie sempre più efficaci e che la ricerca di nuovi farmaci è in continuo avanzamento; che si può convivere con la malattia mantenendo una buona qualità di vita.

Parlare ai pazienti di una malattia cronica ed imprevedibile come la Sclerosi Multipla può essere un'esperienza sfidante per il clinico, sia perché è difficile per le persone accettare una diagnosi importante come quella di

SM, sia perché l'imprevedibilità della SM fa sì che siano poche le risposte definitive che possono essere date loro in questa fase. Gli approcci possibili di comunicazione della diagnosi sono diversi. Di seguito si raccomandano alcune strategie per promuovere aspettative realistiche, una partecipazione attiva al trattamento ed un approccio positivo ad esso, che tengono conto di alcune domande fondamentali:

- **“Quando” la persona dovrebbe essere messa a conoscenza della propria diagnosi?** È giusto comunicare la diagnosi di SM appena questa confermata, e libera dal sospetto che possa essere imputata ad altre cause.
- **“Perché” è meglio che la persona conosca subito la propria diagnosi?** Perché un buon rapporto medico-paziente, fondato su fiducia e rispetto reciproci, è necessario per instaurare una buona alleanza terapeutica. Se la persona non fosse consapevole della propria condizione non sarebbe possibile avviare una terapia specifica e farlo in tempi rapidi. Oggi esiste infatti la possibilità di modificare il decorso della malattia con terapie che è essenziale assumere precocemente, pertanto il medico è fortemente motivato nel comunicare la diagnosi alla persona interessata in tempi brevi. Ovviamente ci sono casi in cui è necessaria molta cautela nel comunicare una diagnosi di SM, per esempio a persone minorenni, oppure instabili emotivamente, o infine prive di una rete di supporto familiare o affettivo. Il medico deve essere in grado di valutare le caratteristiche della persona che ha di fronte prima di “scegliere le parole adatte”.
- **“Quanto” è giusto sapere?** La persona neo-diagnosticata dovrebbe arrivare a sapere tutto ciò che le è utile per prendere coscienza della malattia, riorganizzare e adattare la propria vita e prendere decisioni adeguate riguardo al proprio futuro.
- **“Come” andrebbe comunicata la diagnosi?** È ormai condivisa la scelta di evitare eufemismi o formulazioni generiche (“malattia demielinizzante”, “infiammazione del sistema nervoso centrale”) e nell'usare subito il termine “sclerosi multipla”. Questo termine dovrebbe essere accompagnato da spiegazioni su che cosa sia realmente la malattia (non necessariamente grave, non mortale, talvolta benigna, non guaribile, ma trattabile con nuovi farmaci efficaci; infine, una malattia per la quale la ricerca scientifica promette molto); un'informazione chiara, franca e realistica. Le parole del medico devono includere un sentimento d'incoraggiamento e di speranza, ma egli non deve sottovalutare l'intelligenza della persona che ha di fronte, minimizzando eccessivamente la “serietà” di una malattia come la SM. È molto importante che la diagnosi venga comunicata da un medico esperto nel campo della SM, in grado di spiegare al meglio tutte le caratteristiche della malattia.

Le persone con SM hanno in particolare sottolineato l'importanza di questi due aspetti nei tempi immediatamente successivi alla comunicazione della diagnosi:

1. il coinvolgimento di una figura professionale che, oltre al neurologo, rappresenti un altro riferimento affidabile del team, sempre disponibile a cui chiedere informazioni, spiegazioni, chiarimenti, indicazioni, ad esempio un'infermiera specializzata in SM;

2. la possibilità di disporre di un supporto psicologico già durante il processo diagnostico e che aiuti le persone e le famiglie a gestire l'impatto immediato della diagnosi sul progetto di vita. Le persone con SM, infatti, spesso si rivolgono allo psicologo solo a distanza di diversi anni dalla comunicazione della diagnosi. In questi casi, la richiesta di aiuto origina più che altro da difficoltà con la propria famiglia accentuate dal rapporto con la malattia cronica. Sarebbe invece utile che la comunicazione della diagnosi effettuata dal medico venisse affiancata da un supporto psicologico diretto a fornire una risposta ai bisogni emotivi immediati del paziente e dei familiari

Bibliografia

- Barometro della Sclerosi Multipla - 2022, AISM
- Sclerosi Multipla: il momento della diagnosi
https://allegati.aism.it/manager/UploadFile/2/libro%20bianco%20momento%20diagnosi.200954_16243.pdf

Diagnostica differenziale

Le condizioni che devono essere escluse nel percorso diagnostico comprendono un'ampia gamma di patologie che, specie all'esordio, possono essere confondenti sia sul piano clinico, sia sul piano dell'imaging che del laboratorio.

Altre forme infiammatorie-demielinizzanti del SNC non SM, quali:

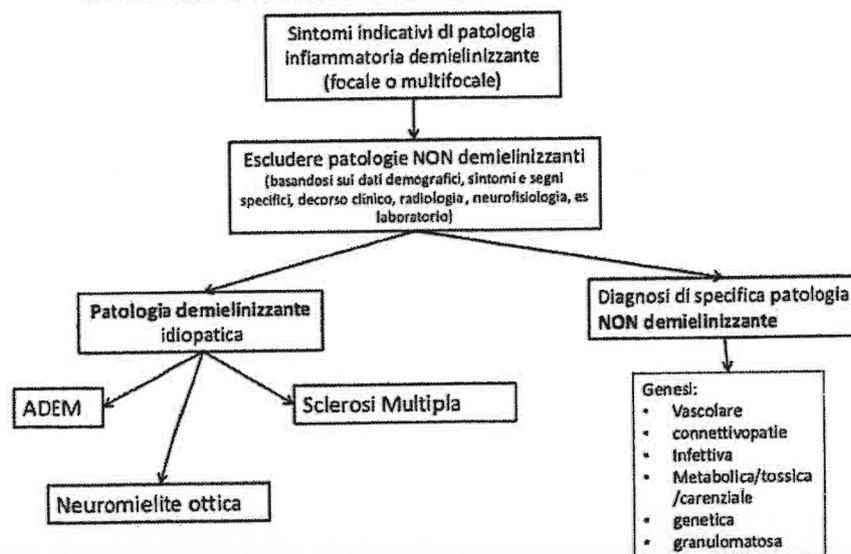
- **Encefalomielite acuta disseminata (ADEM)** (andamento clinico monofasico con quadro RM di attività plurifocale)
- **Condizioni patologiche classificabili nello spettro della Neuromielite Ottica-NMOSD** (ab anti-AQP4 +, ab anti-MOG +, o neuromieliti sieronegative)

Condizioni patologiche sistemiche con secondario interessamento del SNC, con varia eziologia:

- vasculiti del SNC
- malattie cerebrovascolari con presentazione atipica
- CADASIL
- Malattie Infettive: HTLV1, sifilide, neuroborreliosi
- Neoplastiche e paraneoplastiche: sindromi atassiche, encefalite limbica
- Autoimmuni sistemiche: LES, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sindrome di Sjogren, sarcoidosi
- Metaboliche: leucodistrofie dell'adulto, tipo adrenoleucodistrofia
- Nutrizionali: carenza di vitamina B12 e sindromi da malassorbimento
- Mitocondriali: Malattia di Leber

Di seguito vengono riportati alcuni utili algoritmi diagnostici

DIAGNOSI DIFFERENZIALE PATOLOGIE DEMIELINIZZANTI



Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach
Multiple Sclerosis 2008; 14: 1157-1174 Miller et al

Algoritmo diagnostico per le malattie demielinizzanti idiopatiche suggestive di SM

	ADEM	NMOSD	MS
Età di esordio	Principalmente soggetti giovani < 10 anni	30-40 anni	Adolescenti e giovani adulti
genere	Prevalente in M	Prevalenza in F (F:M= 4-9:1)	Prevalente in F
MRI	Lesioni large (>1-2 cm), confluenti, cotonose, captanti midc; scomparsa nel tempo; coinvolgimento della sostanza bianca (< sost. grigia profonda)	Lesioni midollari > 3 segmenti, centrali area postrema, periventricolari/ tronco (perpendicolari), talamiche Nervo ottico	Periventricolari, iuxtacorticali, sottotentonali, perpendicolari ai ventricoli (Dawson fingers), ovoidali, ben definite; lesioni corticali, coinvolgimento fibre a U; nuove lesioni al F.U.
LIQUOR	pleiocitosi (neutrofili e linfociti) BOC talora presenti (ma incostanti)	Pleiocitosi solitamente lieve (>25 GB/mcl), BOC < 20%	Bande oligoclonali > 80 % dei pazienti
Test visivo	ND bilaterale	ND bilaterale/unilaterale	NO unilaterale
Esami ematici	Leucocitosi IgG anti MOG	Ab anti AQP4 (70 -80%) IgG anti MOG (pz più giovani, donne, decorso favorevole)	Non significativi
Presentazione	Encefalopatia (alterazioni coscienza, comportamento, cognitive) polisintomatici, acuta, grave all'esordio, Febbre, cefalea, segni meningei, crisi comiziali, segni neurologici focali associata a recenti infezioni/vaccinazioni	Sindromi tipiche: NO Mielite acuta S. area postrema (singhiozzo, nausea, vomito) S. del tronco encefalo Narcolessia sintomatica o s diencefalica acuta	Monosintomatica, esordio acuto o subacuto
decorso	Prevalentemente monofasico	ricadute	Ricadute o progressiva

Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges

Wallace J Brownlee, Todd A Hardy, Franz Fazekas, David H Miller

Lancet 2017; 389: 1336-46

PRESENTAZIONI TIPICHE della forma recidivante remittente di SM

Panel 1: Typical presentations of relapsing-remitting multiple sclerosis and selected atypical or red flag presentations that are more suggestive of an alternative diagnosis

Typical presentations

- Acute unilateral optic neuritis
- Double vision due to an internuclear ophthalmoplegia or sixth nerve palsy*
- Facial sensory loss or trigeminal neuralgia*
- Cerebellar ataxia and nystagmus
- Partial myelopathy
- Sensory symptoms in a CNS pattern
- Lhermitte's symptom
- Asymmetric limb weakness
- Urge incontinence or erectile dysfunction

PRESENTAZIONI ATIPICHE RED FLAGS

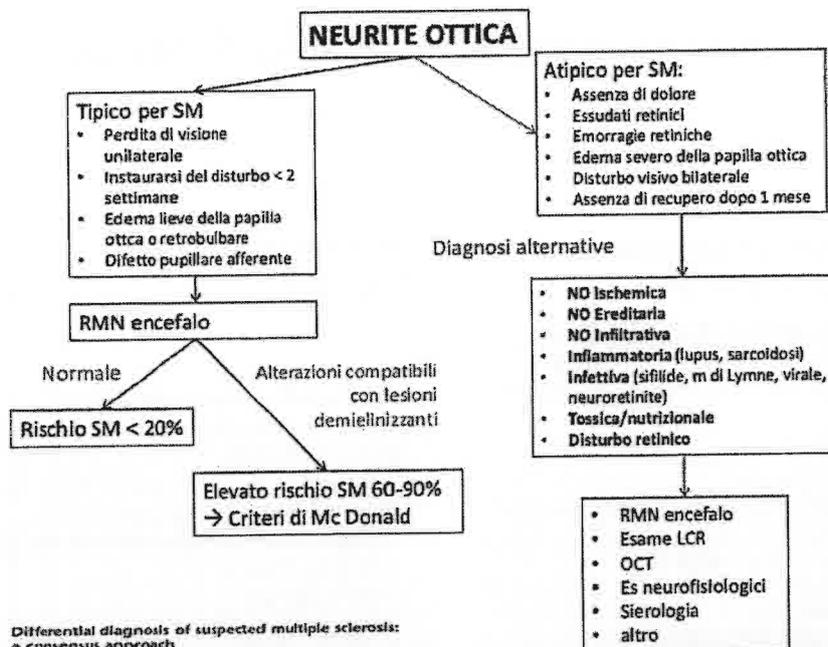
Atypical or red flag presentations

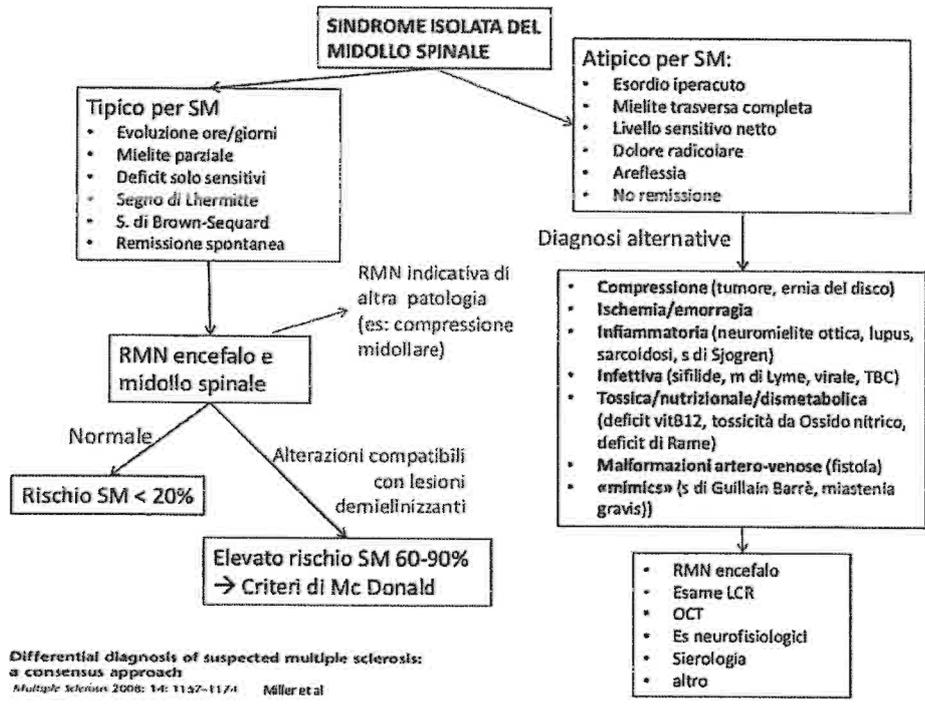
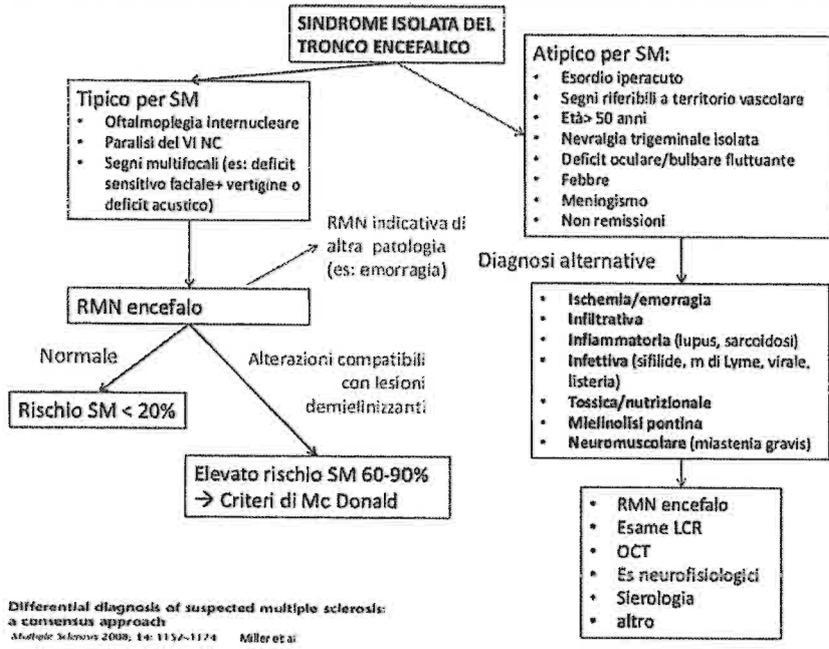
- Bilateral optic neuritis or unilateral optic neuritis with a poor visual recovery
- Complete gaze palsy or fluctuating ophthalmoparesis
- Intractable nausea, vomiting, or hiccups
- Complete transverse myelopathy with bilateral motor and sensory involvement
- Encephalopathy
- Subacute cognitive decline
- Headache or meningism
- Isolated fatigue or asthenia
- Constitutional symptoms

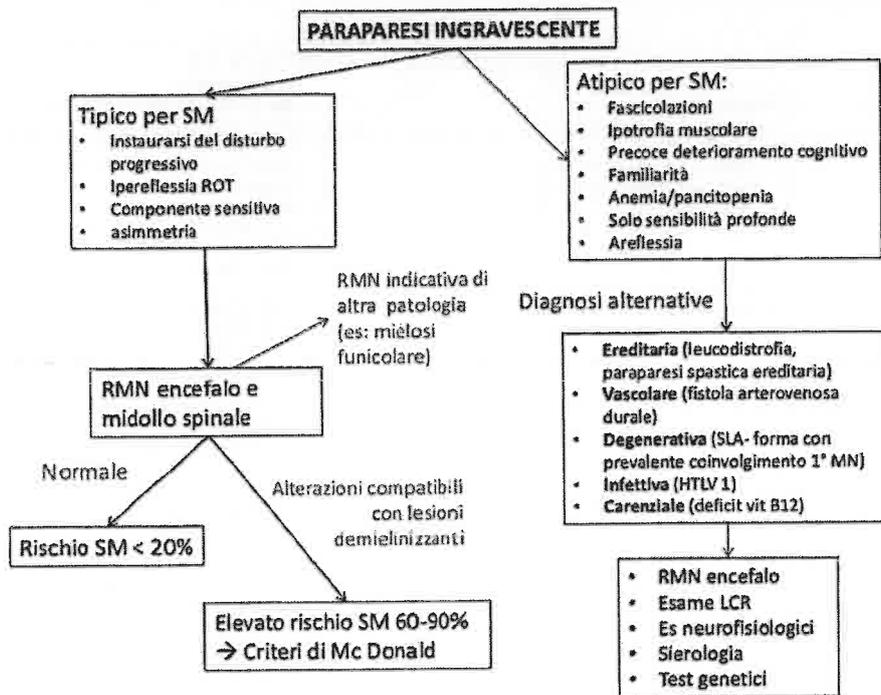
Diagnosi differenziale SM: patologie con decorso **RECIDIVANTE** **REMITTENTE**

	Clinical features	MRI findings	CSF findings	Other investigations
Neuromyelitis optica spectrum disorder	Optic neuritis, especially bilateral or with poor visual recovery; transverse myelitis; intractable nausea and vomiting; parosmial tonic spasm	Longitudinally extensive optic nerve lesions (involving >50% of the optic nerve) with or without extension into the optic chiasm; brain lesions in diencephalon, dorsal midbrain, or periependymal regions; cloud-like enhancement; longitudinally extensive spinal cord lesions extending over three or more vertebral segments	Mild CSF pleocytosis sometimes with neutrophils or eosinophils; OCBs present in 20% of patients	AQP4-IgG; MOG-IgG; sometimes OCT
Neurosarcoidosis	Optic neuropathy and myelopathy; facial palsy; early relapse after stopping steroids; with or without systemic involvement	Meningeal enhancement; enhancement of the optic nerve sheath; persistent, nodular enhancement within lesions; enlarged lacrimal glands	OCBs sometimes present; raised CSF ACE (not sensitive or specific for neurosarcoidosis)	Serum ACE concentration; chest radiograph; HRCT; lung function tests; CT/PET scan; slit-lamp examination; tissue biopsy
CNS vasculitis (primary or secondary)	Headache; acute CNS syndromes including hemiparesis and ataxia; early cognitive impairment; with or without systemic involvement	Punctate or larger lesions in the grey and white matter, often enhancing, sometimes with restricted diffusion and evidence of microhaemorrhages	OCBs sometimes present	Serum ANCA (systemic vasculitis); tissue biopsy at systemic site or brain biopsy (if possible)
Sarraf's syndrome	Encephalopathy, visual loss, disiness	"Snow-ball" lesions in the corpus callosum associated with restricted diffusion in the acute phase and then T1-hypointensity; also foci and spoke lesions	OCBs usually absent	Fluorescein angiogram looking for branch retinal artery occlusions; OCT; audiometry
CADASIL	Migraine, especially with complex or prolonged aura; recurrent acute hemiparesis and other vascular syndromes; neuropsychiatric disturbance; dementia	Extensive white matter abnormalities; prominent involvement of the temporal poles and external capsule	OCBs absent	Testing for NOTCH3 gene mutation; skin biopsy
Connective tissue disorders (systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, antiphospholipid syndrome)	Optic neuritis; longitudinally extensive transverse myelitis; systemic involvement; recurrent miscarriage, thrombosis (antiphospholipid syndrome)	Variable	OCBs usually absent	Serological testing: ANA, ENA, antiphospholipid antibodies; AQP4-IgG
Behcet's disease	Brainstem syndrome; myelopathy (rare); oral and genital ulceration; intraocular inflammation	Mass-like enhancing lesions, predilection for the midbrain, thalamus and internal capsules	Significant pleocytosis (white count >50 cells per μm^3), might be neutrophil predominant; OCBs usually absent	Pathergy testing; HLA typing
CLIPPERS	Subacute ataxia, double vision, and slurred speech; early relapse after stopping steroids	Punctate gadolinium-enhancing lesions within the brainstem and cerebellum; with or without lesions in the basal ganglia, supratentorial white matter, and spinal cord	OCBs sometimes present	Brain biopsy
Labor's hereditary optic neuropathy	Bilateral sequential optic neuropathies with poor visual recovery; more common in men than in women	Normal or might show white matter lesions (Harding's disease)	OCBs absent	Genetic testing

CSF = cerebrospinal fluid; OCBs = oligoclonal bands; AQP4 = aquaporin-4; MOG = myelin oligodendrocyte glycoprotein; OCT = optical coherence tomography; ACE = angiotensin-converting enzyme; HRCT = high resolution CT; ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibodies; CADASIL = cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; ANA = antinuclear antibodies; ENA = extractable nuclear antigen; CLIPPERS = chronic lymphocytic inflammation with positive perivascular enhancement responsive to steroids.







Diagnosi differenziale SM: patologie con DECORSO PROGRESSIVO

	Clinical features	MRI findings	CSF findings	Other investigations
HTLV1-associated myelopathy	Progressive myelopathy; residence or travel to an endemic area (especially West Indies or Japan)	Spinal cord atrophy (thoracic more than cervical); T2-hyperintense brain lesions in some patients	OCBs sometimes present	CSF HTLV1 antibody testing
Dural arteriovenous fistula	Subacute, progressive myelopathy	Extensive spinal cord T2-hyperintensity often extending to the conus, with or without gadolinium enhancement; dilated veins over the dorsal surface of the cord (often subtle); brain MRI normal	OCBs absent	Spinal angiography
Nutritional myelopathy (vitamin B12 or copper deficiency)	Subacute progressive myelopathy or myeloneuropathy; optic atrophy (severe B12 deficiency); anemia or pancytopenia	T2-hyperintensity upper cervical cord classically affecting the posterior columns; brain MRI normal	OCBs absent	Serum B12, methylmalonic acid; serum copper levels; caeruloplasmin
Primary lateral sclerosis (or upper motor neuron predominant ALS)	Spastic quadraparesis or hemiparesis, with or without bulbar involvement; with or without development of lower motor neuron signs	MRI normal or showing T2-hyperintensity in the corticospinal tracts	OCBs absent	Electromyography looking for lower motor neuron involvement
Leukodystrophies: adrenomyeloneuropathy; Krabbe's; Fabry's; Alexander's disease; hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids	Progressive myelopathy (adrenomyeloneuropathy, Krabbe's); bulbar symptoms; ataxia (Alexander's disease); early cognitive impairment (hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids)	Highly variable; diffuse, symmetrical T2-hyperintensity sparing subcortical U fibres; with posterior hemispheric predominance (adrenomyeloneuropathy); spinal cord MRI normal or showing atrophy	OCBs absent	Very long chain fatty acids (adrenomyeloneuropathy); genetic testing available for some leukodystrophies
Hereditary spastic paraplegia (especially SPG5)	Slowly progressive myelopathy (spasticity greater than weakness) with or without other neurological symptoms and family history	Spinal cord atrophy; supratentorial and infratentorial white matter lesions (SPG5); atrophy of the corpus callosum	OCBs absent	Genetic testing
Spinocerebellar ataxias	Progressive cerebellar ataxia, with or without other neurological symptoms and family history	Early, prominent cerebellar, with or without spinal cord, atrophy	OCBs absent	Genetic testing

CSF=cerebrospinal fluid; HTLV1=human T-lymphotropic virus type 1; OCBs=oligoclonal bands; ALS=amyotrophic lateral sclerosis.

**PROGRESSIONE DI PATOLOGIA DI ALMENO 1 ANNO (determinato retrospettivamente o prospettivamente):
Almeno 2 tra**

- Almeno 1 lesione cerebrale in T2 in una regione tipica per SM: periventricolare, iuxtacorticale o sottotentoriale
- Almeno 2 lesioni midollari in T2
- LCR positivo (almeno 2 bande oligoclonali assenti nel siero, incremento indice IgG o entrambi)

Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges

Watt N, Stone J, Cook D, et al. *Mult Scler*. 2017;23(12):1944-54.

Accesso alle valutazioni neurologiche ambulatoriali

Per tutti i pazienti l'accesso alle prime visite ambulatoriali presso il Centro SM avviene mediante prenotazione al Centro Unico Prenotazioni (CUP) di codesto G.O.M. o tramite accesso a lista esclusiva dedicata, qualora il paziente, dopo visita ambulatoriale neurologica presso servizio di Neurologia territoriale dell'ASP di RC, venga avviato al Centro SM dalla dott.ssa Tripodi. La prenotazione della prima visita presso il centro (per sospetto diagnostico e/o presa in carico) avviene in ambulatori dedicati settimanali con codice di prenotazione (Breve, Differita e Programmabile). **Il giorno dedicato è il Mercoledì (fino ad 8 visite prenotate mediante lista esclusiva + 2 visite prenotate mediante C.U.P.)**

Anche tutti i pazienti, che ricevono la diagnosi di SM a seguito di ricovero ospedaliero presso la U.O.C. di Neurologia del G.O.M. di RC, effettueranno il follow-up clinico presso il centro SM. La tempistica delle visite di Follow-up è definita dal neurologo del Centro in base alle caratteristiche di attività di malattia, del fenotipo clinico di SM e delle necessità di monitoraggio determinate dalla terapia in atto. Tali visite neurologiche di controllo sono attualmente prenotate direttamente dal Neurologo del Centro mediante agenda esclusiva e comunicazione successiva al Centro Unico Prenotazioni. Con tale modalità sono gestite sia le prenotazioni delle visite di controllo clinico, sia gli appuntamenti per le somministrazioni di terapia infusione ambulatoriali o in regime di Day Hospital dell'UO di Neurologia dove tali prestazioni vengono erogate. Il personale medico del Centro si rende comunque disponibile a rispondere alle necessità più urgenti dei pazienti in carico (ricaduta clinica, effetti collaterali secondari alle terapie in atto, etc) con valutazioni neurologiche extra-ordinarie entro 48-72h, mediante richiesta diretta al Centro tramite contatto telefonico alla segreteria dell'UO di Neurologia al numero **0965397972**, al fax **0965397973**, o contatto alla mail **neurologia@ospedalerc.it**

Al follow-up neurologico dei pazienti seguiti presso il Centro SM contribuirà la dott.ssa Tripodi, Specialista Neurologo ambulatoriale ASP, mettendo a disposizione dei posti riservati da concordare, secondo necessità, con il Centro SM. Ugualmente, la dott.ssa Tripodi, potrà gestire, sempre secondo necessità, la prenotazione di prestazioni con tutti gli altri Specialisti Territoriali ASP.

II PERCORSO TERAPEUTICO DEL PAZIENTE CON SM

Ad oggi non esistono trattamenti capaci di curare in maniera definitiva la SM, le terapie attualmente disponibili possono ridurre il rischio di ricadute cliniche e la potenziale progressione della disabilità. Il ricorso alla terapia farmacologica deve essere individualizzato sulla base delle evidenze scientifiche più aggiornate e il più possibile personalizzato rispetto alle peculiarità del singolo paziente.

Il trattamento della SM prevede alcuni obiettivi fondamentali:

1. **Terapia dell'esordio acuto e della relapse clinico/radiologica**
2. **Terapie in grado di modificare il decorso della malattia ("Disease Modifying Treatment" – DMT)**
3. **Rescue Treatment**
4. **Terapie sintomatiche o di supporto**
5. **Trattamento riabilitativo**
6. **Ricorso alla telemedicina**
7. **Accertamento medico-legale della disabilità**

Terapia dell'esordio acuto e della relapse clinico/radiologica

In caso di sintomatologia neurologica acuta in atto, il neurologo del Centro SM potrà stabilire la prescrizione di farmaci antiinfiammatori (steroidi o Ig ev), che, in base alla estrinsecazione clinica/neuroradiologica della ricaduta potranno essere assunti dal paziente al domicilio, in regime di Day Hospital o in regime di ricovero Ordinario.

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

Terapie infusionali o che richiedono monitoraggio presso il Centro SM

Figure Coinvolte:

- **Neurologo Centro SM:** Valutazione clinica, prescrizione trattamento da effettuare e definizione del setting operativo, acquisizione consenso al trattamento (prima somministrazione) e compilazione di scheda AIFA (ove prevista), controllo e monitoraggio del paziente per tutta la durata della terapia
- **Personale Infermieristico:** Preparazione del trattamento (ove si escluda la diluizione di agenti chemioterapici), posizionamento di accesso venoso, posizionamento elettrodi ECG ed invio del tracciato per il monitoraggio cardiologico remoto ove previsto (per es. Fingolimod), valutazione regolare e annotazione dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e temperatura corporea) prima, durante e dopo il trattamento, Allerta in caso di eventi avversi durante la somministrazione
- **Farmacista Ospedaliero:** dispensazione del trattamento e sua diluizione ove previsto (per es. Rituximab, Mitoxantrone o Ciclofosfamide)

Trattamento farmacologico della SM recidivante-remittente mediante DMTs

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

La scelta della terapia è divenuta negli anni particolarmente complessa ma allo stesso tempo, vista la pluralità di farmaci disponibili, anche potenzialmente individualizzata. I fattori che giocano un ruolo fondamentale

nella scelta del farmaco più appropriato sono: i fattori prognostici relativi alla malattia ed al singolo paziente, la severità della malattia, il grado di disabilità, le comorbidità, i potenziali effetti collaterali dei farmaci, le controindicazioni assolute e relative delle varie molecole, la modalità di somministrazione, la *compliance* del paziente.

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

FARMACI DI I LINEA

- interferon-beta 1A e 1B (Avonex®, Rebif 22 e 44®, Betaferon®, Extavia®)
- interferon-beta 1a Pegilato (Plegridy®)
- glatiramer acetato (Copaxone®, CopemilTri®)
- teriflunomide (Aubagio®)
- dimetil-fumarato (Tecfidera®)

FARMACI DI II LINEA

- natalizumab (Tysabri®)
- fingolimod (Gilenya®)
- siponimod (Mayzent®)
- ponesimod (Ponvory®)
- ozanimod (Zeposia®)
- cladribina (Mavenclad®)
- ocrelizumab (Ocrevus®)
- ofatumumab (Kesimpta®)
- rituximab (immunosoppressivo generico)
- mitoxantrone (immunosoppressivo con indicazione SM ad alta attività)
- ciclofosfamide (immunosoppressivo generico)

FARMACI DI III LINEA

- alemtuzumab (Lemtrada®)

RESCUE TREATMENT:

- trapianto autologo cellule staminali midollo osseo

☉ **NB: Vedi in calce a PDTA allegato RCP DMT I livello e GU n. 117 20 maggio 2022 P.T. DMT II e III livello**

I farmaci di prima linea trovano indicazione nella fase iniziale della malattia, nelle forme meno aggressive di malattia e/o in tutti quei pazienti che presentino comorbidità rilevanti, mentre i farmaci di seconda linea sono indicati nei pazienti *non-responders* ai farmaci di prima linea e nelle forme di malattia particolarmente aggressive sin dall'esordio.

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

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

Una nota particolare meritano terapie quali **Azatioprina, Ciclofosfamide** e, soprattutto, **Rituximab**, farmaci immunosoppressori, riconosciute dal SSN come prescrivibili nel trattamento per "**patologie autoimmuni del sistema nervoso**", inclusa quindi la SM, ed inseriti nella lista dei farmaci approvati per "**uso consolidato**" (*ex L 648/96*).

Dispensazione e somministrazione dei farmaci:

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

I pazienti residenti nella città di RC, mediante emissione di prescrizione in File F, ritireranno il farmaco presso la farmacia ospedaliera del G.O.M. o, tramite la emissione di piano terapeutico, presso la farmacia territoriale dell'ASP di RC.

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

☉ **NB: Monitoraggio Fingolimod (Gilenya)**

Un percorso a parte è seguito invece per la somministrazione del farmaco **Fingolimod** (e solo in alcune categorie di pazienti a rischio cardiovascolare per Siponimod, Ponesimod e Ozanimod). L'inizio del trattamento con tali farmaci può comportare una diminuzione transitoria della frequenza cardiaca, pertanto è

raccomandato da scheda tecnica il monitoraggio elettrocardiografico durante le 6 ore che seguono la prima somministrazione.

In particolare, se **al termine delle 6 ore** il valore della **frequenza cardiaca risulta il più basso tra quelli rilevati** dopo la somministrazione della prima dose (che suggerisce che l'effetto farmacodinamico massimo sul cuore può non essere ancora manifesto), **si deve continuare il monitoraggio per almeno 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca non aumenta nuovamente.**

E' richiesto un monitoraggio aggiuntivo (almeno sino al mattino successivo e comunque sino a risoluzione dei sintomi) se, dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose:

- la frequenza cardiaca risulta <45 battiti al minuto negli adulti
- <55 battiti al minuto nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre
- <60 battiti al minuto nei pazienti pediatrici di età tra 10 e sotto i 12 anni
- l'elettrocardiogramma evidenzia un blocco atrio-ventricolare di nuova insorgenza di secondo grado o di grado superiore
- se l'intervallo QTc risulta ≥ 500 msec
- la comparsa in qualsiasi momento di un blocco atrio-ventricolare di terzo grado deve condurre al prolungamento del monitoraggio

A seconda della durata dell'interruzione e della durata del trattamento (tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e la sua interruzione), quando si riprende il trattamento con Gilenya si possono ripresentare gli effetti sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrioventricolare. Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento per la prima dose qualora il trattamento venga interrotto per:

- 1 o più giorni durante le prime due settimane di trattamento
- più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento
- più di 2 settimane dopo un mese di trattamento.

Casi molto rari di **inversione dell'onda T** sono stati segnalati in pazienti adulti trattati con fingolimod: escludere comunque ischemia cardiaca.

A causa del rischio di gravi disturbi del ritmo o di significativa bradicardia, Gilenya non deve essere utilizzato in pazienti con:

- blocco seno-atriale
- storia di bradicardia sintomatica
- sincope ricorrente o arresto cardiaco
- pazienti con significativo prolungamento del tratto QT (QTc >470 msec [donne adulte], QTc >460 msec [bambine] o >450 msec [uomini adulti e bambini])
- ipertensione non controllata o severa
- apnea notturna

Gilenya non è stato studiato in pazienti con aritmie che richiedono un trattamento con antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, disopiramide) o classe III (es. amiodarone, sotalolo). Gli antiaritmici di classe Ia e di classe III sono stati associati a casi di torsione di punta in pazienti con bradicardia. L'esperienza con Gilenya nei pazienti

in trattamento concomitante con beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio che provocano diminuzione della frequenza cardiaca (come verapamil o diltiazem), o con altri farmaci che possono diminuire la frequenza cardiaca (es. ivabradina, digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina) è limitata. Poiché l'inizio del trattamento con Gilenya è anche associato alla diminuzione della frequenza cardiaca, l'uso concomitante di questi farmaci all'inizio del trattamento con Gilenya può essere associato a bradicardia severa e a blocco cardiaco. A causa dei potenziali effetti additivi sulla frequenza cardiaca, il trattamento con Gilenya non deve essere iniziato in pazienti che sono in terapia con questi farmaci. In questi pazienti il trattamento con Gilenya deve essere considerato solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali. Se si prende in considerazione la terapia con Gilenya, prima di iniziare il trattamento si raccomanda di consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non provochino diminuzione della frequenza cardiaca. Qualora non fosse possibile interrompere il trattamento con questi farmaci, si deve consultare un cardiologo per definire un adeguato monitoraggio all'inizio del trattamento. Si raccomanda il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.

Intervallo QT: Il trattamento con fingolimod ha indotto un prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc), con il limite superiore del 90% dell'intervallo di confidenza $\leq 13,0$ ms. Non è stata osservata una correlazione dose-risposta o esposizione-risposta tra fingolimod e il prolungamento dell'intervallo QTc. Non è stato osservato un segnale che suggerisca in modo coerente che il trattamento con fingolimod possa aumentare l'incidenza delle anomalie dell'intervallo QTc, nè come valore assoluto nè come variazione rispetto al basale.

E' meglio evitare la somministrazione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc nei pazienti con significativi fattori di rischio, quali ad esempio ipokaliemia o prolungamento congenito dell'intervallo QT.

Sostanze che inducono bradicardia: Gilenya non è stato studiato in pazienti con aritmie che richiedono un trattamento con antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, disopiramide) o classe III (es. amiodarone, sotalolo). Gli antiaritmici di classe Ia e di classe III sono stati associati a casi di torsione di punta in pazienti con bradicardia. L'esperienza con Gilenya nei pazienti in trattamento concomitante con beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio che provocano diminuzione della frequenza cardiaca (come verapamil o diltiazem), o con altri farmaci che possono diminuire la frequenza cardiaca (es. ivabradina, digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina) è limitata. **Qualora non fosse possibile interrompere il trattamento con i farmaci che diminuiscono la frequenza cardiaca, si raccomanda il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.**

Scelta del trattamento

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

Scelta terapeutica tra farmaci della stessa linea di trattamento e tra farmaci di I linea e II linea, quindi II o III linea (escalation vs induction) [Comi G. et Al. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Lancet. 2017]:

Negli ultimi dieci anni si è assistito ad un notevole cambiamento dello scenario farmacologico della SM. Sono, infatti, stati approvati numerosi farmaci che presentano l'indicazione per il trattamento di questa patologia. L'attuale disponibilità di molecole con differenti meccanismi d'azione consente di poter utilizzare differenti strategie terapeutiche. In particolare, si possono adottare almeno due approcci al trattamento della SM: terapia di *escalation* o terapia di *induction*. Nell'*Escalation*, che rappresenta la modalità più diffusa di approccio alla SMRR ad attività lieve-moderata, si inizia il trattamento con un farmaco di prima linea, per poi passare eventualmente ad un farmaco di seconda linea in caso di assenza di risposta o risposta sub-ottimale al primo trattamento. Nella terapia di *Induction*, che al contrario rappresenta una scelta in quelle forme di malattia che si presentano con alta attività e aggressività all'esordio, il primo trattamento viene scelto tra i farmaci a più alto profilo di efficacia (seconda linea).

Nel singolo paziente la terapia viene scelta in base a fattori relativi al trattamento ed a fattori relativi al paziente stesso.

- **Fattori relativi al trattamento**

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

Non esistono neppure studi clinici che permettano la precisa comparazione dell'efficacia tra DMT di II linea. **La scelta dell'utilizzo di tali farmaci deriva dalla valutazione del grado di attività di malattia e dalle restrizioni ed indicazioni prescrittive imposte da AIFA.**

- **Fattori relativi al paziente**

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

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

- **Comorbidità con altre patologie ad eziologia autoimmune** (vasculiti SNC o sistemiche): in tal caso è preferibile l'uso di farmaci immunosoppressori

- **Distiroidismo o tiroidite autoimmune:** maggiore attenzione nell'uso di IFN, soprattutto nel primo anno, sorveglianza più frequente del profilo tiroideo, eventuale trattamento farmacologico in accordo con l'endocrinologo
- **Depressione del tono dell'umore:** la depressione non rappresenta una controindicazione all'uso di IFN, tuttavia in tali casi è necessario attento monitoraggio della condizione cliniche del paziente per stabilire l'eventuale necessità di trattamento farmacologico antidepressivo concomitante e/o psicoterapia
- **Desiderio o programmazione di una gravidanza** (vedi paragrafo dedicato)
- **Storia di epatite e/o alterazione degli enzimi epatici:** maggiore cautela nell'uso di IFN, Teriflunomide e Cladribina
- **Patologie del pancreas:** cautela nell'utilizzo di teriflunomide ed azatioprina
- **Alterazione della funzionalità renale:** è richiesta cautela nell'uso di glatiramer acetato e del dimetilfumarato; indicato controllo della proteinuria nei pazienti sottoposti a terapia con IFN
- **Allergie note:** cautela nell'uso di glatiramer acetato, riportate reazioni di ipersensibilità (broncospasmo, orticaria, anafilassi)
- **Spasticità moderata-severa:** cautela nell'uso di IFN (aumento in corso di rialzo febbrile da sindrome simil- influenzale)
- **Patologie gastrointestinali attive:** cautela con i farmaci a somministrazione orale, in particolare con l'utilizzo del dimetilfumarato
- **Iperensione arteriosa:** attento monitoraggio della PA se utilizzata la Teriflunomide
- **Turbe ritmo (in particolare bradicardia e blocchi di conduzione A-V):** cautela o franca controindicazione a utilizzo Fingolimod, Siponimod od Ozanimod

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

Trattamento delle forme progressive

I farmaci attualmente approvati nei pazienti con forme secondariamente progressive sono l'**interferone-beta-1b** ed il **mitoxantrone**, mentre la **ciclofosfamide**, il **rituximab**, il **metotrexate** e l'**azatioprina** sono utilizzati off-label. E' stato, tuttavia, dimostrato che tali farmaci presentano un certa efficacia se la componente infiammatoria della malattia è ancora preponderante rispetto alla componente neurodegenerativa. Il **siponimod**, l'**ozanimod**, l'**ofatumumab** e l'**ocrelizumab** sono stati approvati, più in generale, nelle forme "progressive con ricadute" di malattia.

Dati consistenti, in particolare, mostrano la possibile efficacia nel ridurre l'attività di malattia ed il conseguente rischio di progressione clinica degli anticorpi monoclonali anti linfociti CD 20 + (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab).

Trattamento delle forme pediatriche

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

Le procedure diagnostiche in età evolutiva non si differenziano in maniera significativa rispetto a quanto già esposto nel presente documento per i pazienti in età adulta.

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

Le terapie di prima linea (Interferon-beta-1a e glatiramer acetato) hanno l'obiettivo di prevenire le ricadute e la progressione della malattia. Le posologie sono comunemente quelle dell'adulto ed il profilo di efficacia e sicurezza nei pazienti con età >12 anni sono simili a quelli osservati negli adulti. Vi sono dati che supportano l'utilizzo di Interferon- beta-1-a anche sotto i 12 anni. Sulla base dei risultati dello studio PARADIGMS [*Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis*, N Engl J Med. – 2018] è stato, anche, approvato l'utilizzo del Fingolimod in pazienti pediatriche di 10 anni di età ed oltre che presentano SMRR ad elevata attività.

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

Rescue Therapy: trapianto autologo cellule staminali midollo osseo

Il Centro Sclerosi Multipla del Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria, tra i primi in Italia, in collaborazione con il Centro Trapianti Midollo Osseo dello stesso GOM, ha sottoposto a trapianto di midollo osseo pazienti con forme severe di malattia, refrattaria agli immunosoppressori. Fin dal 2006, infatti, ben 7 pazienti con severa sclerosi multipla sono stati da noi selezionati e sottoposti ad autotrapianto di midollo osseo (cellule staminali) presso il GOM, terapia tuttora disponibile e scelta praticabile. Riferimento della letteratura scientifica per il trapianto autologo nel paziente affetto da SM è il seguente articolo scientifico:



Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE)

Basil Sharrack^{1,2} · Riccardo Saccardi³ · Tobias Alexander⁴ · Manuela Badoglio⁵ · Joachim Burman⁶ · Dominique Farge^{7,8,9,10} · Raffaella Greco¹¹ · Helen Jessop¹² · Majid Kazmi¹³ · Kirill Krgizov¹⁴ · Myriam Labopin⁵ · Gianluigi Mancardi¹⁵ · Roland Martin¹⁶ · John Moore¹⁷ · Paolo A. Muraro¹⁸ · Montserrat Rovira¹⁹ · Maria Pia Sormani^{20,21} · John A. Snowden²² · for the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE)

Received: 11 August 2019 / Accepted: 17 August 2019 / Published online: 26 September 2019
© Springer Nature Limited 2019. This article is published with open access

Regime di condizionamento autologo

Condizionamento BEAM – indicazione Sclerosi Multipla

Tipo trapianto: autologo

Mieloablativo: si

Schema:

- BCNU 300 mg/mq giorno -7
- Ara C 200 mg/mq x 2/die giorni -6, -5, -4, -3
- VP-16 200 mg/mq giorno -6, -5, -4, -3
- Melfalan 140 mg/mq giorno -2
- Ciclosporina 1 mg/kg e.v. i.c. da giorno -7 a -1
- ATG Thymoglobuline 5 mg/kg giorno 1 e 2
- Prednisone 5 mg/kg giorno 1 e 2

La terapia sintomatica

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

Spasticità

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

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

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

Il farmaco consente il trattamento della spasticità e dei sintomi ad essa correlati (crampi, cloni, dolori, disturbi vescicali) adattando il numero di erogazioni quotidiane alla risposta individuale, con effetto positivo anche su ritenzione urinaria, fatica, umore e sonno. Tale farmaco è al momento prescrivibile quale **trattamento sintomatico della spasticità da lieve-moderata in ADD-ON** in pazienti che non hanno avuto giovamento dalle altre terapie antispastiche. Dopo 4 settimane di trattamento occorre valutare il beneficio soggettivo come miglioramento della scala NRS dei sintomi correlati alla spasticità. In caso riduzione $\geq 20\%$ del punteggio della scala NRS è possibile confermare la prosecuzione del trattamento con Sativex. Nei pazienti non responsivi dopo un periodo di 4 settimane il trattamento non può essere proseguito.

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

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

Fatica

La fatica è una delle cause più comuni di ridotta qualità della vita in pazienti con SM, considerato un sintomo molto impattante, viene riferito da almeno il 75% dei pazienti con diverse modalità e intensità (fatica fisica e/o psichica). **La 4-aminopiridina**, agendo sui canali ionici del potassio, può essere di aiuto per contrastare la facile faticabilità e debolezza, ma l'uso a lungo termine è limitato da una breve durata d'azione ed effetti collaterali. Al momento vi sono prove molto limitate di efficacia per altri farmaci quali l'**amantadina** e **modafinil**.

Disturbi urinari

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

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

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

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

Ansia e Depressione

La sintomatologia depressiva può manifestarsi in tutte le fasi della malattia e l'utilizzo di farmaci antidepressivi può essere indicato.

IL FOLLOW UP DEL PAZIENTE AFFETTO DA SM

I dati epidemiologici suggeriscono che la progressione della disabilità nella SM procede in due stadi: il primo stadio dipendente principalmente dal danno infiammatorio focale del SNC ed il secondo indipendente dall'attività infiammatoria ma piuttosto legato ad un danno più diffuso e prevalentemente degenerativo. I DMTs oggi disponibili per il trattamento della SM sono indirizzati prevalentemente ad intervenire sulla fase infiammatoria e quindi precoce di malattia. È noto che il trattamento, se iniziato precocemente ha maggiori possibilità di prevenire la frequenza delle recidive e ritardare l'accumulo di disabilità. L'intervento

farmacologico profilattico deve pertanto essere precoce ed il più possibile all'interno della cosiddetta finestra di opportunità terapeutica, entro i 2 anni dall'esordio ed entro lo score di EDSS ≤ 3 . Rientra nel concetto di finestra terapeutica anche il precoce "switch" ad altro trattamento più efficace in caso di assenza di risposta o risposta subottimale. Il follow up clinico-strumentale diventa parte integrante della gestione e della presa in carico assistenziale del paziente con SM, al fine di identificare precocemente segni di inadeguata risposta al trattamento e/o intolleranza allo stesso. L'obiettivo del trattamento dovrebbe essere il raggiungimento del cosiddetto stato di "NEDA", acronimo di **No Evidence of Disease Activity** [Rotstein D et Al. *Association of No Evidence of Disease Activity With No Long-term Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurology. 2022*].

Consiste nel verificare l'assenza di attività di malattia in svariati ambiti: ricadute cliniche, ricadute radiologiche (intese come lesioni con enhancement post-contrastografico alla RM, nuove lesioni o lesioni aumentate di volume), aumento dello score EDSS e comparsa/progressione disturbi neurocognitivi. Un ulteriore parametro, il grado di atrofia cerebrale alla RM, seppur potenzialmente molto utile nella valutazione longitudinale del paziente, appare ancora difficilmente applicabile nella pratica clinica quotidiana richiedendo l'utilizzo di particolari software per post-processing (tuttavia disponibili presso il Centro SM del G.O.M.).

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

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

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

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

Il periodo di washout dipende sostanzialmente dalle proprietà farmacocinetiche dei farmaci coinvolti e dalla eventuale pre-esistenza di anomalie di laboratorio. Il passaggio dagli interferoni alle terapie immunosoppressive di seconda linea generalmente non richiede washout, salvo in caso di anomalie ematologiche. La teriflunomide prevede la procedura di eliminazione accelerata (con Colestiramina o Carbone attivo, da effettuarsi in caso di cambio di trattamento o pianificazione di gravidanza). Nello shift da terapie di seconda linea verso altri DMT sia di prima che di seconda linea generalmente i tempi di sospensione variano da 1 a 3 mesi ed in qualche caso può essere richiesto un controllo di RM (es. terapie ad alto rischio di PML).

La gestione della gravidanza e del post-partum nelle pazienti con SM [Simone IL et Al. *Influence of Pregnancy in Multiple Sclerosis and Impact of Disease-Modifying Therapies. Front Neurol. 2021 Jul*]

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

La gravidanza non è controindicata in donne affette da SM, anche se è generalmente consigliato di intraprenderla in condizioni di stabilità di malattia e di posticiparla in caso di attività clinica/radiologica elevata.

I dati di sicurezza sulla gravidanza derivano in genere dai registri delle gravidanze avvenute in corso di trattamento nel post marketing. Generalmente gran parte dei DMTs non sono raccomandati in gravidanza in condizioni ordinarie, dunque, si raccomanda un trattamento contraccettivo efficace durante il loro uso, fanno eccezione gli interferoni, il glatiramer-acetato e, con alcuni accorgimenti, il natalizumab (ormai ampiamente utilizzati anche in corso di gravidanza). Sufficienti dati recenti di sicurezza si stanno accumulando anche su DiMetilFumarato.

La contraccezione con farmaci estro-progestinici **non è controindicata** nelle pazienti con SM e pertanto l'uso di un valido metodo anticoncezionale è consigliato in corso di terapia immunomodulante e, in particolare, in corso di terapia immunosoppressiva, specialmente con farmaci potenzialmente teratogeni.

Il Natalizumab, tra i farmaci di seconda linea, è quello con il migliore profilo di sicurezza per la gravidanza, come emerso da studi di follow-up e dai registri di gravidanza. I dati provenienti da studi clinici, i casi post marketing e la letteratura disponibile non suggeriscono un effetto dell'esposizione a natalizumab sugli esiti della gravidanza. I casi pubblicati in letteratura riferiscono trombocitopenia e anemia transitorie da lievi a moderate osservate in bambini nati da donne esposte a natalizumab nel terzo trimestre di gravidanza. Pertanto, si raccomanda che i neonati di donne esposte al medicinale nel corso del terzo trimestre di gravidanza siano monitorati per possibili anomalie ematologiche.

Il trattamento dell'eventuale ricaduta in corso di gravidanza prevede il cortisone, che non risulta controindicato, ma va adoperato con cautela nel primo trimestre. Il parto naturale è possibile e non contrindicato nella donna con SM, salvo in caso di grave disabilità che potrebbe compromettere la partecipazione alla fase espulsiva in caso di limitazione alla contrazione della muscolatura addomino-pelvica. L'anestesia generale o spinale non risultano controindicate nella donna con SM.

Nei mesi successivi al parto può presentarsi una ripresa della malattia che tende a ritornare ad un livello di attività simile a quello precedente alla gravidanza. Si ritiene sia una buona pratica clinica consigliare alla paziente di riprendere prima possibile la terapia eseguita precedentemente la gravidanza, a meno di riuscire a mantenere un regime di allattamento esclusivo al seno (condizione a basso rischio riesacerbazione clinica/neuroradiologica, del tutto simile a quella presente in corso di gravidanza). I DMTs sono generalmente controindicati nell'allattamento al seno e pertanto la ripresa del trattamento, preclude alla paziente di allattare.

Table 1. Approved disease modifying therapies (DMTs) for MS: overview of their use before, during and after pregnancy.

DMT	Relevant pharmacokinetic properties	Wash-out period preconception	Use in pregnancy (P) and during breastfeeding (BF)	Effect in neonate	Practical recommendations with regard to pregnancy and breastfeeding
Injectable DMTs					
Interferon beta (IFN β)	MW \approx 18.5-22.5 kDa $t_{1/2}$ \approx 10-69h not crossing placenta	Not required	P: No increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ($N > 3,500$) BF: Theoretically safe (RID < 0.006%)		Pregnancy Stop contraception. Continue IFN β at least until pregnancy confirmed. Continue through entire pregnancy depending disease activity. In unplanned pregnancy, continue IFN β depending disease activity. Breastfeeding: Considered safe. Benefit of breastfeeding outweighs the risk of treatment.
Glatiramer acetate (GA)	MW \approx 5-9 kDa $t_{1/2}$ \approx 20h not crossing placenta	Not required	P: No increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ($N > 8,000$) BF: Theoretically safe		Pregnancy Stop contraception. Continue GA at least until pregnancy confirmed. Continue through entire pregnancy depending disease activity. In unplanned pregnancy, continue GA depending disease activity. Breastfeeding: Considered safe. Benefit of breastfeeding outweighs the risk of treatment.
Oral DMTs					
Teriflunomide	MW \approx 270Da $t_{1/2}$ 15-18 days high PB extensive enterohepatic recycling crosses placenta	Use accelerated elimination procedure	P: No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ($N > 500$) BF: Contraindicated likely transfer but no data		Pregnancy Discontinue teriflunomide before conception the accelerated elimination procedure. Maintain effective contraception as long as teriflunomide plasma concentration is > 0.02 mcg/mL. Switch to an alternative treatment if required. In unplanned pregnancy accelerated elimination procedure should be done as soon as possible. Breastfeeding: Contraindicated during treatment.
Dimethyl fumarate (DMF)	MW \approx 144Da $t_{1/2}$ \approx 1h high Vd crosses placenta	Not required	P: No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ($N < 200$) BF: Contraindicated likely transfer but no data		Pregnancy Discontinue DMF before conception. If required start alternative treatments e.g. natalizumab. In unplanned pregnancy discontinue DMF immediately. Breastfeeding: Contraindicated during treatment.
Fingolimod	MW \approx 307Da high oral AUC $t_{1/2}$ 6-9 days high PB crosses placenta	2 months	P: No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ($N < 500$) BF: Contraindicated transferred		Pregnancy Discontinue fingolimod before conception. Maintain effective contraception for at least 2 months. Consider alternative treatments e.g. natalizumab. In unplanned pregnancy discontinue fingolimod immediately. Breastfeeding: Contraindicated during treatment.

(continued)

Table 1. Continued.

DMT	Relevant pharmacokinetic properties	Wash-out period preconception	Use in pregnancy (P) and during breastfeeding (BF)	Effect in neonate	Practical recommendations with regard to pregnancy and breastfeeding
Cladribine	MW \approx 285Da $t_{1/2}$ 6-26h crosses placenta	6 months after the last course	P: No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ($N < 50$) BF: Contraindicated likely transfer but no data		Pregnancy Maintain effective contraception for at least 6 months after last course. Discontinue any further treatment until after pregnancy. Breastfeeding: Contraindicated during treatment and for 1 week after the last dose.
Siponimod	MW \approx 516Da $t_{1/2}$ \approx 57h cytochrome P450 2C9 dependent crosses placenta	Not available	P: Limited data BF: Contraindicated likely transfer but limited data		Pregnancy Discontinue siponimod before conception. Maintain effective contraception for at least 10 days. Discuss alternative treatments. In unplanned pregnancy discontinue siponimod immediately. Breastfeeding: Contraindicated during treatment.
Infusion DMTs					
Natalizumab	MW \approx 150 kDa $t_{1/2}$ \approx 11 days \pm 4days Prolonged $t_{1/2}$ 28 weeks crossing placenta in 2nd and 3rd trimester	Not required	No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ($N > 500$) BF: Contraindicated transferred in human breast milk (RID 2-5% at 50 days)	After week 30 reversible hematological abnormalities in newborn	Pregnancy: • Reactive approach: Discontinue natalizumab before conception. Continue effective contraception for at least 2 months after discontinuation. If required, resume in case of relapse. • Proactive approach: Stop contraception. Continue natalizumab at least until pregnancy confirmed. Continue natalizumab after conception. Use RID of natalizumab during pregnancy. Last dose during pregnancy at latest week 34 and resume soon after birth. In unplanned pregnancy continue natalizumab in highly active disease. Breastfeeding: Contraindicated during treatment but if women decide to breastfeed under natalizumab, infants should be monitored for hematological abnormalities.
Alectinuzumab	MW \approx 150 kDa $t_{1/2}$ 4-5 days crosses placenta	4 months after the last course	P: No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ($N < 200$) BF: Contraindicated unlikely transfer but no data	Potential for transient neonatal Graves' disease	Pregnancy: Maintain effective contraception for at least 4 months after last infusion. Discontinue any further treatment until after pregnancy. Breastfeeding: Contraindicated during treatment.
Ocrelizumab	MW \approx 145 kDa $t_{1/2}$ \approx 26 days crosses placenta	FDA: 6 months after the last infusion EMA: 12 months after the last infusion	P: No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ($N < 50$) BF: Contraindicated unlikely transfer but no data	Reversible reduction in B-cell count in newborn Plan vaccinations accordingly	Pregnancy: Maintain effective contraception for at least 6 months after the last infusion. Discontinue any further treatment until after pregnancy. Breastfeeding: Contraindicated during treatment.

Abbreviations: AUC, area under the curve; DMT, disease modifying drug; EID, extended interval dose; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MW, molecular weight; PB, protein binding; RID, relative infant dose (compared with maternal dose); $t_{1/2}$, terminal half-life; t_{ss} , time to steady state; Vd, volume of distribution.

LO SPETTRO DELLA NEUROMIELITE OTTICA

Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica (neuromyelitis optica spectrum disorders: **NMOSD**) è caratterizzato da attacchi infiammatori ricorrenti, a patogenesi autoimmune, che colpiscono principalmente il nervo ottico e il midollo spinale. Le ricadute possono portare a grave disabilità a causa delle numerose sequele che possono cumularsi nel tempo.

Nel 70% dei casi è possibile riscontrare la presenza di **anticorpi contro l'acquaporina 4 (AQP4-IgG)** (proteina di membrana integrale espressa sulle superficie degli astrociti). Recenti evidenze hanno mostrato l'implicazione dell'interleuchina 6 (IL-6) nella patogenesi della NMOSD. L'IL-6 è una citochina pro-infiammatoria secreta dagli immunociti e dagli astrociti attivati, che promuove la differenziazione dei linfociti B in plasmablasti e dei linfociti T naive in Th17 o linfociti T citotossici che a loro volta inducono il differenziamento delle cellule B in plasmacellule produttrici di AQP4-IgG. Interferire nel pathway dell'IL-6 potrebbe, quindi, influenzare l'attività della malattia attraverso molteplici percorsi: riduzione della produzione di autoanticorpi AQP4-IgG, inibizione della differenziazione pro-infiammatoria delle cellule T e riduzione della permeabilità della barriera emato-encefalica.

Recentemente è stata identificata un'ulteriore classe di **anticorpi diretti contro la glicoproteina oligodendrocitica mielinica (MOG-Ig)** andando a costituire un vero e proprio spettro di sindrome MOG correlate (**MOGAD – MOG associated disease**), ossia un'entità molto ampia e varia di disturbi infiammatori del SNC. Tali anticorpi sarebbero direttamente coinvolti nella demielinizzazione, ma il ruolo esatto dell'IL-6 nelle sindromi MOG correlate ad oggi non è ancora chiaro.

Mentre per il trattamento negli attacchi acuti gli steroidi per via endovenosa sono considerati la prima linea dalla comunità scientifica, per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci in grado di prevenire le recidive di malattia, la situazione è più complessa. Fino ad ora, **azatioprina, micofenolato e rituximab** sono stati utilizzati off-label per ridurre il rischio di recidiva di NMOSD e MOGAD. Purtroppo, nonostante il loro utilizzo, diversi pazienti hanno continuato ad avere attacchi talvolta gravi.

Nuovi farmaci si delineano all'orizzonte: alcuni di essi sono anticorpi monoclonali specifici per il trattamento di questa malattia, ispirati dal ruolo chiave che l'IL6 assume nella patogenesi della NMOSD.

Satralizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce come antagonista del recettore dell'IL-6. Esso si lega sia al recettore di membrana che al recettore solubile dell'IL-6, bloccando la sua via di segnale coinvolta nell'infiammazione. Satralizumab viene somministrato per via sottocutanea permettendo così buona compliance. È stato studiato in modo da dissociarsi dal suo recettore con una modalità pH dipendente: il satralizumab una volta legatosi ed aver inattivato il suo recettore di membrana sulla cellula B, viene internalizzato nei ribosomi dove a pH inferiore si dissocia dal suo recettore. Satralizumab viene poi trasportato dal FcRn (un recettore adibito al riciclo delle immunoglobuline dagli endosomi al plasma) al plasma rendendosi così disponibile ad un nuovo legame.

In un trial di fase 3 pubblicato sul New England (Yamamura et al.) è stata valutata la percentuale di assenza di ricadute (relapse free – RF) nei pazienti in trattamento vs. placebo. I dati hanno mostrato che satralizumab, aggiunto al trattamento immunosoppressore, riduce la percentuale di ricadute comparato al solo trattamento con immunosoppressore: 20% (8/41 pazienti nei pazienti che ricevevano anche satralizumab) vs 43% (18/42 pazienti nei pazienti che ricevevano solo l'immunosoppressore). Per i pazienti AQP4-IgG-sieropositivi, satralizumab ha mostrato ridurre significativamente le recidive comparato al solo trattamento con immunosoppressore: 11% (5/14 pazienti che ricevevano satralizumab) vs 43% (6/14 pazienti che ricevevano

placebo). Satralizumab inoltre ha mostrato un'azione ritardata nel tempo: la sua massima efficacia si è raggiunta a 48 settimane (74% dei pazienti RF) mentre a 130 settimane (51% dei pazienti RF), tale risultato si è mantenuto stabile per 3 anni. Per i pazienti AQP4-IgG-sieronegativi, satralizumab non ha ridotto significativamente le recidive – 36% (5/14 pazienti che ricevevano satralizumab) vs 43% (6/14 pazienti che ricevevano placebo). La sua efficacia superiore nei pazienti sieropositivi spiega l'indicazione esclusiva del satralizumab per i pazienti AQP4 positivi; resta comunque off label (può essere erogato in modalità "legge 648") per la NMNOSD sieronegativa.

Tocilizumab è un altro anticorpo monoclonale umanizzato che lega il recettore dell'IL-6 approvato per il trattamento della NMOSD. È approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile sistemica, dell'arterite a cellule giganti negli adulti e per l'uso off-label per la malattia di Castleman e l'uveite ricorrente. Viene somministrato al dosaggio di 8mg/kg con un'infusione endovenosa ogni 4 settimane. In un trial di fase 2 (studio TANGO) è stata confrontata l'efficacia del Tocilizumab rispetto all'Azatioprina nel prevenire le ricadute nei pazienti AQP4 positivi. I risultati hanno mostrato una riduzione delle ricadute a 2 anni: i pazienti RF trattati con Tocilizumab erano l'86% rispetto al 48% di quelli trattati con Azatioprina. Il numero di pazienti sieronegativi per AQP4-IgG è risultato insufficiente per valutare le differenze di efficacia tra i due gruppi. Per quanto riguarda i pazienti MOG positivi, il Tocilizumab è stato sperimentato anche ad un dosaggio di 162 mg a settimana per via sottocutanea in formulazione standard, indipendentemente dal peso dei pazienti. Pochi sono gli studi sia sul Satralizumab che sul Tocilizumab nei pazienti NMOSD anti MOGAD, ad ogni modo i dati sembrerebbero mostrare una riduzione delle ricadute in entrambi i trattamenti anche se il meccanismo d'azione è ancora poco chiaro. Sebbene sia i pazienti MOGAD positivi che NMOSD abbiano diversi fenotipi clinici e patogenetici sottostanti, è stato osservato che entrambi sono caratterizzati da un aumento dei livelli di IL-6 sia nel siero che nel liquido cerebrospinale (CSF), in particolare durante le recidive suggerendo simili potenziali implicazioni terapeutiche.

Il blocco della segnalazione di IL-6 sembra possa rappresentare un'importante strategia terapeutica per i pazienti NMOSD refrattari, in particolare per i non-responder al rituximab. La somministrazione sottocutanea sembra avere la stessa efficacia della somministrazione per via endovenosa ed è sicuramente più gestibile per i pazienti. Inoltre, i pazienti in terapia con rituximab che avevano presentato effetti avversi come la late-onset neutropenia potrebbero essere shiftati verso un bloccante della via del IL-6: è stato osservato infatti che tale effetto avverso presentatosi in alcuni pz in trattamento con rituximab, non si è più ripetuto nei pazienti shiftati a tocilizumab, il che suggerisce il ruolo di tale terapia come alternativa per questa rara complicanza nei pazienti in trattamento con rituximab (sia MOGAD che NMOSD).

Inebilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega all'antigene di superficie CD19 delle cellule B, approvato a giugno 2020 negli USA per il trattamento della NMOSD positiva agli anti AQP4. L'induzione iniziale è raccomandata in due somministrazioni endovenose singole da 300 mg a distanza di 2 settimane l'una dall'altra. Le dosi successive (a partire da 6 mesi dalla prima infusione) comprendono singole infusioni endovenose da 300 mg somministrate ogni 6 mesi. Rispetto agli anticorpi monoclonali antiCD20, che riconoscono e riducono un piccolo sottogruppo di linfociti T che esprimono CD20 (oltre ai linfociti B), anticorpi antiCD19 riconoscono e riducono una gamma più ampia di linfociti esclusivamente dalla linea B cellulare.

In uno studio randomizzato placebo-controllo, un trial di fase 2/3, è stata dimostrata l'efficacia di inebilizumab rispetto al placebo nel ridurre i rischi di recidiva, la disabilità, l'attività radiologica di malattia e l'ospedalizzazione correlata a malattie. La maggior parte dei partecipanti allo studio, 213 su 230 (93%), erano sieropositivi per gli anticorpi anti-AQP4; 161 pazienti sono stati assegnati al gruppo di inebilizumab e 52 al gruppo placebo. La percentuale di ricadute nel gruppo Inebilizumab si è attestata all'11% rispetto al 42% del

gruppo placebo. Al giorno 197 (la fine del periodo di controllo randomizzato dello studio), un numero significativamente inferiore di pazienti nel gruppo inebilizumab rispetto al gruppo placebo (16% vs 34%) ha avuto un peggioramento della disabilità all'EDSS. Come per il tocilizumab non è stato possibile valutare l'efficacia di inebilizumab nella popolazione sieronegativa AQP4-IgG a causa del piccolo numero di partecipanti a questa coorte (3 ricadute si sono verificati in 13 destinatari di inebilizumab contro 0 attacchi in 4 destinatari del placebo).

Eculizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che impedisce la scissione del fattore C5 del complemento in C5a, molecola con attività proinfiammatoria, e C5b, che coordina la formazione del complesso di attacco della membrana (MAC). In uno studio che ha coinvolto 14 pazienti AQP4-IgG positivi e clinicamente attivi, l'uso di eculizumab ha ridotto la frequenza delle recidive. È stato condotto uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, farmaco vs placebo PREVENT (Prevention of Relapses in Neuromyelitis Optica) per valutare l'efficacia e la sicurezza di eculizumab nei pazienti NMOSD con AQP4-IgG positivi. Ai pazienti è stata somministrata una dose di 900 mg di eculizumab settimanalmente per le prime quattro settimane di trattamento ed un regime di mantenimento di 1200 mg ogni 2 settimane fino alla ricaduta, all'interruzione o alla fine dello studio. È stato osservato che Eculizumab riduceva il rischio di ricaduta del 94% rispetto al placebo (3/96 nel gruppo eculizumab vs 20/47 nel gruppo placebo). Tale riduzione del rischio è persistita a 48 (98% in eculizumab vs 63% nel gruppo placebo) e 144 settimane (96% in eculizumab vs 45% nel gruppo placebo). Eculizumab può essere considerato un immunomodulatore del sistema immunitario innato senza effetti sull'immunità acquisita. Bloccando il sistema del complemento, eculizumab aumenta il rischio di infezione da meningococco e batteri capsulati. Nello studio tutti i pazienti hanno ricevuto la vaccinazione da meningococco e non sono stati riportati casi di infezione ad esso associate. È stato registrato un decesso per empiema polmonare ma ad opera di microrganismi (*S. intermedius* e *P. micros*) non associati a carenza di complemento. Gli svantaggi sono la frequenza e la via di somministrazione, insieme al costo significativo.

La somministrazione di **immunoglobuline endovenose (IVIG)** ha un'azione pleiotropica sul sistema immunitario: neutralizza gli autoanticorpi, accelera la clearance degli autoanticorpi stessi, inibisce l'attivazione delle cellule dendritiche e la migrazione dei leucociti, inibisce il complemento e blocca i recettori Fcγ delle immunoglobuline. Gli immunosoppressori, se usati per periodi prolungati, sono associati a potenziali complicazioni a lungo termine, quindi sono necessarie alternative più sicure. L'uso di IVIG in NMO / NMOSD per il trattamento delle recidive e la prevenzione delle ricadute è stato esplorato in un numero limitato di studi. In uno studio di Viswanathan et al. che ha analizzato 6 pazienti, le IVIG sono state somministrate come terapia di induzione al dosaggio di 0,4 g / kg / die per 5 giorni seguita da 0,4 a 1,0 g / kg / die ogni 2-3 mesi come terapia di mantenimento per la prevenzione delle ricadute. Periodi inter-infusionali più lunghi, da 4 a 5 mesi, sembrano essere associati a una maggior rischio di ricaduta. Tutti i pazienti hanno mostrato una riduzione del numero totale di recidive dopo IVIG e cinque pazienti su sei (83%) hanno mostrato una riduzione del tasso di ricadute annuali con il 50% (3/6) privo di recidive. Altri pochi casi sono descritti in letteratura; è stato riportato anche l'utilizzo in un paziente con mielite trasversa in età pediatrica ma i dati sono ancora scarsi, ulteriori studi saranno necessari per chiarirne l'efficacia.

Management della terapia con Rituximab nella NMO: Il Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro l'antigene CD20, espresso sulla superficie cellulare di tutte le cellule della linea B, ad eccezione delle cellule pro-B e delle plasmacellule. Bassi livelli di espressione di CD20 si rilevano anche sulla membrana di una piccola percentuale di cellule T; circa il 3-5% dei linfociti T esprime, infatti, il CD20.

L'eliminazione delle cellule CD20 dal circolo ematico è alla base dell'effetto terapeutico nella NMO.

In particolare, le cellule CD20 + CD27 + (cellule B della memoria) potrebbero avere un ruolo critico nella differenziazione delle cellule che secernono anticorpi (plasmacellule) e nella produzione di anticorpi anti-AQP4.

La deplezione delle cellule B CD27 + può, infatti, influenzare negativamente la produzione di anticorpi anti-AQP4 da parte delle plasmacellule a breve emivita.

Uno studio del 2005 ha dimostrato che il Rituximab è efficace nel prevenire le ricadute nei pazienti affetti da NMO. Da quel momento, l'efficacia del Rituximab è stata riportata in diverse case series e studi retrospettivi. Sulla base di queste evidenze, le linee guida della European Federation of Neurological Societies del 2010 e le raccomandazioni del gruppo di studio sulla NMO del 2014 hanno proposto il Rituximab come trattamento di mantenimento di prima linea per la NMO.

Negli anni successivi, diversi studi hanno confermato l'efficacia del Rituximab nel prevenire le ricadute in pazienti affetti da NMO e hanno esplorato diversi schemi terapeutici. Nonostante ciò, ad oggi, l'identificazione di biomarcatori per stratificare i pazienti e adattare a ciascuno lo schema infusionale e il dosaggio ottimale è ancora un "unmet need".

La necessità di reinfondere il paziente nel tempo per prevenire le ricadute è evidente. Queste sono spesso molto gravi e possono peggiorare notevolmente la disabilità del paziente. Per questo motivo sarebbe una scelta sconsigliata curare il paziente quando le manifestazioni cliniche riaffiorano. **Da qui lo sforzo per identificare biomarcatori che consentirebbero di reinfondere i pazienti prima che i sintomi della malattia si manifestino.**

Numerose evidenze mostrano una maggiore efficacia clinica quando la reinfusione di Rituximab avviene prima del ripopolamento dei linfociti B.

La pratica clinica comune consiste nella somministrazione del farmaco (375 mg / m² / settimana per 4 settimane o 1000 mg infusi una o due volte con un intervallo di 2 settimane tra le dosi) ogni 6 mesi (schema fisso). Data l'estrema variabilità interindividuale del decorso della malattia, con questo approccio si rischia di esporre i pazienti a una terapia non sufficientemente efficace o ad un trattamento eccessivo. Di conseguenza, devono essere identificati biomarcatori affidabili per una migliore stratificazione del trattamento ripetuto con Rituximab per soddisfare le esigenze dei pazienti con NMO.

Dopo il trattamento con Rituximab, il livello di anticorpi anti-AQP4 diminuisce e rimane a livelli bassi per alcuni mesi. Il ritrattamento ritardato causa un aumento dei livelli di anticorpi, che è spesso accompagnato da una ricaduta. Nonostante ciò, non esiste una stretta correlazione tra i livelli di anticorpi e le ricadute che spesso si verificano anche in assenza di un aumento dei livelli di AQP4. Pertanto, non è utile utilizzare il livello di anticorpi AQP4 come biomarcatore per prevedere le ricadute e personalizzare la strategia di reinfusione. Gli studi che si sono concentrati sui linfociti B sono più interessanti per le implicazioni cliniche che hanno avuto. Precedenti studi hanno cercato di monitorare i livelli delle cellule CD19 + al fine di prevedere e prevenire le ricadute. Questi studi hanno utilizzato una soglia diversa per guidare la terapia, tutti arbitrari in quanto non erano basati su un razionale biologico o su evidenze cliniche (0,1% dei linfociti, 1% delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) o 10 cellule / μ L). A prescindere dalla soglia scelta, tutti gli studi hanno evidenziato il verificarsi di un numero considerevole di recidive con livelli di linfociti CD19 + al di sotto della soglia. Pertanto, anche questo approccio si è rivelato inefficace in quanto esponeva i pazienti a un rischio maggiore di ricaduta, con conseguenze drammatiche.

Successivamente, Kim e colleghi hanno esplorato l'utilità del monitoraggio delle cellule B CD27 + (cellule B della memoria) per guidare il ritrattamento. Hanno anche monitorato le cellule B CD19 + per confrontare la cinetica di ricostituzione di queste due popolazioni. I loro studi confermano l'inefficacia nel monitorare le cellule B CD19 + per guidare il ritrattamento, poiché più del 60% delle recidive riportate nella popolazione oggetto dello studio si sono verificate in pazienti con conte di cellule B CD19 + inferiori a 10 cellule / μ L o meno dello 0,5% di PBMC, che sono stati considerati come uno stato di deplezione delle cellule B in studi precedenti. Inoltre, gli autori hanno mostrato che la deplezione delle cellule B CD27 + nel sangue periferico si associa a una drammatica risposta clinica al Rituximab. In uno studio osservazionale retrospettivo con follow-up di 5 anni, su 100 pazienti il 70% raggiungeva una condizione libera da ricadute e il 96% dei pazienti mostrava un miglioramento o una stabilizzazione della disabilità per un periodo mediano di 67 mesi. I risultati clinici ottenuti da Kim e colleghi sono stati superiori a quelli osservati in studi precedenti (ad esempio, ritrattamento con programma fisso o ogni volta che le cellule CD19 + B > 1% delle PBMC). Pertanto, sebbene anche in questo caso le soglie scelte fossero assolutamente arbitrarie (CD27 + <0,05% di PBMC durante i 2 anni iniziali, <0,1% di PBMC successivamente), i risultati degli studi hanno suggerito la rilevanza di questo valore come soglia per guidare lo schema reinfusionale. Tuttavia, nonostante il trattamento con Rituximab, una deplezione insufficiente o un ripopolamento rapido inaspettato delle cellule B della memoria è stato associato al verificarsi di ricadute. Inoltre, hanno rivelato che la ricostituzione delle cellule B CD19 + non è necessariamente proporzionale alle cellule B di memoria CD27 +. La ricostituzione delle cellule B della memoria CD27 + al di sopra del target terapeutico si verificava anche con un livello di cellule B CD19 + inferiore allo 0,1% delle PBMC. Quindi anche se le cellule B CD19 + si trovano in uno stato di deplezione (<1% delle PBMC), la ricostituzione delle cellule B della memoria al di sopra della soglia potrebbe portare a una risposta clinica incompleta.

Questi risultati sono stati confermati da Cohen e colleghi che hanno confrontato l'efficacia di due schemi terapeutici (1000 mg ogni 6 mesi o 1000 mg ogni volta che le cellule CD27 hanno raggiunto > 0,05% delle PBMC) in 40 pazienti, in 1 anno di follow-up. Gli autori hanno dimostrato che monitorare le cellule B di memoria CD19+ CD27+ consente, nella maggior parte dei casi, di ridurre il numero di infusioni di Rituximab somministrate senza perdita di efficacia rispetto allo schema fisso. Inoltre, identificavano un 10% dei pazienti che necessitava di somministrazioni di Rituximab con una frequenza superiore ad una ogni 6 mesi, a causa della ricostituzione precoce delle cellule B CD27+. Questi pazienti sarebbero stati classificati erroneamente come "non responder" con un biomarcatore diverso, come il CD19. Più recentemente, uno studio italo-svizzero su 119 pazienti con NMO ha confrontato l'efficacia dei tre regimi di mantenimento (1000 mg ogni 6 mesi OPPURE 375 mg / m² ogni volta che le cellule CD27 hanno raggiunto > 0,05% delle PBMC per i primi 2 anni e > 0,1% delle PBMC negli anni successivi OPPURE 375 mg / m² ogni volta che CD19 + raggiunge l'1% delle PBMC). Sebbene la significatività non sia stata raggiunta, nessun paziente infuso secondo il livello di CD27 ha presentato recidive durante l'intera durata del follow-up e, da notare, i pazienti sono stati reinfusi a una frequenza inferiore (cioè con intervalli di infusione più lunghi) e con un dosaggio di infusione ridotto.

Nessuno degli studi discussi sopra ha confrontato l'efficacia di questi regimi tra pazienti sieropositivi AQP4-IgG e pazienti sieronegativi AQP4-IgG. Durozard e colleghi lo hanno fatto in una popolazione composta da 16 pazienti con anticorpi MOG e 29 con anticorpi AQP4. All'inizio dello studio (gennaio 2012) lo schema infusionale è stato individualizzato secondo lo schema proposto da Kim e colleghi: reinfusione eseguita solo quando la frequenza delle cellule B di memoria raggiungeva lo 0,05% PBMC. Durante lo studio, 7 recidive si sono verificate dopo 6 mesi (intervallo medio di 7 mesi dopo l'ultima infusione) in 4 pazienti AQP4-Ab positivi nonostante il monitoraggio mensile delle cellule B CD27. Gli autori hanno concluso che

“probabilmente queste ricadute non si sarebbero mai verificate se in questi pazienti fosse stato utilizzato il classico schema di somministrazione a intervalli di 6 mesi non monitorato”. Pertanto, nell’agosto 2016, hanno deciso di modificare il protocollo: da quel momento i pazienti sono stati trattati con un intervallo non superiore a 6 mesi; prima di 6 mesi se le cellule CD27 + raggiungevano la soglia definita ($> 0,05\%$ PBMC) ma mai oltre i 6 mesi, indipendentemente dalle cellule CD27+. La maggior parte dei pazienti positivi per AQP4-Ab sono stati reinfusi prima di 6 mesi secondo il ripopolamento delle cellule CD27+, proteggendoli dalle ricadute e solo 2 recidive si sono verificate nell’intera popolazione di pazienti positivi per AQP4-Ab dopo la modifica dello schema di trattamento.

Al contrario, quasi il 40% dei pazienti positivi alla MOG ha riportato una ricaduta. Questi risultati sono in linea con studi precedenti che hanno mostrato un’efficacia limitata di RTX nel disturbo MOG-Ab +. Le ricadute si sono verificate con un intervallo medio di 2,6 mesi e ciò ha suggerito che le recidive si siano verificate indipendentemente dall’effetto biologico del Rituximab. In effetti, non è stata trovata alcuna differenza nella percentuale di cellule CD27 + dopo l’inizio di Rituximab tra pazienti MOG-Ab-positivi con e senza recidiva. Questi risultati suggeriscono che i meccanismi immunologici che portano a ricadute nell’ NMO anti-MOG è indipendente dalle cellule B. Pertanto, i risultati di Durozard e colleghi argomentano contro l’efficacia dello schema infusionale proposto da Kim. Nonostante il targeting delle cellule CD27 + sia prezioso per identificare i pazienti a rischio di ricaduta precoce (prima dei 6 mesi dopo l’ultima infusione), non è sicuro attendere il ripopolamento delle cellule B di memoria dopo i 6 mesi. Inoltre, i risultati di Durozard hanno rivelato che il targeting delle cellule B della memoria per guidare la terapia è utile solo per i pazienti positivi agli anticorpi anti-AQP4. Al contrario, nei pazienti positivi anti-MOG, le recidive si sono verificate indipendentemente dalla cinetica delle cellule B della memoria.

Per quanto riguarda il dosaggio ottimale, lo studio italo-svizzero citato prima ha confrontato il regime di induzione consistente in due infusioni da 1000 mg a distanza di 2 settimane con il regime di induzione costituito da quattro infusioni da 375 mg / m² ogni settimana per 4 settimane. Considerando il tempo alla prima ricaduta e la frequenza degli attacchi, il regime di induzione consistente in due infusioni da 1000 mg a distanza di 15 giorni ha mostrato una performance migliore rispetto alle quattro infusioni da 375 mg / m² ogni settimana per 4 settimane. Un precedente studio italiano ha rivelato che 1000 mg due volte a distanza di 2 settimane possono essere più efficaci di 375 mg / m² a settimana per 4 settimane per trattare la NMO. Tuttavia, in entrambi gli studi gli schemi infusionali non erano controllati tra i due protocolli di induzione. Precedenti esperienze cinesi hanno suggerito la possibilità di una terapia a basso dosaggio con Rituximab (100 mg di infusione per 3 settimane consecutive quando le cellule B CD19 + superavano l’1%). Tuttavia, non è possibile confrontare i risultati di questi studi con quelli sopra descritti per numerosi aspetti, come le diverse caratteristiche dei pazienti, il diverso intervallo di reinfusione, il diverso biomarcatore e la diversa soglia scelta per guidare lo schema infusionale.

Infine, dovremmo considerare che un crescente numero di evidenze ha fatto luce su possibili fattori responsabili di una variabilità interindividuale nella risposta agli anti-CD20. Alcuni autori hanno riferito che una maggiore superficie corporea (BSA) o un indice di massa corporea (BMI) più elevato sono associati a una ricostituzione più rapida delle cellule B. Inoltre, la citotossicità cellulo-mediata da parte delle cellule Natural Killer, un meccanismo critico di eliminazione delle cellule B, potrebbe essere influenzata dal polimorfismo del recettore 3A del frammento C gamma delle immunoglobuline (FCGR3A o CD16). Una sostituzione valina (V) / fenilalanina (F) alla posizione 158 di FCGR3A è il polimorfismo che influenza l’affinità dei recettori nel legame delle IgG umane, e l’allele 158F ha un’affinità inferiore per le IgG umane (e quindi anche la porzione FC del Rituximab). Kim e colleghi hanno dimostrato che il genotipo FCGR3A potrebbe essere un fattore predittivo per la risposta al Rituximab e che l’influenza di questo

polimorfismo sulla risposta al Rituximab nei pazienti con NMO potrebbe essere superata da strategie di trattamento individualizzato.

In conclusione, sebbene ad oggi lo schema infusionale e il dosaggio ottimale di Rituximab in NMO non sia stato ancora determinato, i risultati presentati suggeriscono che:

– **Il dosaggio iniziale più efficace è di due infusioni da 1000 mg a due settimane di distanza.**

– **Per i pazienti portatori dell'allele FCGR3A 158F (fattore di bassa sensibilità al Rituximab) o a più alto rischio di ripopolamento (BMI più alto o BSA maggiore) un dosaggio più elevato potrebbe essere più efficace.**

– **Le cellule CD27 + B sono il biomarcatore più efficace nel guidare il ritrattamento nei pazienti positivi per AQP4-IgG.**

– **Per i pazienti a più alto rischio di recidive, lo schema infusionale del trattamento dovrebbe essere basato sul monitoraggio del ripopolamento delle cellule CD27 + fino a 6 mesi; successivamente dovrebbero essere reinfusi indipendentemente dal livello di CD27 +.**

Attualmente mancano ancora dati su come guidare il trattamento nei pazienti negativi per AQP4-IgG (cioè MOG-IgG positivi o doppi negativi). Inoltre, è necessario uno sforzo maggiore per identificare quei fattori in grado di influenzare l'efficacia della terapia anti-CD20 al fine di adattare il dosaggio e lo schema infusionale raggiungendo il rapporto rischio / beneficio più favorevole.

Bibliografia

- Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):614-625. doi: [10.1056/NEJMoa1900866](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900866). Epub 2019 May 3. PMID: [31050279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050279/).
- Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbara D, Katz E; N-MOmentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31817-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31817-3). Epub 2019 Sep 5. PMID: [31495497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31495497/).
- Li X, Tian DC, Fan M, Xiu Y, Wang X, Li T, Jia D, Xu W, Song T, Shi FD, Zhang X. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Sep;44:102325. doi: [10.1016/j.msard.2020.102325](https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102325). Epub 2020 Jun 26. PMID: [32653803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653803/).
- Rigal J, Pugnet G, Ciron J, Lépine Z, Biotti D. Off-label use of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases: A case-series. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Nov;46:102483. doi: [10.1016/j.msard.2020.102483](https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102483). Epub 2020 Sep 3. PMID: [32942119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32942119/).
- Brod SA. Review of approved NMO therapies based on mechanism of action, efficacy and long-term effects. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Nov;46:102538. doi: [10.1016/j.msard.2020.102538](https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102538). Epub 2020 Oct 7. PMID: [33059216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059216/); PMCID: [PMC7539063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7539063/).
- Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019 Nov 28;381(22):2114-2124. doi: [10.1056/NEJMoa1901747](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901747). PMID: [31774956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774956/).
- Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, Joung A, Jo HJ, Hwang SH, Yun S, Joo J, Kim HJ. Treatment Outcomes With Rituximab in 100 Patients With Neuromyelitis Optica: Influence of FCGR3A Polymorphisms on the Therapeutic Response to Rituximab. *JAMA Neurol.* 2015 Sep;72(9):989-95.
- Cohen M, Romero G, Bas J, Tiechioni M, Rosenthal M, Lacroix R, Brunet C, Rico A, Pelletier J, Audoin B, Lebrun C. Monitoring CD27+ memory B-cells in neuromyelitis optica spectrum disorders patients treated with rituximab: Results from a bicentric study. *J Neurol Sci.* 2017 Feb 15;373:335-338.
- Novi G, Bovis F, Capobianco M, Frau J, Mataluni G, Curti E, Zuliani L, Cavalla P, Brambilla L, Annovazzi P, Repice AM, Lanzillo R, Esposito S, Benedetti L, Maletta I, Sica F, Buttari F, Malucchi S, Fenu G, Landi D, Bosa C, Realmuto S, Malentacchi M, Granella F, Signori A, Bonavita S, Uccelli A, Sormani MP; iMUST group. Efficacy of different rituximab therapeutic strategies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov;36:101430.
- Annovazzi P, Capobianco M, Moiola L, Patti F, Frau J, Uccelli A, Centonze D, Perini P, Tortorella C, Prosperini L, Lus G, Fuiani A, Falcini M, Martinelli V, Comi G, Ghezzi A. Rituximab in the treatment of Neuromyelitis optica: a multicentre Italian observational study. *J Neurol.* 2016 Sep;263(9):1727-35.

Il trattamento Riabilitativo

Introduzione

Per riabilitazione si intende un complesso di misure mediche, fisioterapiche e psicologiche che mirano a massimizzare l'indipendenza funzionale di un individuo attraverso la stabilizzazione della funzione, la riduzione della disabilità e la prevenzione di complicanze secondarie. In altre parole è un processo di cambiamento attivo attraverso il quale una persona disabile acquisisce e usa le conoscenze e le abilità necessarie per rendere ottimali le proprie funzioni fisiche, psicologiche e sociali (Thompson, 1998). Alla base della riabilitazione vi è pertanto un processo educativo che incoraggia l'autonomia del paziente.

La riabilitazione non è da considerare un mero sinonimo di fisioterapia o rieducazione neuromotoria ma un percorso di riattivazione a 360 gradi che all'interno di un progetto comune, ha come fine ultimo quello di migliorare la qualità di vita della persona. Sono da considerare parte della riabilitazione gli interventi di dimostrata efficacia dal punto di vista scientifico e non le attività di benessere che, seppur migliorino la qualità della vita, non sono in grado di ridurre la disabilità. Alla riabilitazione di tipo sanitario vi è integrata quella sociale che ha come finalità quella di garantire alla persona la massima partecipazione alla vita di comunità.

La riabilitazione è condizionata dai livelli e dalla complessità della disabilità ed è necessario che non solo si faccia carico dell'insieme delle disfunzioni sviluppate dal paziente ma che si adatti alle varie fasi della malattia, in un'ottica continuativa di presa in carico personalizzata del paziente. Deve inoltre perseguire un approccio multidisciplinare che coinvolga diversi professionisti, in modo tale da contrastare al meglio le varietà di sintomi e problematiche che si presentino nel corso della malattia. Gli interventi riabilitativi nella sclerosi multipla consistono in fisioterapia, terapia occupazionale, logopedia, riabilitazione dei disturbi urinari, intestinali, sessuali, vascolari e polmonari, gestione di eventuali deficit cognitivi, reinserimento sociale e supporto psicologico. Gli obiettivi auspicabili e perseguibili sono:

- **il contenimento ed il recupero della limitazione motoria, cognitiva, emotiva e comportamentale**
- **la gestione dei sintomi che interferiscono con l'autonomia della persona, anche intervenendo sulle eventuali complicanze e sul danno secondario e terziario**
- **il trattamento delle comorbidità (quelle che interferiscono con le terapie e il funzionamento della persona)**
- **la promozione dell'informazione e della formazione delle persone con SM e dei familiari o "caregivers", anche attraverso modalità innovative come la medicina narrativa**
- **la presa in carico a lungo termine del paziente ed il suo reinserimento sociale**

I vari sintomi della SM associandosi tra di loro possono determinare una serie di quadri clinico funzionali che richiedono progetti riabilitativi personalizzati e circostanziati nel tempo. E' necessario, quindi, che l'equipe incaricata elabori specifici interventi individualizzati e definisca obiettivi suscettibili di rimodulazione continua. È importante sottolineare come la SM sia spesso caratterizzata da un decorso clinico oscillante con fasi di riacutizzazione alternate a fasi di remissione. A seconda della fase di evoluzione della malattia si rilevano inoltre caratteristiche cliniche differenti. La fase infiammatoria acuta, responsabile del "flare" si associa, infatti, ad un processo di demielinizzazione riparabile ma, a lungo andare, la degenerazione assonale, la perdita neuronale e la sostituzione gliale provocano lo sviluppo di lesioni irreparabili, cui si associano importanti deficit funzionali. Nelle fasi avanzate della malattia, oltre ad un interessamento di nervi cranici, midollo spinale, tronco encefalico e cervelletto, può svilupparsi inoltre una progressiva atrofia cerebrale, indipendente da quella fisiologica età correlata. L'attività di riabilitazione cognitiva si è dimostrata efficace nel contrastare gli effetti dell'atrofia cerebrale, migliorando le performances cognitive e comportamentali dei pazienti con SM ed espletando un ruolo protettivo sulla riserva neuronale. Proprio in questo consiste l'obiettivo biologico della riabilitazione applicata alla SM: la protezione della riserva neuronale (costituita dal volume encefalico e dalla riserva cognitiva) e la massimalizzazione delle capacità di compensazione dei danni subiti dalla patologia.

Questo approccio è in armonia con i principi del “brain health” promossi dalle World Federation of Neurology e dalla World Brain Alliance, e rappresenta una delle linee di ricerca strategiche prioritarie della Comunità Europea sull’Healthy Living.

La presa in carico del paziente nella sua totalità trova la sua massima espressione nel **Progetto Riabilitativo Individualizzato (PRI)**, nel quale ogni membro dell’equipe riabilitativa svolge un ruolo ben definito. Il PRI che rivolge chiaramente anche un’enorme attenzione al caregiver, deve essere rivalutato e riverificato lungo il decorso della malattia e modulato a seconda delle specifiche esigenze del paziente. Alla realizzazione del PRI e al suo monitoraggio partecipano l’equipe riabilitativa e il centro sclerosi multipla. Ogni membro del personale è chiamato a dare il proprio contributo in termini di competenze specifiche e conoscenza del paziente. È possibile, inoltre, che l’attività venga svolta in modalità interaziendale, data la molteplicità delle figure professionali coinvolte tra azienda ospedaliera e azienda sanitaria territoriale. Il PRI è in definitiva lo strumento attraverso il quale “il medico specialista in riabilitazione (responsabile clinico del paziente)” definisce insieme al team di supporto “le aree di intervento specifico, gli obiettivi, i professionisti coinvolti, i setting, le metodologie e le metodiche riabilitative, i tempi di realizzazione e la verifica degli interventi che costituiscono i Programmi Riabilitativi”.

Il 74% degli anni di vita persi per disabilità (YLDs) nel mondo è attribuibile a malattie e condizioni che possono trarre beneficio dalla medicina riabilitativa, secondo il “Global Burden of Disease Study” relativo al 2015. Questo solo dato è sufficiente a giustificare l’importanza cruciale dei servizi riabilitativi nel dare risposta adeguata al bisogno di salute in tutto il mondo. L’Organizzazione Mondiale della Sanità sta sostenendo con determinazione questo tema, ed ha recentemente proposto una visione della riabilitazione che può cambiare profondamente il modo con cui essa si colloca nei sistemi sanitari. La Riabilitazione non è più vista “solo” come risposta ai bisogni delle persone con disabilità, che pure resta uno dei pilastri essenziali della sua azione, ma anche come efficace strumento di intervento strategico in tutte le condizioni di salute con compromissione, anche temporanea, del “funzionamento”.

Questo ampliamento dell’ambito di intervento della riabilitazione apre la prospettiva di una sua piena e definitiva collocazione nel contesto dei servizi sanitari, riconoscendone un ruolo di elemento fondante dei sistemi di salute, non solo come componente del sistema di welfare indirizzato alle fasce di popolazione che presentano disabilità. L’OMS adotta una prospettiva esattamente contraria: **non c’è buona salute pubblica senza una buona riabilitazione**, anche quando gli altri elementi del sistema dovessero funzionare in modo ottimale. Il documento sottolinea inoltre che i benefici della riabilitazione superano i confini del settore sanitario, e che essa contribuisce a recuperare risorse, riducendo i costi dell’assistenza e favorendo l’accesso all’istruzione e al lavoro retribuito.

La presa in carico del paziente

Alla presa in carico del paziente partecipano quattro unità

- Il medico di medicina generale
- Il centro SM
- Il distretto sociosanitario
- L’equipe riabilitativa composta dalle seguenti figure professionali: il neurologo, il medico fisiatra (specialista in medicina fisica e riabilitazione) con competenze specifiche in neuro riabilitazione, altri specialisti (es. foniatra), il fisioterapista, il logopedista, il terapeuta occupazionale, lo psicologo, l’infermiere professionale, l’operatore socio-sanitario e l’assistente sociale.

È importante che questa equipe si interfacci mutualmente con i relativi centri SM in modo coordinato e sinergico. È altresì importante che venga sempre garantita la continuità di cura attraverso il perseguimento dei seguenti obiettivi:

- **Centralità della persona:** coinvolgimento attivo della persona nei percorsi e nelle scelte che riguardano la propria vita, nel pieno rispetto della propria autodeterminazione, promuovendo momenti di confronto e scambio di informazioni;
- **Integrazione:** coordinamento tra professionisti e strutture presenti a vari livelli, tra interventi di natura sanitaria e sociale, volto a far fronte a bisogni di salute molteplici e complessi, attraverso progetti assistenziali personalizzati;
- **Uniformità degli interventi:** utilizzo di procedure, strumenti e linguaggi condivisi ed omogenei ricomposti in un modello in grado di accrescere il valore unitario della singola azione assicurando coerenza tra le diverse fasi e passaggi;
- **Unitarietà della valutazione:** allo scopo di garantire punti definiti ed unici di riferimento territoriale, capaci di far fronte alla molteplicità di interventi/prestazioni, di volta in volta necessari; • Capacità di gestione della patologia nel suo intero decorso evolutivo: gestione di tutti gli aspetti clinici e sociali di una malattia cronica come la SM e del suo impatto sulla qualità di vita delle persone, attraverso la costituzione di percorsi fortemente personalizzati ed in grado di evolvere di pari passo con il modificarsi dei bisogni e delle aspettative dei soggetti;
- **Appropriatezza, efficacia ed efficienza:** attenzione alla corretta allocazione di responsabilità e risorse in una logica guidata dalla ricerca di competenza e secondo i principi della sostenibilità e dell'appropriatezza. Ricerca dell'efficacia degli interventi attraverso la messa a punto di un'efficiente proposta assistenziale;
- **Interdisciplinarietà:** intesa come vera e propria azione comune di più competenze che condividono responsabilità ed obiettivi di cura e non come semplice sommatoria di professionalità diverse;

È importante sottolineare, quindi, come il successo terapeutico del team dedicato alla riabilitazione e del PRI dipendano fortemente non solo dalla multidimensionalità dell'approccio al paziente ma anche da una solida collaborazione fra le varie aree interessate (Medica, Riabilitativa e Sociale). Un'efficace integrazione dei vari distretti, sociale e sanitario in primis, un costante interscambio tra team riabilitativo e servizi sociali e una cooperazione efficace tra le varie figure professionali, potrà garantire la corretta gestione del percorso riabilitativo, la presa in carico della disabilità, e il trattamento di comorbidità e complicanze, nonché un adeguato avvio di eventuali percorsi di cure palliative.

Altri due elementi fondamentali per garantire un reale successo del percorso riabilitativo sono il "timing" degli interventi e la loro continuità. La Sclerosi Multipla ha spesso un decorso discontinuo nel tempo e il buon esito delle cure dipende dalla corretta successione dei diversi interventi terapeutici e la costanza.

La riabilitazione si svolge in diverse fasi e ad ognuna di esse deve corrispondere un adeguato contesto o setting di intervento:

- **unità per acuti al momento della prima diagnosi o di una poussée**
- **degenza riabilitativa**
- **centro ambulatoriale**
- **domicilio**

La specifica attività di ciascun contesto è fondamentale per accedere alle altre.

È, quindi, ancora una volta utile sottolineare l'importanza della "continuità di cura", che implica la realizzazione del PRI anche quando la persona con SM viene presa in carico da diversi professionisti in diverse strutture sanitarie.

Setting di intervento e tipologia dei programmi riabilitativi per garantire la continuità delle cure.

Un modello organizzativo riabilitativo che garantisce la continuità delle cure deve essere caratterizzato da un'integrazione delle diverse tipologie di setting: ospedaliero, territoriale, sanitario e sociale. La presa in carico del paziente con SM può essere effettuata, in base alla fase della malattia secondo le seguenti modalità:

1. riabilitazione intensiva

2. **riabilitazione intensiva ad alta specializzazione** (molto raramente utilizzata nella Sclerosi Multipla)
3. **riabilitazione estensiva**, che prevede i regimi di:
 - a. **assistenza ospedaliera in ricovero ordinario o diurno (day-hospital)**
 - b. **day-service;**
 - c. **assistenza extraospedaliera a carattere residenziale, a ciclo continuativo, semiresidenziale o diurno;**
 - d. **assistenza ambulatoriale;**
 - e. **assistenza domiciliare;**
 - f. **setting domiciliare in teleriabilitazione**

Questa diversificazione è essenziale affinché tutti i pazienti effettuino regolarmente una valutazione riabilitativa e siano inseriti in un follow-up per verificare la necessità di un appropriato intervento riabilitativo allo scopo di ottimizzare la capacità di mantenere una vita indipendente e partecipata nel contesto sociale di appartenenza (Amatya et al., 2019). Il tipo ed il setting riabilitativo dovrebbero essere individuati in relazione alle specifiche necessità del paziente ma è utile sottolineare come tutti i setting possano essere efficaci, purché adeguati al livello di disabilità ed agli obiettivi del PRI.

La teleriabilitazione è un tipo di trattamento che consentirebbe di fornire servizi di riabilitazione a distanza con il supporto delle nuove tecnologie di digital technology. La pandemia COVID -19 ha accelerato l'impiego di queste tecnologie e la medicina digitale è stata man mano integrata nei setting di intervento e nei programmi riabilitativi realizzando un quadro di PRI ibrido: standard/digitale.

Quanto descritto di seguito rappresenta il modello ideale di riabilitazione. Attualmente, la **UO di Medicina Fisica e Riabilitativa del GOM di RC**, diretta dal **dott. Pasquale Furfari**, offre la possibilità di **presa in carico riabilitativa ambulatoriale per 10 pazienti/mese affetti da SM afferenti al nostro Centro** (ciclo da 10 sedute). Obiettivo è quello di ampliare la capacità ricettiva della UO, in maniera significativa, già a partire dal 2023. La UOC valuterà, inoltre, i pazienti deambulanti afferenti alla UOC di Neurologia attraverso una Visita Fisiatrica, la somministrazione di un **esame di Gait Analysis** e la somministrazione di **test funzionali** quali l'Health Test, attraverso sistemi evoluti di analisi del movimento e del cammino in dotazione quali il Walker View e il D-Wall. Tale valutazione consentirà di stratificare la popolazione in oggetto in relazione alle abilità motorie e deambulatorie e adeguarne il percorso riabilitativo.

Il percorso riabilitativo in caso di persona con SM neo diagnosticata o con disabilità lieve

La persona con SM neo diagnosticata viene valutata dal medico specialista in fisiatria insieme al team riabilitativo che, in relazione ai bisogni e alla valutazione funzionale, attiva eventualmente il percorso successivo con PRI e/o fornisce counseling per attività fisica, sportiva e/o certificazioni per riconoscimenti sociosanitari e/o interventi specialistici. In tutti i casi il fisiatra con competenze specifiche in neuro riabilitazione dovrà prevedere follow-up successivi che permetteranno, in caso di progressione della malattia di attivare lo step successivo. Il paziente a cui è stata da poco diagnosticata la malattia presenterà molto probabilmente una disabilità minima, in seguito ad una ricaduta, o assente, dopo un recupero completo. I disturbi che in questa fase costituiscono un focus per l'equipe riabilitativa sono relativi alla fatica, ai disturbi urinari, lievi disturbi sensitivo-motori e di equilibrio. Il team preposto ha il compito di valutare, mediante anche l'uso di esami strumentali, l'aspetto sensitivo motorio, psicologico, cognitivo, ambientale e lavorativo e l'impatto che tutti questi aspetti hanno nell'autonomia funzionale della persona.

I programmi riabilitativi più frequenti prevedono la gestione della fatica e dei disturbi urinari, fecali, sessuali, programmi di riabilitazione motoria per i disturbi sensitivo motori e di equilibrio, interventi per i disturbi dell'apparato osteomioarticolare con utilizzo eventuale di terapie fisiche, programmi di attività motoria a scopo preventivo, programmi mirati all'inserimento o mantenimento dell'attività lavorativa. È inoltre contemplato il supporto psicologico e programmi di gestione dello stress. In questa fase, il supporto

psicologico è spesso richiesto e necessario ai fini di una prima elaborazione della malattia e un migliore adattamento alla stessa. La necessità di un intervento psicologico andrebbe valutata caso per caso e la sua attivazione organizzata in modo da garantirne tempestività e continuità, così che anche lo psicologo accompagni la persona lungo le diverse fasi di evoluzione della malattia. Nel caso in cui il paziente fosse seguito da uno psicologo esterno, l'equipe riabilitativa dovrà frequentemente aggiornarsi con lui in modo da programmare azioni e strategie di relazione/intervento congruenti ed in armonia con i vari bisogni del paziente. Vista l'importante presa in carico neurologica che questa fase comporta (momento diagnostico monitoraggio, fase della DMT), il neurologo è uno degli interlocutori preferenziali dell'equipe riabilitativa. Inoltre, nell'ottica della presa in carico condivisa, è indispensabile che ci siano flussi informativi costanti e tempestivi che permettano una vera condivisione terapeutica soprattutto farmacologica (terapie sintomatiche). Infine, in caso di disabilità residua dopo ricaduta o di altre patologie concomitanti che possono interferire con il quadro disfunzionale, può essere necessario, all'interno del PRI, prescrivere degli ausili.

Percorso riabilitativo in caso di persona con SM con disabilità lieve-moderata

Con la progressione della malattia le esigenze della persona con SM aumentano, con conseguenti integrazioni e nuovi interventi al percorso appena descritto, in modo tale da rispondere in maniera adeguata ai bisogni emergenti. È richiesta quindi una maggiore interazione tra l'equipe riabilitativa e i servizi sanitari specialistici, non prettamente pertinenti alla riabilitazione, come l'ambulatorio urologico, colon proctologico, etc. In questa fase è inoltre spesso indispensabile il raffronto con l'ufficio di collocamento e il datore di lavoro per valutare le esigenze legate all'inserimento o al mantenimento del posto di lavoro.

I medici specialisti (consulenze sanitarie esterne) che più frequentemente interagiscono con il team riabilitativo sono: urologo, ginecologo, colon-proctologo, andrologo, ortopedico, angiologo, oculista.

Il setting più idoneo è quello ambulatoriale ad eccezione dei programmi di trasferimento delle abilità apprese o di interventi ambientali dove il setting è domiciliare o extramurale (luogo di lavoro, scuola, etc.).

Il paziente con disabilità lieve-moderata necessita più frequentemente dei seguenti interventi riabilitativi:

- **ausili e tutori:** parte integrante del PRI è la valutazione e la prescrizione di ausili per la deambulazione, tutori per favorire la deambulazione, tutori statici per gli arti per ridurre l'ipertono o di funzionamento, ausili minori per ADL, ausili per la postura e mobilità, ausili per il lavoro, ausili per la continenza/ritenzione urinaria e fecale. La prescrizione di un ausilio o tutore richiede un iter specifico che va dalla valutazione, alla prova, all'eventuale personalizzazione fino al training al loro uso. La contestualizzazione degli ausili o tutori nel PRI è condizione indispensabile per garantire l'efficacia e l'efficienza della prescrizione.
- **Programmi riabilitativi:** potrebbero essere necessari programmi di riabilitazione per disturbi sensitivo motori, programmi mirati ai disturbi dell'equilibrio comprendenti programmi specifici per la gestione della caduta, programmi per disturbi osteomioarticolari che comprendono anche l'utilizzo di terapie fisiche, programmi per il trattamento dei disturbi urinari, fecali e sessuali, programmi per la gestione della fatica e per migliorare la resistenza allo sforzo, programmi per la gestione e prevenzione dei disturbi vascolari e respiratori, programmi per il trattamento dei disturbi cognitivi, programmi per la gestione dei disturbi della deglutizione e della comunicazione, gestione del dolore, programmi di terapia occupazionale e adattamenti ambientali in ambiente domestico e lavorativo, programmi di riabilitazione lavorativa ed infine programmi di supporto psicologico e gestione dello stress, programmi preventivi delle complicanze secondarie, programmi di counseling e nursing riabilitativo
- **Interventi specialistici in ambito riabilitativo** (fisiatra con competenze specifiche in neuroriabilitazione, foniatra): possono comprendere la valutazione strumentale dell'apparato osteomioarticolare (isocinetica, ecografia, etc.) la valutazione strumentale dell'equilibrio e della postura (stabilometria, posturgrafia, equitest etc.), la valutazione strumentale della deglutizione, valutazione strumentale capacità aerobica, valutazione strumentale funzionale della vescica

neurologica e pavimento pelvico, trattamenti infiltrativi con farmaci antispastici, bendaggi funzionali e casting, terapie infiltrative peri ed intra-articolari, agopuntura; trattamenti manipolativi. Infine è spesso necessario redigere delle certificazioni volte all'ottenimento o aggravamento dei riconoscimenti socio-sanitari che richiedono spesso valutazioni ad-hoc.

In questa fase le terapie farmacologiche sintomatiche vengono spesso gestite sia in ambito riabilitativo che neurologico. I trattamenti sintomatici che impattano maggiormente sulla riabilitazione sono quelli per la spasticità, il dolore, la fatica, i disturbi urinari e sessuali. È indispensabile che il fisiatra con competenze specifiche in neuroriabilitazione condivida tempestivamente con il neurologo e il MMG i piani terapeutici previsti nel PRI così come eventuali altre terapie farmacologiche per la prevenzione e la gestione delle complicanze secondarie (osteoporosi, complicanze vascolari, etc.). I piani terapeutici condivisi ottimizzano i risultati riabilitativi e permettono di evitare interferenze farmacologiche, minimizzare effetti indesiderati e incrementare l'aderenza terapeutica da parte del paziente.

Percorso riabilitativo in caso di persona con SM con disabilità moderata grave

Per la persona con disabilità moderata grave aumenta ulteriormente l'esigenza di presa in carico riabilitativa e richiede al team di puntare al mantenimento delle abilità residue e sui programmi di supporto al caregiver. Il percorso richiede una maggiore complessità nella presa in carico da parte dell'equipe riabilitativa che si deve interfacciare con un numero maggiore di figure professionali. Più frequentemente l'equipe si deve interfacciare con l'amministratore di sostegno o il tutore e condividere direttamente i percorsi con l'ADI nei momenti di presa in carico congiunti. La gestione delle complicanze secondarie che si possono verificare in questa fase (complicanze vascolari e respiratorie, stipsi ostinata, complicanze a carico dell'apparato urinario o osteomioarticolare, etc.), la partecipazione ai programmi di prevenzione primaria e secondaria di cui l'accesso per persone con disabilità richiede spesso adattamenti di vario tipo (logistica, tempistica, di percorso, tipologia di operatori) nonché la gestione di molti aspetti internistici, con impatto sulla riabilitazione, rendono necessaria una condivisione di presa in carico con il medico di medicina generale che diventa un interlocutore indispensabile nella presa in carico riabilitativa. Infine è una fase in cui può nascere il bisogno di ricorrere al fondo per la non autosufficienza per cui si rendono necessarie le valutazioni e conseguenti certificazioni mediche mirate a tale scopo.

La rete di specialisti (anche con consulenze sanitarie esterne) che più frequentemente interagiscono con l'equipe riabilitativa comprende: urologo, ginecologo, colon-proctologo, andrologo, ortopedico, angiologo o chirurgo vascolare, pneumologo, neurochirurgo.

Il setting più idoneo è l'ambulatoriale o il domiciliare nei pazienti dove il PRI ha come obiettivo il trasferimento delle abilità apprese nel proprio ambiente di vita o dove il PRI preveda interventi di adattamento ambientale o di adattamento della persona all'ambiente domiciliare. Nel caso di PRI che prevedono interventi sul lavoro, scuola o altro ambiente di vita della persona, il setting è extramurale. Nei casi in cui, in seguito a una ricaduta o evento di comorbidità acuto che richieda un programma riabilitativo intensivo non compatibile con il setting ambulatoriale o domiciliare (per impossibilità o inopportunità al trasporto del paziente oppure per complessità clinica che richieda sorveglianza medica e/o infermieristica 24h), il setting è il ricovero.

Il paziente con disabilità moderata grave necessita più frequentemente dei seguenti interventi riabilitativi:

- **Ausili e tutori:** all'aumentare della disabilità sarà necessaria la prescrizione di nuovi ausili e tutori per la mobilità, ADL, comunicazione, continenza e ritenzione urinaria e fecale, postura, prevenzione decubito, etc. Ad esempio spesso diventa necessaria la prescrizione di carrozzine manuali o eventualmente elettriche o di sollevatori per cui è necessario effettuare la valutazione delle condizioni ambientali presso il domicilio o ambiente di lavoro del paziente per identificare l'ausilio più idoneo (valutazione che viene fatta con il coinvolgimento del terapeuta occupazionale). Possono anche essere necessari interventi strutturali di adeguamento degli ambienti che devono essere valutati dall'equipe riabilitativa (adattamenti per l'ambiente in cucina o in bagno ad esempio).

- **Programmi riabilitativi:** sarà spesso necessario prevenire e trattare le varie complicanze secondarie (retrazioni muscolo tendinee, sovraccarichi articolari e deformità, complicanze respiratorie, complicanze vascolari, complicanze a carico dell'apparato urinario e gastro enterico, etc.); effettuare programmi dedicati alla gestione del dolore sia neuropatico che di natura nocicettiva in particolare a carico dell'apparato osteo-mio-articolare; programmi dedicati al mantenimento della verticalizzazione; programmi mirati alle autonomie nelle ADL e al miglioramento delle capacità residue agli arti superiori; programmi mirati alla mobilità che comprendono il training all'uso degli ausili specifici come deambulatori e carrozzine; programmi di gestione nutrizionale sia per prevenire il sovrappeso che per garantire un idoneo apporto nutrizionale. In alcuni casi il PRI può prevedere interventi di chirurgia funzionale che si integrano con dei programmi riabilitativi specifici post-chirurgici. Un altro aspetto spesso indispensabile da inserire nel PRI in questa fase è il caregiver. Il caregiver può essere supportato con programmi educazionali informativi e di addestramento alla gestione della persona con SM, ad esempio mirati alla corretta esecuzione dei passaggi posturali, al supporto alle autonomie nella ADL, alla prevenzione e gestione di complicanze secondarie. Possono inoltre essere previsti programmi di addestramento al cateterismo intermittente o alla gestione dei disturbi fecali, e programmi di supporto psicologico e gestione dello stress dovuti al carico assistenziale.
- **Interventi specialistici:** in ambito riabilitativo possono essere necessari interventi di valutazione strumentale e clinica del paziente per eventuale utilizzo di **pompa al baclofen** e relativa gestione della titolazione e dosaggio del farmaco, interventi per il trattamento dell'osteoporosi e prevenzione fratture da fragilità, esecuzione di bendaggi funzionali e serial casting.

Percorso riabilitativo in caso di persona con SM con disabilità molto grave

Il quadro clinico della persona gravissima sposta il peso dell'equipe riabilitativa soprattutto sul versante della prevenzione e gestione delle complicanze secondarie e sul mantenimento delle abilità residue e sui programmi di supporto al caregiver. L'equipe si interfaccia anche con le cure palliative. Le persone con disabilità gravissima possono dover utilizzare ventilazione assistita o alimentazione tramite PEG, avere una immobilità completa, presentare varie complicanze secondarie che interagiscono tra di loro portando a quadri di elevata complessità funzionale ed infermieristica e conseguentemente assistenziale: è spesso frequente la presenza di: gravi disturbi della comunicazione fino all'anartria, gravi disturbi cognitivi e compromissione della vigilanza, grave tremore, gravi quadri di spasticità con vizi di postura, fratture da fragilità, piaghe da decubito, dolore complicanze trombotiche.. Questi pazienti sono difficilmente trasportabili per cui l'attività assistenziale si svolge prevalentemente a domicilio o in strutture residenziali dove la persona può ancora essere istituzionalizzata. Il Medico di Medicina Generale è quindi l'interlocutore principale nella gestione riabilitativa di questi pazienti. Spesso è necessario integrare i percorsi con l'ADI nei periodi di presa in carico contemporanea. L'equipe riabilitativa ha un ruolo indispensabile nel counselling e addestramento degli operatori dei servizi domiciliari assistenziali sulle modalità di gestione e tecniche assistenziali a questi pazienti. I programmi di prevenzione delle complicanze secondarie prevedono molti esami diagnostici di monitoraggio a domicilio alcuni di competenza riabilitativa (monitoraggio residuo post-minzionale, fibroscopia per valutazione della deglutizione, ecografia dell'apparato scheletrico, etc.) ma molte di competenza di altre figure professionali. L'esecuzione di esami diagnostici a domicilio è spesso la soluzione più economica ed efficace per pazienti gravissimi. L'equipe riabilitativa può dare supporto negli interventi diagnostici fornendo consulenze e strategie per favorire l'esecuzione dell'esame soprattutto nei pazienti con posture obbligate.

La rete di specialisti (anche con consulenze sanitarie esterne) che più frequentemente interagiscono con l'equipe riabilitativa comprende: urologo, ginecologo, colon proctologo/gastroenterologo, andrologo, ortopedico, pneumologo, chirurgo vascolare, ecografista/radiologo, medico nutrizionista, neurochirurgo, anestesista.

Il setting più idoneo è il domiciliare. Anche in questi casi, qualora una ricaduta o un evento di comorbilità acuto richiedesse un programma riabilitativo intensivo non compatibile con il setting domiciliare (per complessità clinica che richieda sorveglianza medica e/o infermieristica 24h) il setting è il ricovero.

Il PRI può prevedere nella maggior parte dei casi i seguenti interventi riabilitativi

- **Ausili e tutori:** in questa fase spesso sono necessari ausili per mantenere la verticalizzazione, seggioloni polifunzionali, carrozzine manuali o elettriche, ausili per la postura e letti ortopedici, ausili per la mobilità come ad esempio i sollevatori o u montasale, ausili per l'incontinenza e ritenzione, ausili antidecubito, ausili per la comunicazione, tutori/ortesi di posizionamento, tutori per l'arto superiore per favorire l'attività funzionali, ausili per ADL. La disabilità può essere così grave da richiedere ausili per la respirazione, aspirazione, assistenza della tosse, dispositivi per la nutrizione. Spesso sarà necessario prescrivere ausili che prevengano la formazione di piaghe da decubito come letti e materassi idonei. Molti di questi ausili sono volti a favorire l'assistenza quindi il training al loro uso è volto ai caregivers.
- **Programmi riabilitativi:** il piano riabilitativo sarà incentrato sulla prevenzione e trattamento delle ratrazioni e vizi posturali, sul mantenimento delle abilità residue sia motorie che comunicative o cognitive, mantenimento o miglioramento di autonomie in ADL, la gestione della spasticità, il mantenimento della verticalizzazione e postura seduta, la prevenzione e gestione del dolore neuropatico e osteo-mio-articolare, prevenzione piaghe da decubito, rieducazione respirazione e della tosse e programmi di prevenzione infezioni delle vie respiratorie, rieducazione per mantenimento della deglutizione funzionale e prevenzione ab ingestis, trattamento disturbi vascolari e programmi prevenzione per trombosi venose profonde o altre complicanze vascolari, miglioramento/mantenimento della funzionalità del torchio addominale indispensabile per la tosse ed evacuazione, programmi di supporto psicologico per pazienti e familiari. I programmi di supporto ai caregivers sono quelli già descritti ma sicuramente avranno, in questa fase di malattia, un peso maggiore all'interno del PRI dovuto alla complessità del quadro dei pazienti che di conseguenza comporta anche una maggiore complessità e carico dei programmi assistenziali.
- **Interventi specialistici:** in ambito riabilitativo (fisiatra con competenze specifiche in neuroriabilitazione, foniatra) potrà essere necessaria la valutazione strumentale e clinica del paziente per eventuale utilizzo di pompa al baclofen e relativa gestione della titolazione e dosaggio del farmaco, applicazioni temporanee di un SNG o monitoraggio della PEG, cateterismo estemporaneo per gestione ritenzioni urinarie acute, monitoraggio pazienti con cateteri a dimora, trattamento del dolore anche con pompe impiantabili e terapie infiltrative, il trattamento dell'osteoporosi e prevenzione fratture, agopuntura per gestione sintomi, confezione di bendaggi funzionali e serial casting.

Raccomandazioni per la prescrizione degli ausili

La valutazione e la prescrizione di ausili, nonché gli adattamenti ambientali, sono parte integrante del PRI. Gli ausili, dalle ortesi alle carrozzine ad auto-spinta e/o elettriche, possono essere prescritti in contesti intensivi o territoriali estensivi. La specificità propria del team riabilitativo risulta necessaria anche per l'individuazione di ausili tecnologici finalizzati alla comunicazione, per la valutazione degli adattamenti ambientali a domicilio e in tutti i contesti in cui è opportuno il suo coinvolgimento da parte di altri livelli riabilitativi. Considerando che la sclerosi multipla può comportare modifiche repentine del quadro clinico e della progressività e che la normativa attuale risale ormai al 1999 (DM 332/99) si richiama all'importanza di rispettare, per la prescrizione di ausili, in modo omogeneo la normativa di riferimento per garantire per questi pazienti il rispetto della tempistica prevista per l'erogazione degli ausili, l'applicazione alla riconducibilità, la possibilità di prescrizione di ausili extra nomenclatore tariffario (utilizzo dell'art. 1 comma 6 del DM 332/99)

La Telemedicina

La pandemia Covid-19 ha reso indispensabile ripensare l'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale, attraverso l'attivazione degli strumenti di sanità digitale, che riducano al minimo indispensabile lo spostamento dei pazienti e il conseguente accesso alle aziende ospedaliere. In tale ottica, presso la nostra U.O. e, in particolare, per i pazienti affetti da SM è attivo un servizio di telemedicina che consente di:

- **effettuare visite a distanza**
- **fornire ai pazienti strumenti (scale) di autovalutazione (per es. della fatica, del dolore, della depressione e ansia, della qualità di vita)**
- **effettuare l'up-load di esami ematochimici e indagini strumentali (ivi comprese immagini di RM)**
- **ricevere prescrizioni e impegnative**

Ai pazienti afferenti al Centro che ne richiedessero l'utilizzo, verranno fornite le credenziali per accedere, il consenso informato da sottoscrivere e le istruzioni per prenotare visite.

L'accertamento medico-legale della disabilità

Il sistema di accertamento della disabilità è elemento fondamentale del PDTA, in quanto rappresenta la porta di accesso a servizi ed agevolazioni essenziali per attenuare e gestire gli effetti della disabilità sulla qualità della vita, contrastando lo svantaggio sociale che la patologia comporta in diversi ambiti di vita (lavoro, studio, tempo libero, famiglia) e consentendo di realizzare i diritti di inclusione e partecipazione sociale della persona con SM.

Nel dicembre 2012, partendo dalle linee guida INPS per l'accertamento degli stati invalidanti emanate nel luglio 2012 – all'interno delle quali figura una specifica sezione dedicata alla, è stata emanata da INPS la *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).

La versione aggiornata di questo strumento, pubblicata nell'aprile 2018 e aggiornata nel settembre 2019, riporta una scheda neurologica ad uso dei neurologi dei Centri SM, per predisporre le certificazioni in vista delle visite medico legali.

Attraverso l'utilizzo di tale certificazione i cosiddetti "sintomi invisibili" (come la fatica fisica e mentale), i disturbi cognitivi e gli effetti collaterali delle terapie (per es. la sindrome simil-influenzale) avranno il giusto peso nella complessiva valutazione del paziente affetto da SM, che non può esclusivamente fermarsi al mero dato numerico dell'EDSS.

Presso il nostro Centro, dunque, su richiesta del paziente, verrà predisposta una relazione neurologica il più possibile dettagliata e comprensiva dello stato aggiornato della persona (vedi modello disponibile sui www.aism.it e www.neuro.it e di seguito riportato).

Azienda Ospedaliera - AUSL-ASL _____

U.O. _____

CERTIFICAZIONE NEUROLOGICA

Per le visite di invalidità civile (L. 118/73), Stato di handicap (L. 104/92), disabilità a fini lavorativi (L. 68/99).
Utilizzabile anche per certificare le condizioni che possono dare luogo all'esonero dalle visite di revisione (L. 80/2006 e DM 2 agosto 2007).

Cognome _____ Nome _____

Luogo di nascita _____ Data di nascita _____

Residenza _____

Domicilio (se diverso da residenza) _____

Codice Fiscale _____

Diagnosi: sclerosi multipla _____ Anno della diagnosi: _____

Forma di SM: recidivante-remittente primariamente progressiva secondariamente progressiva

La patologia è: attiva non attiva

Situazione: (RR) con peggioramento senza peggioramento (PP-SP) con progressione senza progressione

Ricadute nell'ultimo anno? SI NO N° di ricadute? (se SI alla domanda precedente) _____

Recupero dalle ricadute? SI NO

Se NO specificare il problema residuo: _____

Altre patologie: _____

Esame obiettivo neurologico: _____

Punteggio EDSS: _____

Deambulazione (senza ausilio): _____ m | Deambulazione (con ausilio): _____ m

Capacità di salire le scale: NO SI SI con ausilio - specificare quale: _____

Deambulazione nel proprio domicilio: NO SI SI con ausilio - specificare quale: _____

Deambulazione in ambiente esterno: NO SI SI con ausilio - specificare quale: _____

SINTOMI	Entità (specificare se lieve, moderata o grave)	Trattamento farmacologico
<input type="checkbox"/> Disturbi di motilità (arti superiori)	-	
<input type="checkbox"/> Disturbi di motilità (arti inferiori)	-	
<input type="checkbox"/> Disturbi equilibrio e coordinazione motoria fine	-	
<input type="checkbox"/> Spasticità	-	
<input type="checkbox"/> Fatica	-	
<input type="checkbox"/> Disturbi della visione	-	
<input type="checkbox"/> Disturbi cognitivi	-	
<input type="checkbox"/> Disturbi della comunicazione	-	
<input type="checkbox"/> Disturbi della deglutizione	-	
<input type="checkbox"/> Disturbi sfinterici	-	
<input type="checkbox"/> Disturbi del tono dell'umore (comprende sia ansia che depressione)	-	
<input type="checkbox"/> Disturbi sessuali	-	
<input type="checkbox"/> Disturbi sensitivi	-	
<input type="checkbox"/> Dolore	-	
<input type="checkbox"/> Altro	-	

Terapie specifiche per la patologia

Nome e tipo di terapia

Modalità di somministrazione

Indicare se:
endovena, intramuscolo, sottocute, orale

Indicare se:
domiciliare, day hospital, ospedaliera

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

Frequenza dei controlli previsti

Effetti collaterali

Terapie effettuate precedentemente (specificare il motivo del cambio terapia):

Terapia riabilitativa

Tipo di terapia

Modalità

Frequenza della terapia

Esonero dalle visite di revisione

La persona è affetta da patologia in situazione di gravità (ai sensi del D.M. 2 agosto 2007 "Individuazione delle patologie rispetto alle quali sono escluse visite di controllo sulla permanenza dello stato invalidante" - esonero dalle visite di revisione)

SI NO

Osservazioni conclusive e note:

Lined area for observations and notes.

DATA

FIRMA DEL MEDICO

Empty box for the doctor's signature.

Indicatori del PDTA

Il "Gruppo PDTA" si riunisce annualmente e svolge un lavoro continuativo di **monitoraggio, integrazione e miglioramento** del PDTA. In particolare si occupa di **aggiornare i protocolli contenuti nei documenti** (ad esempio presa in carico psicologica, riabilitativa ecc...) anche in funzione delle trasformazioni nel sistema territoriale di offerta e dell'individuazione di indicatori. Questi indici di monitoraggio vengono valutati, rivisti ed eventualmente modificati durante gli incontri periodici, e si impegna fin da ora a considerare la individuazione e l'adozione di indicatori che intercettino e misurino le seguenti dimensioni:

- **Input**
 - Volume dell'utenza in carico (in Day Hospital/ ambulatorio/degenza ordinaria) in proporzione dal personale in dotazione al Centro
- **Processo**
 - Tempi di attesa per prime visite e visite in urgenza
 - Proporzioni di pazienti che hanno ricevuto supporto psicologico in occasione della diagnosi
 - Proporzioni di pazienti sottoposti a riaccentesi nell'anno della diagnosi
 - Proporzioni di pazienti sottoposti a esami neurofisiologici nell'anno della diagnosi
 - Proporzioni di pazienti che ricevono almeno una visita neurologica all'anno
 - Proporzioni di pazienti RR in terapia DMT che ricevono almeno una RM encefalica standardizzata all'anno
 - Frequenza di eventi avversi da farmaci DMT
 - Ammontare totale dei costi dei trattamenti DMT e fattori clinici associati
 - Proporzioni di persone con SM trattate con DMT
 - Pazienti rinviati e presi in carico dall'Agenzia di continuità Ospedale-Territorio
- **Esito**
 - Progressione
 - Ricadute
 - Accessi in PS dei pazienti in carico per problematiche legate alla SM
 - Esiti misurabili tramite PROMs
 - Variazioni nella qualità della vita
 - Impatto della SM sulla capacità lavorativa
 - Qualità percepita della presa in carico tramite PREMIs

LA RETE MULTIDISCIPLINARE

La SM è una patologia che può coinvolgere diversi sistemi funzionali e che presenta un'alta complessità di trattamento. La gestione del paziente deve essere il più possibile improntata alla multidisciplinarietà, al fine di migliorare la presa in carico del paziente ed ottenere una maggiore appropriatezza delle prestazioni e risparmio di risorse.

Il team Multidisciplinare comprende (GOM RC ed ASP RC):

Specialista in Neurologia: rappresenta la figura chiave di questo processo, a cui spetta il compito di indirizzare, supervisionare e monitorizzare tutte le fasi del percorso. Il Cento SM di questo G.O.M. fa parte dell'UO di Neurologia diretta dal **dott. Luciano Arcudi**, i neurologi dedicati sono la **dott.ssa Concetta Russo**, la **dott.ssa Garreffa Iris Teodora**, il **dott. Silvio Calabrò** e il **dott. Vincenzo Dattola**. Per il monitoraggio clinico dei pazienti afferenti al Centro e come da accordi intercorsi con l'ASP di RC, il Centro SM si avvale della fattiva collaborazione della **dott.ssa Fortunata Tripodi**, specialista Neurologo ambulatoriale. Contributo decisivo nella scelta del percorso diagnostico/terapeutico del paziente e nel percorso formativo e aggiornamento continuo del personale viene, inoltre, fornito da **Prof. Umberto Aguglia**.

Specialista in Neuroradiologia: fondamentale nella fase diagnostica e nel follow-up della SM - **Referente Dott. Antonio Armentano**

Specialista in Oftalmologia: per la valutazione clinica e strumentale nel caso in cui siano presenti deficit visivi, all'esordio o come ricaduta clinica di malattia (NORB) o deficit della motilità oculare estrinseca. Tale valutazione risulta necessaria nelle fasi di screening pre-trattamento per la terapia con fingolimod ed in caso di sospetto edema maculare (Fundus oculi ed OCT in casi selezionati) – **Referente dott. Antonio Stilo**

Specialista in Malattie Infettive: per la valutazione clinica ed il supporto nella eleggibilità ai trattamenti e nella gestione di possibili complicanze infettive in corso di terapia con DMT – **Referente dott. Alfredo Cesarino Maria Kuncar**

Specialista in Ematologia e Trapianto Midollo Osseo: per la valutazione clinica e il supporto in caso di effetti avversi dei DMTs o comorbidità e nella eventuale scelta di ricorrere a Rescue Therapy mediante trapianto autologo midollo osseo – **Referente dott.ssa Barbara Loteta**

Specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa: definisce il progetto riabilitativo individualizzato sulla base delle necessità del singolo paziente, stabilisce il regime in cui il programma riabilitativo debba avvenire (intensivo o estensivo), rivaluta periodicamente gli esiti del trattamento – **Referente dott. Pasquale Furfari**

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

Specialista in Dermatologia: per lo screening dei tumori cutanei prima e durante terapie con farmaci immuno-attivi (in particolare fingolimod) – **Referente dott.ssa Valeria Falcomatà**

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

Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo: gestione delle complicanze della terapia steroidea (iperglicemia) o delle comorbidità metaboliche (obesità, dislipidemia), per le valutazioni funzionali e strumentali della funzione tiroidea ed in caso di comparsa di effetti secondari al DMT (es. IFN, Alemtuzumab) – **Referenti dott. Eugenio Alessi e Maria Angela Sculli**

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

NB: sarà possibile poi accedere alle suddette valutazioni presso le altre Unità Operative del G.O.M. di RC, in corso di ricovero Ordinario e/o DH come consulenza specialistica, tramite diretta prenotazione dei Medici del Centro SM.

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

Tecnici di Neurofisiopatologia: presenti presso la UO Neurologia G.O.M. RC

Psicologo: presente presso la UO Centro Regione Epilessie diretta dal prof. Umberto Aguglia

Personale Infermieristico: presenti presso la UO Neurologia G.O.M. RC, in orario antimeridiano, due infermieri dedicati alla somministrazione di DMT

Ruolo dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM)

Il Centro SM del G.O.M. di RC si avvale della collaborazione attiva dell'AISM – Regione Calabria e Sede provinciale di RC. E', infatti, attiva presso gli ambulatori del Centro SM una postazione **Info-Point** con presenza di volontari dell'AISM, tutte le mattine dal Lunedì al Venerdì dalle ore 9:00 alle ore 13:00.

Anche per la stesura del presente PDTA un contributo fondamentale è stato fornito da AISM con la quale si è condiviso quanto in esso riportato.

Di concerto con AISM verranno organizzati periodici incontri a scopo divulgativo/educazionale tra il personale del centro, i pazienti e volontari AISM