



Assessorato Politiche per la Salute

Servizio Politica del Farmaco
Responsabile:
Dott.ssa Luisa Martelli

Servizio Presidi Ospedalieri
Responsabile:
Dott. Eugenio Di Ruscio

**PERCORSO REGIONALE
(EMILIA-ROMAGNA)
DI DIAGNOSI E TERAPIA
DELLA SCLEROSI MULTIPLA**

A cura di:

Gruppo Neurologi Sclerosi Multipla della Regione Emilia-Romagna

e

CReVIF — Centro Regionale Valutazione e Informazione sui Farmaci

Redazione del documento a cura di:

Maria Rosaria Tola	<i>Dip. Neuroscienze-Riabilitazione - Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara</i>
Eleonora Baldi	<i>Dip. Neuroscienze-Riabilitazione - Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara</i>
Luisa Caniatti	<i>Dip. Neuroscienze-Riabilitazione - Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara</i>
Roberto D'Alessandro	<i>Dipartimento di Neurologia – Università di Bologna</i>
Susanna Malagù	<i>U.O. Neurologia - Ospedale Bufalini AUSL Cesena</i>
Enrico Montanari	<i>U.O. Neurologia - Ospedale di Fidenza - San Secondo AUSL Parma</i>
Luisa Motti	<i>U.O. Neurologia - Arcispedale S.M. Nuova – AUSL Reggio Emilia</i>
Patrizia Sola	<i>Dip. Neuroscienze - Nuovo Ospedale Civile S.Agostino Estense AUSL Modena</i>
Sergio Stecchi	<i>Centro Sclerosi Multipla Villa Mazzacorati Bologna – AUSL Bologna</i>
Carlo Piccinni	<i>CReVIF – Dipartimento di Farmacologia Università di Bologna</i>
Chiara Sacripanti	<i>CReVIF – Dipartimento di Farmacologia Università di Bologna</i>
Elisabetta Poluzzi	<i>CReVIF – Dipartimento di Farmacologia Università di Bologna</i>
Nicola Montanaro	<i>CReVIF – Dipartimento di Farmacologia Università di Bologna</i>

Gruppo Neurologi Sclerosi Multipla della Regione Emilia-Romagna

P. Avoni, E. Baldi, A. Baldrati, R. D'Alessandro, P. de Mitri, L. Fiorani, M. Galeotti, F. Granella, E. Granieri, P. Immovilli, S. Malagù, E. Montanari, L. Motti, V. Mussutto, W. Neri, M. Pasquinelli, F. Rasi, A. Ravasio, F. Salvi, M. Santangelo, P. Sola, S. Stecchi, M.R. Tola

Percorso Regionale (Emilia-Romagna) di Diagnosi e Terapia della Sclerosi Multipla

Citare il documento come segue: Gruppo Regionale (Emilia-Romagna) SM. Percorso Regionale (Emilia-Romagna) di Diagnosi e Terapia della Sclerosi Multipla. Versione 1.1; Maggio 2011.

INDICE

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA	7
PREMESSA.....	7
EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE.....	7
DIAGNOSI DI SCLEROSI MULTIPLA.....	8
<i>Setting diagnostico</i>	10
<i>La diagnosi differenziale</i>	12
<i>Condizioni che possono essere confuse con SM</i>	13
<i>La classificazione</i>	14
<i>Fattori prognostici</i>	15
<i>Comunicazione della Diagnosi</i>	15
FOLLOW-UP DEL PAZIENTE CON CIS O SM	18
<i>Il paziente con CIS</i>	18
<i>Il paziente con SM neo diagnosticata</i>	18
<i>Il paziente con SM che inizia una terapia con immunomodulanti / immunosoppressori</i>	18
<i>Assistenza psicologica</i>	19
MULTIDISCIPLINARIETÀ	20
<i>TEAM definizione:</i>	20
<i>Supporto specialistico per la gestione del paziente sia nel momento della diagnosi sia durante il follow-up</i>	20
TERAPIE SPECIFICHE E PERCORSI TERAPEUTICI	23
FARMACI AUTORIZZATI	24
<i>Interferone β 1a e β 1b</i>	24
<i>Glatiramer acetato</i>	25
<i>Mitoxantrone</i>	25
<i>Natalizumab</i>	26
FARMACI UTILIZZATI OFF LABEL.....	27
<i>Azatioprina</i>	27
<i>Ciclofosfamide</i>	27
<i>Metotrexato</i>	28
TRATTAMENTO DELLA RRMS.....	28
<i>Farmaci utilizzati come prima linea di trattamento</i>	28
TRATTAMENTO DELLE FORME PROGRESSIVE DELLA SM.....	30
QUANDO INIZIARE LA TERAPIA.....	30
INDUCTION VS ESCALATION THERAPY	31
ELEMENTI PER USO APPROPRIATO DEI FARMACI	32
IMMUNOMODULANTI	32
<i>Preparazione del paziente al trattamento con interferone e follow-up in corso di terapia</i>	32
<i>Preparazione del paziente al trattamento con glatiramer acetato e follow-up in corso di terapia</i>	34

IMMUNOSOPPRESSORI.....	35
<i>Preparazione del paziente al trattamento con immunosoppressori e follow-up in corso di terapia.....</i>	35
TERAPIA DELLE RICADUTE	38
TERAPIE SINTOMATICHE.....	39
<i>La fatica.....</i>	40
<i>La spasticità</i>	42
<i>Il dolore.....</i>	46
<i>Disturbi vescicali.....</i>	48
ALLEGATO N. 1 VALUTAZIONI CLINICHE	51
VALUTAZIONE FUNZIONALE e COGNITIVA DI BASE	51
<i>Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC):.....</i>	51
<i>The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N):.....</i>	51
VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA COMPLETA	51
<i>Singoli ambiti cognitivi e relativi test.....</i>	51
ALLEGATO N. 2 GESTIONE DEL TRATTAMENTO CON TYSABRI (MODELLO FERRARA).....	53
L'USO DI TYSABRI (NATALIZUMAB) NEL TRATTAMENTO DELLA SM	53
<i>Aspetti organizzativi</i>	53
<i>Aspetti didattico-educativi.....</i>	53
<i>Aspetti applicativi.....</i>	54
<i>Requisiti:.....</i>	55
REAZIONI AVVERSE	56
<i>Premesse</i>	56
<i>Tipo di reazione avverse segnalate</i>	56
<i>Reazioni immediate associate all'infusione.....</i>	56
<i>Reazioni ritardate</i>	57
<i>Cosa fare in caso di reazione allergica?</i>	57
INFEZIONI OPPORTUNISTICHE	60
<i>Algoritmi decisionali per sospetta PML</i>	61
GESTIONE DELLA PML	64
ALLEGATO N. 3 ELEMENTI PER USO APPROPRIATO DEI FARMACI NELLA SM	65
NECESSARIE PREMESSE	65
FATTORI CHE INFLUENZANO LA SCELTA DEI TRATTAMENTI.....	65
<i>Attività clinica e radiologica di malattia.....</i>	66
<i>Decorso di malattia:.....</i>	67
<i>Fattori clinici e laboratosistici che influenzano la scelta della terapia</i>	67
<i>Qualità di vita del paziente</i>	68
<i>Aderenza al trattamento.....</i>	69
<i>Quando modificare o interrompere un trattamento.....</i>	69

ALLEGATO N. 4 ASPETTI ORGANIZZATIVI DEL RICOVERO ORDINARIO / DAY HOSPITAL / DAY SERVICE E DELL'AMBULATORIO DEDICATI AL PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA (MODELLO FERRARA) 73

ACCOGLIMENTO DEL PAZIENTE	73
DEGENZA ORDINARIA.....	73
<i>Osservazione in degenza ordinaria</i>	73
DAY HOSPITAL/DAY SERVICE (DH/DS).....	73
<i>Osservazione in DH/DS</i>	73
<i>Modalità di accesso a DH/DS</i>	74
<i>Percorso DH/DS</i>	74
PERCORSO AMBULATORIALE.....	75
PERCORSI “SPECIALI” IN DEGENZA ORDINARIA.....	76
PERCORSO “SM - DONNA”	77
<i>Integrazione tra neurologo e ginecologo</i>	78
<i>Collaborazione ginecologo-neurologo:</i>	78
<i>Assistenza psicologica</i>	79
<i>Materiale cartaceo informativo per pazienti e familiari:</i>	79

ALLEGATO N. 5 CHECK LIST DELL'APPROPRIATEZZA DELL'ACCESSO AI FARMACI..... 81

CONDIZIONI CHE DEVONO ESSERE SODDISFATTE PER ACCEDERE AL TRATTAMENTO DELLA SM.....	81
<i>Avonex IFN beta 1a, im 1 volta/settimana</i>	81
<i>Rebif IFN beta 1a, sc 3 volte/settimana o Betaferon / Estavia IFNbeta 1b sc a giorni alterni</i>	81
<i>Betaferon /Estavia IFNbeta 1b sc a giorni alterni</i>	81
<i>Glatiramer Acetato somministrazione sc quotidiana</i>	82
<i>Tysabri 300 mg/ ev ogni 4 settimane</i>	82
<i>Mitoxantrone</i>	83
<i>Note</i>	83
BIBLIOGRAFIA	85
INDICE TABELLE.....	93
INDICE FIGURE.....	93

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA

PREMESSA

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale a verosimile base autoimmune, ad andamento cronico. Nella maggior parte dei casi colpisce giovani adulti, nel pieno delle potenzialità della loro vita professionale, affettiva e sociale. L'esordio avviene in genere tra i 20 e 40 anni, con sintomi/segni neurologici variabili che sono l'espressione di danno mono-multifocale. Il decorso di malattia nelle forme tipiche è caratterizzato da una prima fase a ricadute con recupero totale o parziale del deficit neurologico, seguita da una seconda fase con evoluzione progressiva dei disturbi. In altri casi l'SM presenta decorso progressivo dei sintomi/segni sin dall'esordio. L'estrema variabilità del quadro clinico non consente di prevedere le conseguenze della patologia a lungo termine sull'autonomia e sulla qualità della vita delle persone malate. La giovane età dei pazienti, la lunga durata di malattia, la perdita di produttività che ne conseguono e l'elevato costo delle terapie farmacologiche determina costi socio-sanitari molto elevati per la gestione di questa patologia.

EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE

La SM colpisce oltre un milione di persone nel mondo ed è la più comune causa non traumatica di disabilità neurologica nel giovane adulto. Come tutte le malattie autoimmuni, la SM è più frequente negli individui di genere femminile; si stima che il 70% di tutti i pazienti con SM sia donna [1;2]. Fa eccezione la forma primaria progressiva che interessa con la medesima frequenza i due sessi [3].

Studi epidemiologici hanno stimato tassi di prevalenza compresi tra 40 e 70 casi per 100.000 abitanti, tassi di incidenza in aumento negli ultimi decenni da 2,4-3,9 per 100.000 abitanti nel periodo 1990-1993 a 4,2 per 100.000 abitanti nel 1995-1999, con notevoli differenze tra le diverse regioni. L'incidenza è significativamente più alta in Sardegna con un tasso di 6,8 per 100.000 abitanti registrato nel 1993-1997. Il trend in crescita è confermato anche dagli studi condotti nella Regione Emilia Romagna nella Provincia di Ferrara [4], dove si evidenzia una prevalenza più alta rispetto a quella rilevata negli anni precedenti, pari a 120 casi per 100.000 abitanti (164.26 per le donne e 73.59 per gli uomini), ed una incidenza annuale pari a 4,35 nuovi casi per 100,000 abitanti (5.91 per le donne e 2.63 per gli uomini) [5]. In base a questi dati, considerando che la popolazione dell'Emilia Romagna è di oltre 4.000.000 di abitanti, è possibile stimare una prevalenza di 4.000 - 5.000 casi di SM sull'intero territorio regionale.

Il percorso assistenziale adottato presso i Centri SM assicura la presa in carico del paziente e garantisce:

1. la diagnosi tempestiva di malattia;
2. il monitoraggio clinico-strumentale;
3. il trattamento secondo un progetto personalizzato che comprende:
 - trattamento degli eventi acuti;
 - trattamenti rivolti a modificare l'evoluzione della malattia (terapia con farmaci immunomodulanti, biologici, immuno-soppressori ,altro);
 - terapie sintomatiche;
 - cure palliative.

DIAGNOSI DI SCLEROSI MULTIPLA

Il percorso diagnostico-terapeutico seguito presso il Centro SM è ispirato a quanto definito nelle linee guida NICE.

I criteri attualmente utilizzati per la diagnosi di SM sono quelli di Mc Donald (2001) [6] e Polman (2005) [7], che hanno sostituito i criteri di Poser [8] in uso dagli anni ottanta.

La diagnosi di Sclerosi Multipla si basa sulla dimostrazione, attraverso evidenze anamnestiche, cliniche e strumentali, della presenza di lesioni demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) disseminate nello spazio (più sedi lesionali) e nel tempo (due o più episodi di demielinizzazione).

Tabella 1 Criteri di McDonald 2001 [6] revisionati da Polman 2005 [7]

Presentazione clinica	Richieste aggiuntive per formulare la diagnosi
Due o più attacchi; evidenza clinica oggettiva di due o più lesioni	Nessuna Disseminazione nello spazio dimostrata alla RM <i>oppure</i>
Due o più attacchi; evidenza clinica oggettiva di una lesione	<ul style="list-style-type: none"> • due o più lesioni alla MRI compatibili con diagnosi di SM e liquor positivo • <i>oppure</i> • ulteriori ricadute cliniche in sedi differenti
Un attacco; evidenza clinica oggettiva di due o più lesioni	Disseminazione nel tempo dimostrata da: <ul style="list-style-type: none"> • MRI <i>oppure</i> • Seconda ricaduta Disseminazione nello spazio dimostrata da: <ul style="list-style-type: none"> • MRI <i>oppure</i> • Due o più lesioni alla MRI con liquor positivo e
Un attacco; evidenza clinica di una lesione (sindrome clinicamente isolata, CIS)	Disseminazione nel tempo dimostrata da: <ul style="list-style-type: none"> • MRI <i>oppure</i> • Seconda ricaduta
Progressione di sintomi neurologici suggestivi di SM	Un anno di progressione della malattia, determinata prospetticamente o retrospettivamente, e due delle seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"> a. MRI: almeno 9 lesioni in T2 o 4 o più lesioni in T2 con PEV positivi b. MRI spinale positiva (2 lesioni T2) c. Liquor positivo

A oggi non esiste un singolo specifico test che permetta di definire la diagnosi di SM, si tratta perciò di un processo diagnostico complesso, che spesso non si esaurisce in un unico atto clinico e può richiedere la collaborazione di diversi specialisti.

In generale è necessario:

1. definire la diagnosi di SM attraverso la verifica dei criteri di riferimento, oppure identificare sindromi cliniche o radiologiche isolate (CIS e RIS) con probabilità di conversione ad SM;
2. escludere diagnosi alternative;
3. caratterizzare/classificare ogni singolo caso in base al decorso clinico e ai fattori prognostici, in modo tale da assegnare il trattamento più idoneo.

Il neurologo segue un iter diagnostico inizialmente “standardizzato” che si completa successivamente con la scelta di una strategia appropriata a ogni singola situazione.

Setting diagnostico

Ogni paziente con sospetta SM che si presenta al primo episodio clinico esegue i seguenti accertamenti:

1. Raccolta accurata delle notizie anamnestiche, visita neurologica ed applicazione di scale di misurazione. La diagnosi definitiva di SM deve essere fatta clinicamente da uno specialista neurologo sulla base della visita e dell'anamnesi, dimostrando deficit neurologici riferibili a sedi differenti del SNC e comparsi in tempi successivi. E' di fondamentale importanza quantificare il danno neurologico attraverso l'utilizzo di scale. Le scale più frequentemente utilizzate sono:

- Expanded Disability Severity Scale (EDSS) [8];
- MSFC;
- Ambulation Index (AI);
- FSS (Fatigue Severity Scale);
- Scale visuo-analogiche per la valutazione del dolore (VAS);
- Spasticità: Ashworth modificata;

2. Esami di laboratorio*: in fase diagnostica il paziente è sottoposto a esteso screening di laboratorio in quanto è fondamentale operare una corretta **diagnosi differenziale**. Gli esami comprendono:

- a. indici di flogosi, immunoelettroforesi proteica;
- b. ricerca di auto-anticorpi organo e non organo specifici, tra cui:
 - anticorpi anti ghiandola tiroide (ATG, ATPO),
 - ANA, Ab anti-dsDNA, ENA,
 - Ab anti-fosfolipidi,
 - anticoagulante lupico,
 - Fattore Reumatoide
- c. ricerca di anticorpi anti Borrelia Burgdorferi e antitreponema;
- d. anti-HCV, anti-HBV e HIV (previo consenso informato);
- e. dosaggio dell'ACE se indicato;
- f. studio delle sottopopolazioni linfocitarie, se indicato;
- g. tipizzazione HLA se necessario.

Tale screening è finalizzato ad escludere patologie infiammatorie sistemiche e infettive che "mimano" almeno nella loro fase iniziale la SM (vedi oltre "La diagnosi differenziale").

3. Studio del liquor: la diagnostica liquorale comprende la determinazione quantitativa del quoziente IgG/Albumina e la ricerca di una sintesi di IgG con profilo oligoclonale mediante Isoelettrofocusing seguito da immunoblotting specifico per le IgG. L'esecuzione della procedura è preceduta da un colloquio informativo e dall'ottenimento del consenso scritto da parte del paziente.

4. Studio dei PE: la presenza di alterazioni funzionali a carico dei sistemi visivo, uditivo, somatosensoriale e motorio non è da considerarsi un dato specifico per la SM, tuttavia contribuisce all'accuratezza della diagnosi. I PEV hanno una maggiore rilevanza diagnostica [9].
5. Risonanza Magnetica cerebrale e midollare senza e con Gadolinio. Secondo le attuali linee guida consigliate dalla letteratura [10;11]; che prevedono:
 - sequenze;
 - assiali DP e T2;
 - assiali T1 senza e con gadolinio;
 - assiali FLAIR;
 - sagittali FLAIR.
6. Valutazione neuropsicologica a discrezione del neurologo, con batteria testistica multidimensionale finalizzata all'esame delle diverse abilità cognitive. Numerosi dati di letteratura confermano che anche pazienti affetti da SM hanno performances cognitive inferiori rispetto a controlli sani, sin dalle fasi precoci di malattia [12-14]. Iniziali disordini cognitivi possono essere riscontrati anche nel 50-60% di pazienti al primo episodio di malattia (CIS), con prevalente coinvolgimento delle funzioni mnesiche e attentive [15;16]. Si ritiene che la definizione del profilo cognitivo rappresenti un aspetto importante se non necessario nell'ambito della valutazione diagnostica dei pazienti con sospetta Sclerosi Multipla e del loro follow up evolutivo [17]. Nella pratica clinica esiste spesso una situazione conflittuale rispetto a quale batteria somministrare perché, se da un lato sottoporre i pazienti ad uno screening neuropsicologico completo permette di cogliere con maggiore probabilità defaillances anche lievi e coinvolgenti precisi e ristretti ambiti funzionali, dall'altro non sempre vi è disponibilità di tempo e/o di figure professionali specificatamente addestrate o competenti. Per questo motivo è sentita come un'esigenza emergente l'individuazione di batterie di durata e complessità variabile che possano soddisfare l'opportunità di definire il profilo cognitivo e che siano applicabili nei diversi contesti clinici [18]. A uno screening neuropsicologico si richiede che sia:
 - "time and cost-saving";
 - sensibile;
 - riproducibile.

A seconda del setting clinico e del livello richiesto di definizione di una eventuale compromissione cognitiva è possibile pertanto individuare diversi strumenti con diversa gradazione di complessità e mirati a definire il profilo cognitivo del paziente nella sua globalità (si veda ALLEGATO N. 1

VALUTAZIONI **CLINICHE**).

7. Valutazione del tono dell'umore e della qualità della vita
 - i. Beck Depression Inventory (BDI)
 - ii. Questionario autosomministrato sulla Qualità di Vita SF-36

In base al tipo di disordine neurologico presentato all'esordio clinico il neurologo completa l'iter diagnostico standard con gli esami di laboratorio e strumentali indicati.

1. Neurite ottica. Il percorso diagnostico dedicato ai pazienti che presentano esordio clinico con neurite ottica, oltre al percorso standard, comprende:
 - a. Visita oculistica
 - b. Campo visivo computerizzato
 - c. PEV
 - d. ERG, FAG, OCT, RM per orbite se indicato
 - e. Ricerca degli anticorpi anti-aquaporina, se clinicamente utile.
(Le prime tre valutazioni elencate devono essere eseguite in fase acuta, nel controllo a 30 giorni ed eventualmente nel follow-up).
2. Mielite trasversa. L'iter diagnostico dedicato ai pazienti che presentano esordio clinico con mielite trasversa, oltre al percorso standard, può comprendere:
 - a. RM del midollo in toto senza e con mdc;
 - b. Potenziali evocati multimodali per lo studio della conduzione della via somatosensoriale e motoria centrale dai 4 arti (PESS e PEM);
 - c. Visita urologica e uroflussimetria se necessario;
 - d. Ricerca degli anticorpi anti-aquaporina, se indicato.
3. Sindrome tronco-encefalica. Il paziente con esordio clinico di tipo tronco encefalico può presentare sintomatologia variabile. In questo caso l'iter diagnostico può essere completato con:
 - a. Esame audiometrico e funzionalità vestibolare;
 - b. Studio dei movimenti oculari;
 - c. Potenziali evocati acustici (ABR);
 - d. Esame ortottico;
 - e. Studio neurofisiologico delle risposte trigemino-facciali.

La diagnosi differenziale

Nonostante la disponibilità nella pratica clinica di una serie di strumenti essenziali di laboratorio e di MRI nel setting diagnostico di SM, il giudizio clinico deve sempre soddisfare la "no better explanation" come componente integrativa di tutti i criteri diagnostici.

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 e del laboratorio. Per tale ragione la diagnosi deve essere effettuata da neurologi esperti nella malattia che devono disporre di un setting diagnostico completo. Formulare tempestivamente la diagnosi, minimizzando il rischio di una misdiagnosi, è oggi divenuta una priorità assoluta per il neurologo per la complessiva gestione del paziente e le decisioni terapeutiche.

Condizioni che possono essere confuse con SM

- Vascolari: vasculiti cerebrali con lesioni multifocali cerebrali, fistole artero-venose spinali o che possono causare paraparesi;
- Infettive: HTLV1, sifilide, neuroborreliosi, ecc.;
- Neoplastiche: sindromi paraneoplastiche (sindromi atassiche, encefalite limbica);
- Autoimmuni sistemiche: LES, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sindrome di Sjogren;
- Metaboliche: leucodistrofie dell'adulto, tipo adrenoleucodistrofia;
- Malattie demielinizzanti idiopatiche: a decorso generalmente monofasico encefalomieliti acute disseminate, mielite traversa;
- Nutrizionali: carenza di vitamina B12 e sindromi da malassorbimento;
- Sarcoidosi;
- Neuromielite Ottica di Devic;
- CADASIL;
- Malattia di Leber;
- Altro.

Nei pazienti che presentano un quadro suggestivo di SM con associati segni infiammatori sistemici indicativi di altra patologia autoimmune è necessario approfondire l'iter diagnostico standard con:

- valutazione reumatologica;
- ricerca di autoAB non organo-specifici;
- angioRM in caso di sospetta vasculite del SNC.

I possibili percorsi in fase di diagnosi differenziale sono adattati al singolo caso. Si sottolinea l'importanza di un'attenta valutazione clinico-anamnestica che può indirizzare verso ulteriori accertamenti (es.: RX torace, visita endocrinologica, ecografia tiroidea con ago aspirato, visita reumatologica, capillaroscopia, Shirmer test, BUT test, ecc.).

La classificazione

La classificazione delle diverse forme di SM è tuttora controversa, tuttavia vengono utilizzate categorie attualmente condivise sulla base dei dati di letteratura:

1. Quadri clinico-radiologici con probabilità di conversione a SM:
 - a. **Sindrome Radiologicamente Isolata (RIS)**: riscontro occasionale, in paziente asintomatico, di lesioni infiammatorie del sistema nervoso centrale alla Risonanza Magnetica cerebrale, che rispettano i criteri di disseminazione spaziale di Barkhof [19];
 - b. **Sindrome Clinicamente Isolata (CIS)**: episodio clinico isolato caratterizzato da un disordine neurologico acuto o subacuto suggestivo di demielinizzazione in assenza di criteri sufficienti per diagnosi di SM [20;21].
2. Classificazione della Sclerosi Multipla definita in base al decorso [22]
 - a. **Recidivante-remittente (RR)**: forma a ricadute seguite da completa o parziale remissione più frequente nelle fasi precoci e nei primi anni di malattia;
 - b. **Secondariamente progressiva (PS)**: frequente evoluzione secondaria della forma a ricadute (circa nel 50% dei casi), caratterizzata da lenta progressione della disabilità in assenza di recidive;
 - c. **Primariamente progressiva (PP)**: decorso progressivo in assenza di ricadute sin dall'esordio;
 - d. **Progressivi con sovrapposte ricadute (RP)**: decorso in cui una lenta progressione è aggravata da episodi clinici acuti (ricadute) non recuperati completamente.

Alle forme classicamente riconosciute si affiancano rari casi che per caratteristiche cliniche possono essere meglio descritti come:

- a. **Benigni**: decorso oligosintomatico con rare ricadute e funzionalità completamente conservata anche dopo 15 anni di malattia;
- b. **Maligni**: decorso grave, rapidamente progressivo o con numerose ricadute ravvicinate, tali da determinare una significativa disabilità nel primo anno di malattia.

Fattori prognostici

Sulla base dei numerosi dati emersi dagli studi condotti su pazienti con CIS [23-27] e da trial clinico-terapeutici tesi alla valutazione della potenziale utilità di una terapia immunomodulante precoce[28-34], possiamo valutare ogni singolo paziente con CIS in termini di probabilità di conversione e, in caso di SM definita, l'evoluzione clinico-radiologica (Tabella 2).

Tabella 2 Fattori prognostici per la diagnosi di Sclerosi Multipla

	Fattori prognostici negativi	Fattori prognostici positivi
Elementi clinici	Esordio multifocale Coinvolgimento piramidale Riccadute nel 1° anno Recupero incompleto al 1° episodio Presenza di disordini cognitivi all'esordio	Esordio monofocale Neurite ottica* Lungo intervallo tra esordio e prima ricaduta Recupero completo
RM	RM patologica (1 o più lesioni) Lesioni Gd+ n. di criteri di Barkhof soddisfatti Carico lesionale elevato all'esordio**	RM negativa all'esordio Basso carico lesionale all'esordio
Laboratorio	BO+	BO -

*con RM negativa

**correla con la disabilità a lungo termine

Le considerazioni riportate in sintesi nella tabella possono essere considerate quali potenziali indicatori di prognosi e possono aiutare il neurologo nelle scelte clinico-terapeutiche, senza tuttavia dimenticare che non esiste ad oggi un *marcatore* in grado di predire con certezza l'evoluzione della malattia nel singolo paziente.

Comunicazione della Diagnosi

La comunicazione della diagnosi di malattia è **un atto medico** fondamentale, particolarmente difficile e complesso, affidato al neurologo referente.

Ricevere una diagnosi di SM, per una persona il più delle volte molto giovane, spesso all'inizio o nel pieno della propria vita affettiva e lavorativa, è sempre un momento di grande impatto emotivo. Decidere di sposarsi, pensare alla maternità o alla paternità, progettare una carriera, mantenere le relazioni sociali, appare improvvisamente diverso, complicato, incerto.

La comunicazione della diagnosi è un evento estremamente delicato, che condizionerà il futuro rapporto del paziente con la malattia e la futura relazione medico-paziente.

Com'è noto, la SM è una malattia cronica che inizia nel giovane adulto, spesso disabilitante, talora benigna, comunque variabile e imprevedibile.

La diagnosi di SM spesso non è immediata ma può richiedere passaggi successivi nel tempo.

Per questi motivi il medico (neurologo del centro), quando si trova di fronte ad una diagnosi di SM, si pone diverse domande: Deve comunicare la diagnosi? Quando? Perché? Quanto? Come?

Le modalità di comunicazione della diagnosi

- **“Quando” la persona dovrebbe conoscere la propria diagnosi?**

Oggi i neurologi ritengono che sia **giusto comunicare la diagnosi di SM appena questa sia confermata**, ma, in generale, non al primo sospetto, in quanto vanno escluse possibili altre cause.

Come dimostrato da alcuni studi, anche le persone con SM hanno opinioni simili.

Un'indagine del 1998 ha messo in evidenza che il 78% dei pazienti avrebbe voluto conoscere la diagnosi appena essa fosse stata accertata (cosa che evidentemente non è avvenuta), anche se il 62% di loro ha riferito di aver sviluppato sintomi depressivi dopo aver saputo di avere la SM. Una persona con SM ha affermato, sull'argomento: **“... Il medico deve comunicare subito la diagnosi, con umanità e rispetto nei confronti dell'individuo”**.

- **“Perché ” è meglio che la persona conosca subito la propria diagnosi?**

Perché un buon rapporto medico-paziente si fonda su fiducia e rispetto reciproci ed è necessario per instaurare **una buona alleanza terapeutica**. Se la persona non fosse consapevole della propria condizione non sarebbe possibile instaurare una terapia specifica.

Oggi, a differenza del passato, esiste la **possibilità di modificare il decorso della malattia con terapie assunte precocemente**, pertanto il medico è fortemente motivato nel comunicare la diagnosi alla persona interessata.

Perché per qualcuno forse sarebbe meglio non sapere subito di avere la SM? E' stato dimostrato che il sapere di avere la SM peggiora notevolmente la propria “qualità di vita” (la percezione dell'insieme del proprio benessere fisico, psicologico e sociale), in maniera equivalente a quanto potrebbe peggiorarla la presenza di una moderata disabilità fisica.

Ci sono casi, inoltre, in cui è necessaria molta cautela nello svelare 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?

Oggi i medici sono d'accordo nell'evitare eufemismi (“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. E' 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.

La diagnosi va comunicata direttamente alla persona, accompagnata o meno da persone per lei significative, che possano fornire un supporto emotivo e aiutarla a comprendere meglio le spiegazioni del medico. Tuttavia, alcuni pazienti preferiscono essere da soli e il medico deve rispettare tale scelta.

[Le esigenze del paziente affetto da SM](#)

L'esigenza di **essere informati** è dunque prioritaria per moltissime persone che hanno ricevuto la diagnosi di SM. Il medico e gli altri operatori professionali coinvolti (in primis l'infermiere) hanno il compito di concedere al paziente tutto il **tempo** necessario perché egli chiarisca i propri dubbi, anche in incontri successivi. Essi devono essere in grado di valutare e se necessario “correggere” le informazioni che la persona ha già. Devono anche **“insegnar loro” come scegliere le fonti di informazione**. Oggi è molto facile ottenere informazioni navigando su Internet, purtroppo non sempre veritiere. L'ideale è che siano disponibili informazioni specifiche sui vari argomenti di interesse (singoli sintomi come ad esempio fatica o disturbi visivi, lavoro ...), perché la persona possa selezionare gli argomenti su cui informarsi, poco alla volta, secondo le proprie esigenze.

Oltre ad una corretta informazione, **ci sono altre esigenze espresse dalle persone con SM:**

- la presenza di una figura professionale oltre al neurologo, ad esempio un'**infermiera specializzata in SM**, che rappresenti nei tempi immediatamente successivi alla comunicazione della diagnosi un altro riferimento affidabile del team, sempre disponibile a cui chiedere informazioni, spiegazioni, chiarimenti, indicazioni;
- la possibilità di disporre di un **supporto psicologico** già durante il processo diagnostico. 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.

FOLLOW-UP DEL PAZIENTE CON CIS O SM

Il paziente con CIS

Tutti i pazienti che vengono classificati come CIS, devono essere seguiti nel tempo attraverso uno stretto monitoraggio che consenta di:

- Cogliere evoluzioni cliniche: eventuali ricadute, progressione, comparsa di nuovi segni neurologici subclinici;
- Rilevare evoluzioni del quadro neuro-radiologico: comparsa di nuove lesioni iperintense in T2 e di lesioni captanti gadolinio;
- Identificare la conversione da CIS a SM secondo criteri radiologici (McDonald 2001, Polman 2005) e/o clinici (ricaduta), nel minor tempo possibile.

Il follow-up dei pazienti che potrebbero sviluppare una SM viene gestito in ambito ambulatoriale o in DH/DS a seconda delle esigenze. In entrambi i casi, il percorso consigliato comprende:

1. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc entro 3 mesi rispetto alla prima RM eseguita (che spesso coincide con l'esordio clinico);
a seguire:
2. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc nel corso dei primi 2 anni al 6°, 12° e 24° mese;
3. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc e visita neurologica annuale dopo il 2° anno;
4. Visite neurologiche con esami in visione dopo ogni RM.

Il paziente con SM neo diagnosticata

Tutti i pazienti classificati come SM, che non assumono terapie modificanti il decorso, vengono seguiti in ambito ambulatoriale e sono invitati ad effettuare i seguenti controlli:

1. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc annuale;
2. visita neurologica trimestrale c/o ambulatorio dedicato con esami in visione.

Nel caso di ricaduta clinica il paziente SM può rivolgersi direttamente al Centro SM attraverso un contatto telefonico. Tale percorso facilitato consente di programmare rapidamente (entro 48 ore) una visita neurologica urgente e, se necessario, di effettuare la terapia dell'evento acuto.

Il paziente con SM che inizia una terapia con immunomodulanti/immunosoppressori

Il follow-up del paziente SM che inizia una terapia con immunomodulanti/immunosoppressori può essere gestito in una prima fase in DO-DH poi in DS o ambulatorialmente.

Il percorso seguito presso il “Centro SM” comprende:

1. Colloquio informativo. Il paziente deve poter partecipare alla scelta terapeutica a seconda delle proprie esigenze lavorative e familiari, nel rispetto dei valori individuali, ma nello stesso tempo deve essere indirizzato alla scelta del farmaco indicato alla sua condizione clinica;
2. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc prima dell’inizio della terapia (se non ha concluso recentemente l’iter diagnostico). Questa valutazione strumentale è di fondamentale importanza poiché rappresenta il punto di partenza con cui confrontare i successivi controlli in corso di trattamento. Il clinico deve considerare l’evoluzione/la stabilità radiologica come significativo, sebbene non sufficiente, parametro di risposta ai trattamenti;
3. Visita neurologica basale con somministrazione di scale di misurazione (EDSS, eventualmente MSFC);
4. Esami di laboratorio: batteria pre-trattamento;
5. Addestramento alla somministrazione del farmaco;
6. Follow-up primo anno:
 - a. Valutazione della tollerabilità del farmaco dell’aderenza alla terapia al 1°, 3°, 6° e 12° mese;
 - b. Esami di laboratorio al 1°, 3°, 6° e 12° mese;
 - c. Visita neurologica, EDSS al 3°- 6° e 12° mese;
 - d. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc al 12° mese secondo bisogno.
7. Follow-up dal 2° anno in poi:
 - a. Esami di laboratorio ogni 6 mesi;
 - b. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc in base alla valutazione clinica;
 - c. visita neurologica semestrale ambulatoriale con esami in visione;

Nel caso di ricaduta clinica il paziente SM si rivolge direttamente al Centro SM.

Assistenza psicologica

In base alle necessità del singolo, il percorso adottato presso i Centri SM offre la possibilità di un’assistenza psicologica.

In diversi momenti della storia clinica il paziente può richiedere un supporto psicologico che lo aiuti ad affrontare i problemi connessi alla malattia: fase diagnostica, comunicazione di diagnosi, inizio o proseguimento di una terapia cronica, disagio sociale o sul luogo di lavoro, problematiche affettive o familiari, ecc.

Sarebbe auspicabile che il team del Centro SM comprendesse la figura dello/a **psicologo/a dedicato/a alla SM** per colloqui individualizzati secondo le esigenze del caso (generalmente 5-6 incontri a cadenza bisettimanale).

MULTIDISCIPLINARIETÀ

TEAM definizione:

Il paziente è sempre al centro delle attività di un team multidisciplinare di specialisti. Il team leader è costituito da neurologo, fisiatra, infermiere dedicato, psicologo, fisioterapista, logopedista. Il team allargato che collabora in rete è costituito da urologo, neurooftalmologo, endocrinologo, gastroenterologo, andrologo, ginecologo, sessuologo, pneumologo, cardiologo, ma anche famiglia, caregivers e servizi sociali che collaborano per venire incontro alle diverse problematiche presentate da ogni singolo paziente.

Supporto specialistico per la gestione del paziente sia nel momento della diagnosi sia durante il follow-up

L'apporto di numerose figure specialistiche coordinate ed integrate fra loro è di fondamentale importanza al momento della diagnosi e durante il follow-up, per affrontare i numerosi problemi posti dalla malattia e per adeguare al singolo caso il progetto terapeutico.

- **Oculista:** valutazione clinica e strumentale, all'esordio e ogniqualvolta si presentino disturbi neurooftalmologici acuti;
- **Urologo:** valutazione clinica e funzionale dei disturbi genito-urinari; lo studio dei disordini minzionali prevede:
 - Esame urine;
 - Urinocoltura;
 - Ecoscan per valutazione ristagno post-minzionale;
 - Ecografia renale e vie urinarie.
- A seguire:
 - Visita urologia;
 - Flussimetria e valutazione urodinamica, se indicati;
 - Avvio di terapia sintomatica in base al disturbo funzionale;
 - Eventuale addestramento all'auto-cateterismo;
 - Riabilitazione del piano perineale.
- **Endocrinologo:** valutazioni funzionali e strumentali funzione tiroidea. Il percorso endocrinologico prevede:
 - Esame della funzionalità tiroidea con autoanticorpi;
 - Visita endocrinologica con eco tiroide;
 - Agoaspirato tiroideo se indicato;
 - Avvio terapie se indicato.
- **Ginecologo:** la consulenza ginecologica può essere richiesta per le seguenti indicazioni:
 - disturbi mestruali;

- adeguata contraccezione;
- pianificazione gravidanza;
- parto;
- puerperio.

La collaborazione con il ginecologo diventa importante nelle pazienti con SM al fine di permettere loro una completa realizzazione di sé come donne.

- **Psichiatra:** valutazione per disturbi dell'affettività, disturbi di personalità; intervento urgente in caso di episodio depressivo acuto;
- **Fisiatra:** valutazione e presa in carico secondo progetti finalizzati. La Riabilitazione comprende un complesso di interventi orientati a contrastare gli esiti dei deficit, sostenere il raggiungimento dei livelli massimi di autonomia fisica, psichica e sociale, promuovere il benessere psichico e la più ampia espressione della vita relazionale ed affettiva. Fin dalla prima visita si ha una "presa in carico" totale del paziente; viene programmata un'osservazione seriata nel tempo caratterizzata da controlli clinici programmati per seguire l'andamento clinico e le modificazioni legate alla malattia. Questa modalità di approccio consente l'individuazione delle criticità della malattia in ogni singolo paziente, la possibilità di osservare e prevedere l'andamento della malattia nel singolo soggetto, adattare il progetto alle modifiche cliniche e subcliniche. Si attiva in questo modo un meccanismo di coping, lavorando su un progetto in una malattia che è di per sé disprogettuale;
- **Neurofisiologo clinico:** studio funzionale multimodale, altri accertamenti in base al problema (es. EMG sfintere anale, PESS n. pudendo) e trattamenti specifici (Tossina);
- **Foniatra/logopedista:** valutazione della disartria, disfagia, progetto logopedico riabilitativo e studio della deglutizione;
- **Chirurgo proctologo:** visita, manometria rettale, terapia sintomatica della stipsi, rieducazione del piano perineale;
- **Cardiologo:** visita e ecocardiogramma;
- **Altri specialisti:** dermatologo, ematologo, reumatologo, nutrizionista, ecc.

TERAPIE SPECIFICHE E PERCORSI

TERAPEUTICI

Per ogni persona affetta da SM viene assicurato un trattamento personalizzato, secondo le più aggiornate linee guida condivise a livello internazionale.

È possibile distinguere tre campi di applicazione per il trattamento farmacologico della SM:

- 1) le terapie di fondo, *disease modifying drugs* (DMD),
- 2) il trattamento delle recidive,
- 3) la terapia sintomatica.

I farmaci DMD rappresentano un punto di forza nel trattamento della SM, con il principale obiettivo di prevenire o ritardare il più possibile la progressione della malattia e la comparsa di ricadute e, quindi, di modificare la storia naturale della SM. In sintesi, il bersaglio delle terapie DMD è principalmente la modulazione dell'infiammazione immuno-mediata che è prevalentemente correlata ai Linfociti-T. I linfociti attivati attraversano la barriera ematoencefalica e avviano la cascata infiammatoria che contribuisce al processo della demielinizzazione multifocale e del danno assonale.

Tra i trattamenti DMD vengono individuate tre classi principali:

- **farmaci immunomodulanti, β IFN e GA** [35-38]
- **farmaci immuno-soppressori, MITOXANTRONE** [39]
- **farmaci biologici di nuova introduzione, NATALIZUMAB (TYSABRI®)** [40-44].

FARMACI AUTORIZZATI

Interferone β 1a e β 1b

DESCRIZIONE FARMACO

Interferone beta 1a - L03AB07

Avonex® (Dompè) 30 mcg/0,5 ml soluzione i.m.

Rebif® (Merk Serono) 22 e 44 mcg soluzione s.c.

Interferone beta 1b - L03AB08

Betaferon® (Bayer) 250 mcg/ml s.c.

Classe A - Tipo di ricetta: RR

◆ il farmaco è prescrivibile a carico del SSN con Nota AIFA 65

INDICAZIONI

Interferone β 1a

Indicato nella forma RRMS sia per ridurre la frequenza delle esacerbazioni cliniche, sia per rallentare la progressione della disabilità fisica. (L'Avonex è anche indicato per pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizzante, se sono state escluse altre diagnosi e se c'è un alto rischio di sviluppare la SM clinicamente definita).

Interferone β 1b

Indicato nella forma RRMS per ridurre la frequenza delle recidive e nella SPMS in fase attiva della malattia.

► BENEFICI

Interferone β 1a

La sua efficacia è stata dimostrata nella riduzione del rischio di ricadute e nel rallentare la progressione della disabilità in RRMS; effetti significativi sono stati evidenziati nel diminuire la probabilità di sviluppo della SM clinicamente definita in pz che hanno mostrato un primo evento demielinizzante.

Interferone β 1b

Il farmaco si è dimostrato efficace nel diminuire la frequenza delle esacerbazioni, aumentare il tempo della prima ricaduta, rallentare l'aumento dell'area totale delle lesioni valutata all'MRI in pazienti con RRMS; effetti significativi si sono osservati nella riduzione del valore di EDSS, del tasso di ricadute e del volume delle lesioni all'MRI in SPMS.

► RISCHI PRINCIPALI

- Sintomi simil-influenzali (mialgia, affaticamento, malessere generalizzato, mal di testa e febbre)
- Reazioni al sito di iniezione (eritema, dolore, gonfiore, e lesione alla cute)
- Disturbi comportamentali (depressione e tentativi di suicidio)
- Fenomeni autoimmuni (sviluppo di anticorpi anti-tiroide, contro antigeni nucleari e muscolari, disfunzioni tiroidee e epatiche, miastenia gravis, lupus eritematosus sistemico)
- Comparsa di anticorpi neutralizzanti (NAb)

Glatiramer acetato

DESCRIZIONE FARMACO

Immunostimolanti - L03AX13
Copaxone® (Teva pharma) 20 mg polvere per iniezione s.c.
Classe A - Tipo di ricetta: RR

◆ il farmaco è prescrivibile a carico del SSN con Nota AIFA 65

► BENEFICI

Il farmaco ha riportato significativi miglioramenti nella riduzione della frequenza di ricadute nei pz con RRMS, specialmente in quelli con minima disabilità neurologica all'inizio del trattamento; effetti significativi sono stati evidenziati nella riduzione dello sviluppo di nuove lesioni T-1 in accrescimento riportate all'MRI.

Mitoxantrone

DESCRIZIONE FARMACO

Antracicline e sostanze correlate - L01DB07
Novantrone® (Meda Pharma) 2 mg/ml soluzione per infusione e.v.

Classe H - Tipo di ricetta: Osp

► BENEFICI

Il farmaco è risultato efficace nel ridurre la frequenza delle ricadute e la disabilità neurologica in pz con SPMS ma anche in pz con RRMS in peggioramento.

INDICAZIONI

Indicato per ridurre la frequenza delle recidive in pazienti deambulanti (cioè in grado di camminare senza aiuto) affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante, con fasi di remissione, caratterizzata da almeno due attacchi di disfunzione neurologica nel precedente periodo di due anni.

► RISCHI PRINCIPALI

- Reazioni al sito di iniezione (dolore, eritema e indurimento della pelle)
- Reazioni idiosincrasiche meno frequenti (vampate, dispnea, palpitazione e ansia)
- Altre reazioni in seguito ad una terapia prolungata (lipoatrofia, linfadenopatia e alterazione dei parametri ematologici e epatici)

INDICAZIONI

Indicato nei pazienti ambulatoriali (non ancora costretti alla sedia a rotelle) affetti da sclerosi multipla progressiva cronica secondaria con o senza attacchi intermittenti che siano in una fase attiva della malattia; questa fase viene definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto in 18 mesi.

► RISCHI PRINCIPALI

- Cardiotoxicità in seguito a captazione dal farmaco da parte dei miociti e formazione di chelati con il ferro
- Alterazioni ematologiche (leucopenia, neutropenia, anemia e trombocitopenia)
- Infezioni del tratto urinario; nausea; amenorrea; alopecia

Natalizumab

DESCRIZIONE FARMACO

Immunosoppressori selettivi - L04AA23

Tysabri® (Biogen Dompè) 300 mg 15 ml soluzione per infusione e.v.

Classe H - Tipo di ricetta: Osp

◆ il farmaco è sottoposto a monitoraggio tramite Registro AIFA

► BENEFICI

Il natalizumab è stato studiato in pazienti affetti da SM, in due studi di fase III randomizzati in doppio cieco l’AFFIRM [45] e il SENTINEL [46]. Entrambi gli studi hanno dimostrato l’efficacia del farmaco nel rallentare la progressione della malattia, nel ridurre le ricadute, e nel migliorare i parametri MRI. Attualmente non è possibile affermare con certezza che il natalizumab sia più efficace dell’interferone β . Infatti, gli studi condotti per quest’ultimo, sono difficilmente confrontabili con quelli del natalizumab. Pertanto, al fine di dichiarare la superiorità di un trattamento rispetto all’altro risulta indispensabile uno studio testa a testa attualmente non ancora disponibile [43].

INDICAZIONI

Indicato come monoterapia disease-modifying nella sclerosi multipla recidivante - remittente ad elevata attività nei pazienti con un’elevata attività della malattia nonostante la terapia con interferone-beta, oppure nei pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida.

► RISCHI PRINCIPALI

- Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)
- Danno epatico
- Altri effetti avversi: emicrania, fatica, infezioni del tratto urinario, depressione, artralgia e infezioni del tratto respiratorio

FARMACI UTILIZZATI OFF LABEL

Nella terapia della SM, accanto alle terapie già registrate e basate su trial clinici randomizzati, vengono comunemente utilizzati altri trattamenti che, pur non disponendo di studi controllati, sono ormai da tempo entrati nell'uso corrente: Ciclofosfamide e Azatioprina, più raramente Methotrexato, in alcuni casi molto selezionati, Immunoglobuline endovena umane ad alta dose e plasmateresi [47-50].

Azatioprina

DESCRIZIONE FARMACO

Altri immunosoppressori- L04AX01
Azafor® (Sofar), Azatioprina Hexal® (Hexal),
Azatioprina Well (GSK) e Immunoprin (Ebewe Italia) 50 mg cpr.

Classe A - Tipo di ricetta: RR e RNR

► BENEFICI

Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre la frequenza delle ricadute ma non è chiaro se questo beneficio clinico prevale sul rischio di tossicità.

INDICAZIONI

Non autorizzati per il trattamento della SM, bensì utilizzati "off-label" in un ristretto numero di pazienti, sia con decorso moderato che severo, o con frequenti ricadute.

► RISCHI PRINCIPALI

- Nausea, vomito, anemia aplastica, ulcerazioni delle mucose
- Raro rischio di neoplasie
- Alterazione del metabolismo epatico (colestasi)

Ciclofosfamide

DESCRIZIONE FARMACO

Analoghi delle mostarde azotate – L01AA01
Endoxan Baxter® (Baxter) 50 mg cpr.

Classe A - Tipo di ricetta: RNR

► BENEFICI

Alte dosi del farmaco in terapia combinata con ACTH hanno riportato una stabilizzazione nella SM progressiva; dosi pulsanti del farmaco ad intervalli mensili sono state valutate per il trattamento della forme progressive ma il regime della terapia risulta essere troppo tossico per una terapia a lungo termine per pz con SM; inoltre trattamenti mensili hanno riportato benefici nel trattamento della RRMS ma non sono statisticamente significativi.

INDICAZIONI

Non autorizzati per il trattamento della SM, bensì utilizzati "off-label" in un ristretto numero di pazienti, sia con decorso moderato che severo, o con frequenti ricadute.

► RISCHI PRINCIPALI

- Alopecia
- Cistite emorragica
- Nausea, vomito
- Anemia aplastica
- Raro rischio di neoplasie

Metotrexato

DESCRIZIONE FARMACO

Analoghi dell'acido folico - L01BA01
Diverse specialità medicinali, vari dosaggi.

Classe A/H - Tipo di ricetta: RNR/OSP

INDICAZIONI

Non autorizzati per il trattamento della SM, bensì utilizzati "off-label" in un ristretto numero di pazienti, sia con decorso moderato che severo, o con frequenti ricadute.

► BENEFICI

La terapia con il metotrexato ha mostrato un rallentamento della progressione della malattia nella SPMS.

► RISCHI PRINCIPALI

- Polmonite
- Cirrosi
- Nausea, vomito
- Anemia aplastica
- Raro rischio di neoplasie

Le immunoglobuline trovano indicazione come trattamento di II linea da riservare a pazienti che non rispondono ad altre terapie, che hanno controindicazioni per altri trattamenti o in corso di gravidanza/puerperio. Alcuni studi hanno dimostrato un'efficacia delle immunoglobuline sulla riduzione delle ricadute, riduzione della progressione di disabilità [51;52].

In casi particolarmente severi, casi di SM aggressiva "no responder" alle terapie correnti, può essere indicato trapianto di midollo autologo [53], secondo un protocollo concordato con gli ematologi.

TRATTAMENTO DELLA RRMS

Farmaci utilizzati come prima linea di trattamento

Interferone β (IFN β) e glatiramer acetato (GA) vengono utilizzati come prima linea di trattamento per la SM, sulla base di forti evidenze derivanti da numerosi trial di fase III [54-61].

L'IFN β viene impiegato come prima linea di trattamento della RRMS ed è disponibile in tre differenti formulazioni: IFN β -1a 6MU (30 μ g) per iniezione i.m. settimanale (Avonex®), IFN β -1a 22 e 44 μ g per iniezione s.c. 3 volte alla settimana (Rebif®) e IFN β -1b 8 MU (250 μ g) per iniezione s.c. a giorni alterni (Betaferon®, Extavia®). Avonex® Betaferon® sono approvati anche per il trattamento delle forme CIS.

Il glatiramer acetato (Copaxone®) è un polipeptide aminoacidico costituito da una sequenza di quattro amminoacidi (tirosina, glutammato, alanina e lisina). Questo farmaco è approvato per il trattamento della RRMS con una dose giornaliera di 20 μ g per iniezione s.c.

I trattamenti immunomodulanti approvati hanno dimostrato un'efficacia tra loro comparabile in termini di riduzione di ricadute, rallentamento della progressione di disabilità e riduzione del carico lesionale e dell'attività di malattia alla RM. Studi clinici di comparazione mostrano risultati

contraddittori che risentono delle numerose differenze metodologiche (durata dello studio, *end-point* scelti, caratteristiche dei pazienti., via di somministrazione, dose ecc.).

Sebbene sia possibile comparare tali studi tramite i principi dell'*Evidence Based Medicine*, la fonte di dati più attendibile per confrontare l'efficacia dei diversi farmaci è rappresentata dagli studi testa a testa.

Attualmente sono stati condotti 5 trial che hanno confrontato in modo diretto i farmaci di prima linea per la RRMS: EVIDENCE [61], INCOMIN [60], REGARD [62], BECOME [63] e BEYOND [64]. Per maggiori dettagli si veda Tabella 3.

Tabella 3 Principali trial testa-a-testa dei farmaci DMD nella RRMS

Trial (anno)	Trattamenti a confronto	Risultati principali
EVIDENCE [61] (2002)	Rebif 44 vs. Avonex	A favore del Rebif 44: <ul style="list-style-type: none"> - più alta % di pz liberi da ricadute a 24 e 48 settimane; - minori lesioni attive all'MRI; A favore dell'Avonex: <ul style="list-style-type: none"> - minori reazioni al sito di iniezione; - minori alterazioni degli enzimi epatici; - minore alterazione della conta leucocitaria; - minore formazione dei NAb
INCOMIN [60] (2002)	Betaferon vs. Avonex	A favore del Betaferon: <ul style="list-style-type: none"> - più alta % di pz liberi da ricadute a 2 anni; - minori lesioni attive all'MRI; - più lenta progressione della malattia
REGARD [62] (2008)	Rebif 44 vs. Copaxone	A favore del Rebif 44: <ul style="list-style-type: none"> - minor numero di lesioni Gd+; Nessuna differenza tra i due farmaci per: <ul style="list-style-type: none"> - numero e nuove lesioni T2 e T1; - % complessiva di reazioni avverse;-
BECOME (2007)	Betaferon vs. Copaxone	Nessuna differenza tra i due farmaci per: <ul style="list-style-type: none"> - tasso di ricadute annuo - progressione della disabilità - esiti MRI
BEYOND [64] (2008)	Betaferon 500 µg vs. 250 µg Betaferon vs. Copaxone	Nessuna differenza tra i trattamenti per: <ul style="list-style-type: none"> - rischio di ricadute; - esiti MRI

Farmaci utilizzati come seconda linea di trattamento

I due trattamenti farmacologici registrati per la SM, e impiegati prevalentemente come seconda linea per la RRMS, sono il mitoxantrone (Novantrone®) e il natalizumab (Tysabri®).

Il mitoxantrone viene impiegato nella SM in virtù della sua azione immunosoppressiva verso i linfociti T, B e verso i macrofagi. Diversi trial hanno confermato l'efficacia del mitoxantrone nella RRMS e nella SPMS, in particolare nei decorsi caratterizzati da un'alta attività e da un rapido peggioramento della malattia. Nei casi con una SM grave con alta attività, il mitoxantrone può

essere utilizzato già come trattamento di prima linea, nell'ottica della induction therapy (si veda paragrafo INDUCTION VS ESCALATION THERAPY).

Inoltre, il mitoxantrone può costituire una valida alternativa terapeutica per tutti quei pazienti con RRMS non rispondenti a IFN β o GA.

Il natalizumab rappresenta il primo anticorpo monoclonale indicato per il trattamento della RRMS e approvato da FDA nel 2004. Dopo il ritiro del farmaco per problemi di sicurezza, è stato riammesso sul mercato sia statunitense sia europeo nel 2006 con strette limitazioni d'impiego. La sua principale azione si esplica attraverso l'inibizione della migrazione dei linfociti T dal circolo sanguigno al sistema nervoso centrale.

Il natalizumab oltre ad essere indicato come trattamento di seconda linea nei pazienti non *responder* ai DMD è indicato anche per le forme di SM più aggressive e a rapida progressione come trattamento di prima linea.

Oltre ai trattamenti citati, come terapia di seconda linea per la RRMS, trovano impiego anche altri farmaci immunosoppressori non esplicitamente indicati per la SM, quali azatioprina, metotrexato e ciclofosfamide.

TRATTAMENTO DELLE FORME PROGRESSIVE DELLA SM

Diversi agenti terapeutici sono stati testati per le forme progressive di SM senza tuttavia mostrare risultati promettenti. L'IFN β 1b è risultato efficace nella SPMS solo nel sottogruppo di pazienti con attività di malattia [65-67], pertanto è indicato nei pazienti con SPMS che presentano ancora ricadute [68]. La terapia a base di GA non ha mostrato alcun miglioramento clinico significativo nei pazienti con SMPS [69].

Il mitoxantrone (Novantrone®) è approvato nella SPMS alla dose cumulativa di 140 mg/ m², raggiunta con vari protocolli di somministrazione. Tuttavia, non esistono dati robusti che dimostrino l'efficacia del mitoxantrone nei pazienti con SPMS caratterizzata da un lento peggioramento della disabilità senza ricadute. Pertanto il farmaco dovrebbe essere utilizzato nei casi in cui l'attività infiammatoria sia clinicamente evidente (ricadute, rapido peggioramento della disabilità) o dimostrata dall'MRI (Lesioni Gd+).

Non sono disponibili, al momento attuale, farmaci di provata efficacia per la PPMS. Alcuni trial con i farmaci attualmente registrati per la SM non hanno mostrato evidente beneficio nei confronti nel rallentare la progressione della malattia [70;71].

[72-76]

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA

La presenza di danno assonale precoce e irreversibile nei pazienti con SM [77-79], e la riduzione del beneficio di un trattamento farmacologico ritardato, suggeriscono che i farmaci DMD dovrebbero essere iniziati in una fase precoce della malattia, anche subito dopo un primo episodio clinico di demielinizzazione (CIS).

Recenti studi hanno confermato l'importanza di avviare **tempestivamente il trattamento farmacologico** [80;81], per maggiori dettagli si veda Tabella 4.

Tabella 4 Principali trial a sostegno del trattamento precoce con DMD

Trial (anno)	Trattamento	Risultati principali
CHAMPS [82] 2000	Avonex vs placebo	- ritardo di 9-13 mesi nel tempo di comparsa del secondo attacco risulta - miglioramenti sui parametri MRI. A favore del Betaferon:
BENEFIT[30;83;84] 2007	Betaferon vs placebo	- minor % di conversione di CIS in CDMS (SM Clinicamente Definita da un secondo attacco clinico o aumento di almeno 1,5 EDSS); - più lenta progressione della malattia a due anni. - il rischio di progressione della malattia viene ridotto del 40% in un periodo di 3 anni, in termini di peggioramento della scala EDSS
ETOMS [31] 2001	Rebif 22 vs placebo	A favore del Rebif 22: - minor % di conversione di CIS in CDMS.
PRECISE [85] 2009	Copaxone vs placebo	A favore del Copaxone: - minore rischio di sviluppare clinicamente la SM (basata su un secondo attacco clinico).
REFLEX 2010	Rebif 44 2vv/sett. vs 1vv/sett vs placebo	Studio in corso

INDUCTION VS ESCALATION THERAPY

L'approccio terapeutico nella pratica clinica può realizzarsi attraverso 2 modalità : l'*escalation therapy* (1) e l'*induction therapy* (2) [86-88].

L'*escalation therapy*, schema di riferimento piramide terapeutica, rappresenta una strategia che prevede come prima linea di terapia interferone β e glatiramer acetato e in caso di risposta inadeguata aumento di dosaggio o passaggio ad altro immunomodulante. Una seconda linea di trattamento prevede l'utilizzo di immunosoppressori, quali mitoxantrone, ciclofosfamide e natalizumab. Dal momento che questi farmaci hanno una efficacia relativa e considerato che una certa quota di pazienti potrebbe proseguire tale terapia nonostante la progressione della malattia, è necessario evitare ritardi nella scelta del trattamento ottimale per ovviare all'accumulo di disabilità. La combinazione di agenti immunomodulanti e immunosoppressori rappresenta un ulteriore passaggio nell'*escalation therapy*, ma ad oggi non ci sono evidenze di efficacia.

Il trapianto di midollo osseo (*Bone Marrow Transplantation*, BMT) rappresenta un'opzione per casi selezionati per severità e mancanza di risposta ai correnti trattamenti.

L'*induction therapy* rappresenta un approccio molto più aggressivo al trattamento della RRMS. Questa strategia si basa sull'uso di un trattamento intenso e di breve durata con

immunosoppressori, mitoxantrone, seguito da un trattamento di mantenimento con immunomodulanti, una volta che è stata raggiunta la stabilizzazione clinica della malattia [88]. Questa strategia di trattamento è particolarmente raccomandata per quelle forme di RRMS aggressiva che, sebbene non codificate precisamente in letteratura, mostrano un decorso veloce e acuto con comparsa di disabilità in un lasso di tempo inferiore a un mese. Tuttavia, va considerato che questo approccio, se da un lato permette una maggiore efficacia del trattamento, dall'altro espone il paziente a una maggiore probabilità di effetti avversi gravi [80].

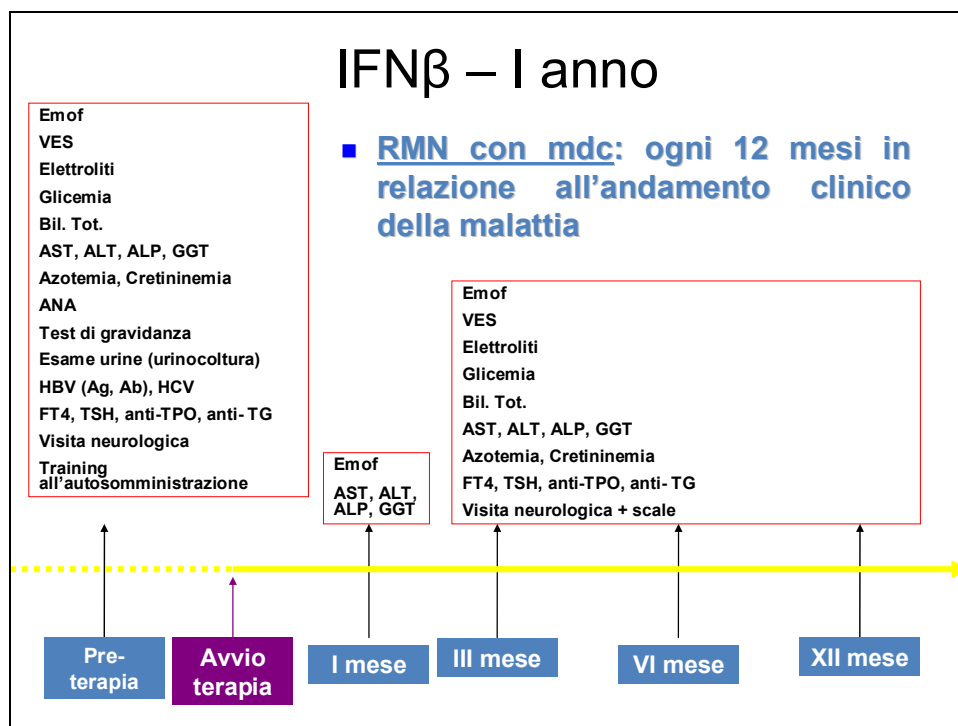
ELEMENTI PER USO APPROPRIATO DEI FARMACI

Si rimanda all'ALLEGATO N. 3
Elementi per uso appropriato dei farmaci nella SM.

IMMUNOMODULANTI

Preparazione del paziente al trattamento con interferone e follow-up in corso di terapia

Figura 1. Percorso terapeutico per l'interferone

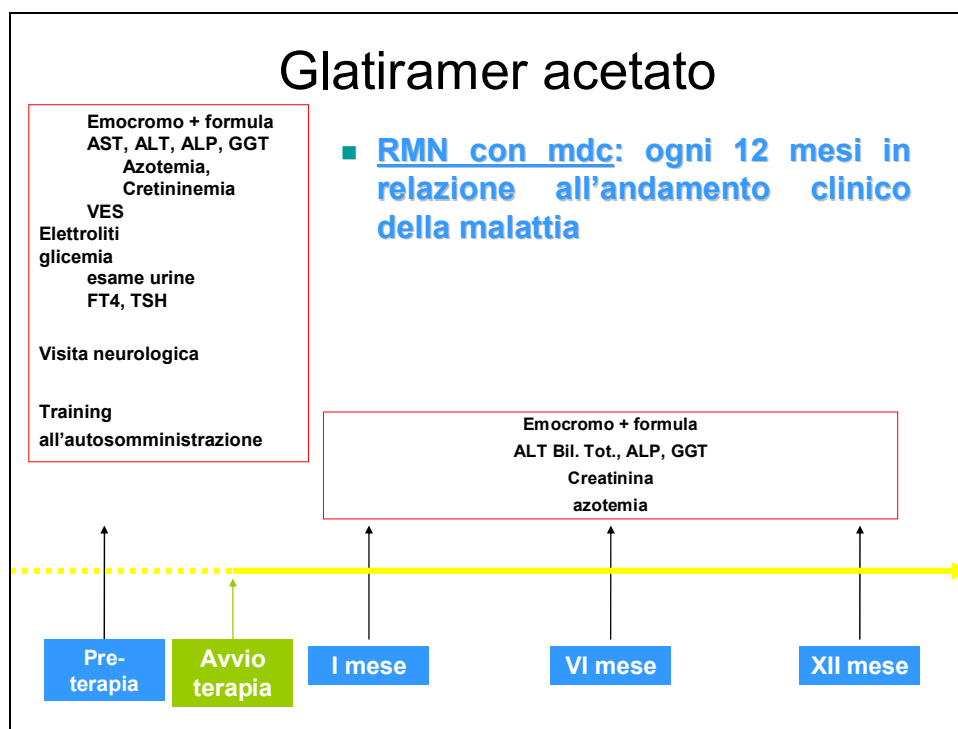


- a. Colloquio informativo sui farmaci disponibili e loro caratteristiche esteso anche ai familiari;
- b. Esami di laboratorio pre-terapia (Figura 1):
 - a. Emocromo + formula,
 - b. funzionalità epatica e renale,

- c. glicemia,
 - d. HCV e HBV,
 - e. ANA,
 - f. esame urine,
 - g. FT4, TSH,
 - h. anticorpi anti-perossidasi e anti-tireoglobulina,
 - i. beta-HCG,
- c. Valutazione endocrinologica + ecografia tiroidea (se necessaria);
 - d. Visita psichiatrica (se presente depressione);
 - e. Visita neurologica basale;
 - f. RM cerebrale e cervicale senza e con mezzo di contrasto, se non già di recente eseguita dal paziente;
 - g. Addestramento alla somministrazione del farmaco e norme igienico-infermieristiche:
 - a. Spiegazione dei meccanismi d'azione del farmaco, consegna di materiale informativo,
 - b. Modalità di auto-somministrazione, sotto la guida dell'infermiera,
 - c. Guida alla gestione degli effetti collaterali e indicazioni per minimizzarli,
 - h. Follow-up primo anno. Ogni paziente è seguito attraverso DH/DS:
 - a. Al 1°, 3°, 6° e 12° mese,
 - i. Valutazione della tollerabilità del farmaco e aderenza alla terapia,
 - ii. esami di laboratorio,
 - b. Almeno 6° e 12° mese:
 - i. Visita neurologica EDSS,
 - c. Al 12° mese:
 - i. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc.
 - i. Follow-up dal 2° anno in poi. Ogni paziente viene seguito attraverso l'ambulatorio dedicato alla SM e viene invitato ad effettuare i seguenti controlli:
 - a. Esami di laboratorio ogni 6 mesi
 - b. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc almeno ogni 2 anni e comunque in base al decorso clinico
 - c. visita neurologica semestrale ambulatoriale.

Preparazione del paziente al trattamento con glatiramer acetato e follow-up in corso di terapia

Figura 2 Percorso terapeutico per il glatiramer acetato



- 1) Colloquio informativo sui farmaci disponibili e loro caratteristiche estesi anche ai familiari;
- 2) Esami di laboratorio pre-terapia (Figura 2):
 - a) Emocromo,
 - b) funzionalità epatica e renale,
 - c) glicemia,
 - d) esame urine,
 - e) FT4, TSH.
- 3) visita neurologica EDSS;
- 4) anamnesi per storia di allergia ed eventuale visita allergologica;
- 5) RM cerebrale e cervicale senza e con mezzo di contrasto, se non già di recente eseguita dal paziente;
- 6) Addestramento alla somministrazione del farmaco e norme igienico-infermieristiche:
 - a) Spiegazione dei meccanismi d'azione del farmaco, consegna di materiale informativo,
 - b) Modalità di auto-somministrazione, sotto la guida dell'infermiera,
 - c) Guida alla gestione dei possibili effetti collaterali,
- 7) Follow-up: controlli da eseguire ogni 12 mesi:
 - a) funzionalità epatica,
 - b) visita neurologica EDSS,
 - c) valutazione della compliance e della tollerabilità del farmaco: controllo siti di iniezione.

IMMUNOSOPPRESSORI

Preparazione del paziente al trattamento con immunosoppressori e follow-up in corso di terapia

- 1) Colloquio informativo esteso ai familiari sui farmaci disponibili, loro caratteristiche e possibili rischi a breve e lungo termine;
- 2) La scelta di un trattamento immunosoppressivo implica la necessaria considerazione del potenziale rischio di infertilità e di teratogenicità, di cui il paziente con sclerosi multipla deve essere informato. È utile programmare un ulteriore colloquio preliminare con il singolo e/o di coppia mirato a:
 - Valutazione del desiderio di procreazione.
 - Programmazione concordata della genitorialità in relazione al tipo e alla durata del trattamento.

Nella donna affetta da SM sono indicati i seguenti provvedimenti:

- a) valutazione ginecologico-ostetrica (PAP test),
- b) contraccezione,
- c) se in età fertile, coinvolgimento di Centro Esperto per conservazione dell'ovocita.

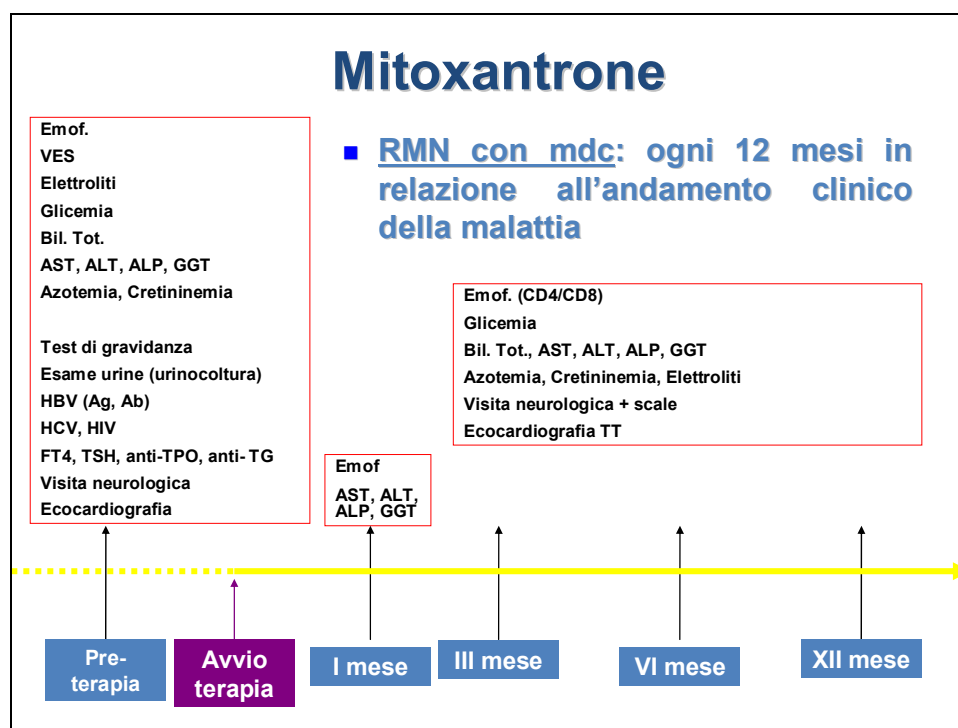
Nell'uomo affetto da SM sono indicati i seguenti accertamenti:

- d) spermioγραμμα,
 - e) eventuale deposito del seme,
- 3) Esami ematochimici:
- a) VES,
 - b) Elettroliti,
 - c) Glicemia,
 - d) Bilirubina totale,
 - e) AST, ALT, ALP, GGT,
 - f) Azotemia, Creatinemia,
 - g) Test di gravidanza,
 - h) Esame urine (urinocoltura),
 - i) HBV (Ag, Ab),
 - j) HCV, HIV,
 - k) FT4, TSH, anti-TPO, anti-TG.
- 4) Esami strumentali:
- a) Rx torace,
 - b) Ecografia addome sup. e inf.,
 - c) Visita cardiologica + ECG, Ecocardiografia trans-toracica (Mitoxantrone),

- d) Visita urologica e valutazione ristagno post-minzionale, uroflussimetria (Ciclofosfamide),
- 5) Visita neurologica EDSS;
- 6) Eventuale valutazione neuropsicologica;
- 7) Eventuale visita psichiatrica;
- 8) RM cerebrale e cervicale senza e con mezzo di contrasto prima dell'inizio di terapia;
- 9) Firma del consenso al trattamento (in cartella clinica).

Mitoxantrone

Figura 3 Percorso terapeutico per il mitoxantrone



Protocollo di somministrazione

Terapia infusioneale:

- a. dose di 8-10 mg/mq ogni 28 gg per 3-5 mesi (fase induttiva)
- b. seguito da 10-12 mg/mq ogni 3 mesi (terapia di mantenimento).

Esistono diversi schemi di trattamento e dosaggio variabili compresi fra 5, 8, 10, 12 mg/mq [89]

Prima della terapia, infondere farmaci antiemetici ad es. tropisetron cloridrato 5 mg.

Al domicilio metoclopramide al bisogno o tropisetron per via orale.

Al termine dell'infusione, effettuare lavaggio della via venosa di accesso con fisiologica 250 cc

Monitoraggio ed esami serati

Esami di laboratorio (Figura 3):

- emocromo, funzionalità epatica e renale dopo 10-21 gg. dall'infusione

Provvedimenti necessari:

- ripetere l'emocromo in caso di leucopenia;
- ridurre la dose al 70%-50% se al nadir WBC < 2000 e linfociti < 1000;
- attento monitoraggio ematologico.

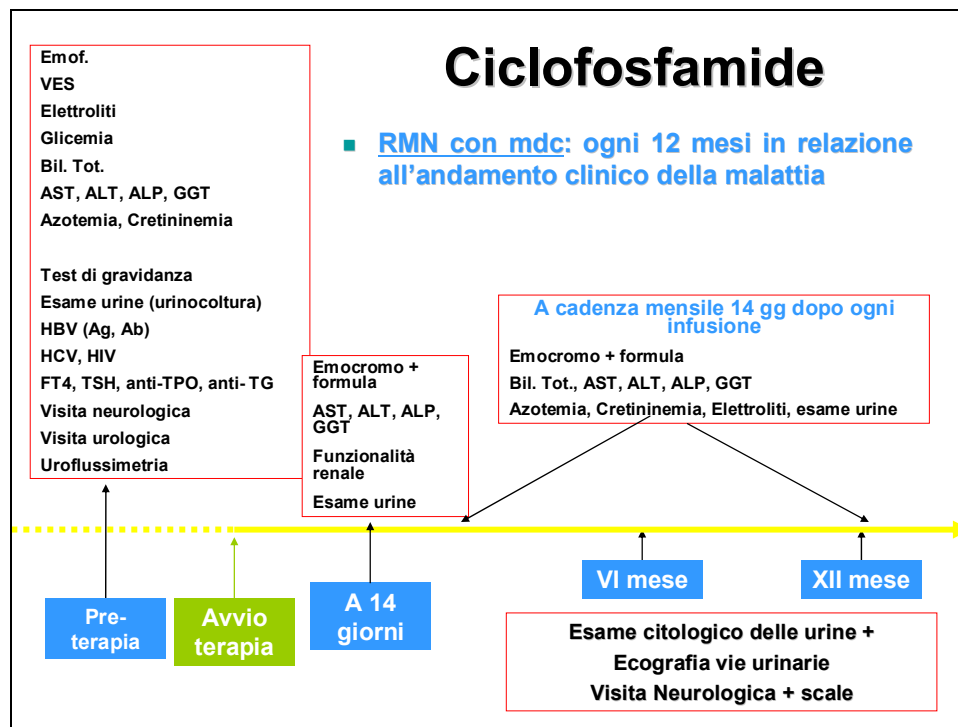
- monitoraggio cardiologico (Ecocardiografia ogni 3-6 mesi per controllo FE)

Provvedimenti necessari:

- sospendere il trattamento se FE scende sotto il 50% o se riduce del 15% rispetto al valore basale;
- monitorare per 2 anni il paziente dalla fine del trattamento.

Ciclofosfamide

Figura 4 Percorso terapeutico per la ciclofosfamide



Protocollo di somministrazione

Terapia infusioneale:

Dosaggio 1000 mg/mq 1 v / mese per 12 mesi.

Infusioni a mesi alterni nel 2° anno.

Lavaggio dell'accesso venoso con fisiologica 500 cc + idratazione 1000 cc.

Cateterismo urinario se è presente vescica ritentiva e lavaggio con fisiologica.

Antimetici.

Impiego di Mesna 2 cc iv. x 3 volte durante la infusione del farmaco.

Monitoraggio ed esami serati

Esami di laboratorio (Figura 4):

- prelievo ogni 14 gg emocromo, funzione epatica e renale, esame urine
- esame citologico delle urine + ecografia vie urinarie ogni 6 mesi (se citologia urinaria patologica per displasia dell'urotelio utilizzare metodica FISH).

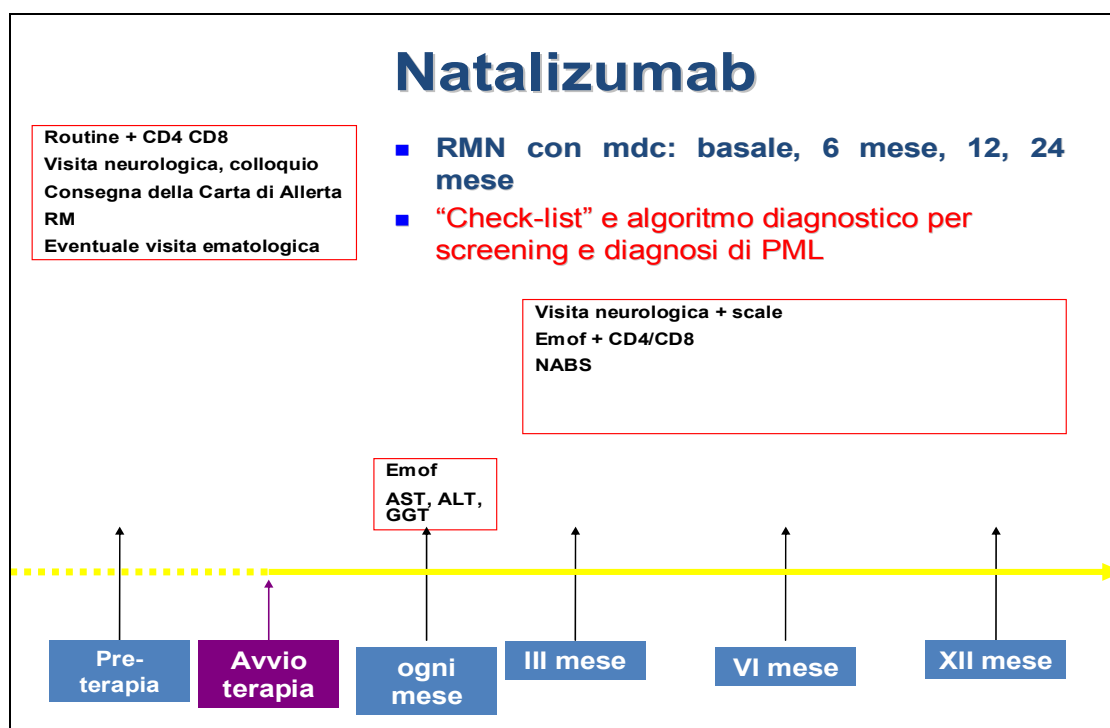
Provvedimenti necessari in caso di cistite emorragica:

- Idratazione, acidificazione delle urine, terapia con chinolonici a dose piena.

Natalizumab

Si rimanda all'ALLEGATO N. 2 e si veda anche Figura 5.

Figura 5 Percorso terapeutico per il natalizumab



TERAPIA DELLE RICADUTE

Le recidive sono rappresentate dalla comparsa di un nuovo sintomo neurologico o dall'aggravamento di un sintomo preesistente della durata di almeno 24 ore non attribuibile ad altra causa.

Alcuni pazienti con SMRR possono presentare fluttuazioni cliniche di modesta entità caratterizzate da spontanea regressione senza esiti nel corso di alcuni giorni, che pertanto non devono essere necessariamente trattate.

In caso di franca ricaduta con significativo deficit neurologico di nuova insorgenza, la terapia farmacologica standard è rappresentata da trattamento con corticosteroidi (metilprednisolone o steroidi equivalenti) ad alte dosi.

Schemi di trattamento:

Metilprednisolone 1g e.v. in soluzione fisiologica 500 cc/die somministrato in 1-2 ore al mattino x 3-5 gg consecutivi, associato a protezione gastrica con inibitori di pompa per 30 gg.

La posologia può variare in base al peso corporeo (es. 750mg/die se ≤ 50 kg) e alle eventuali patologie concomitanti.

A giudizio del clinico può seguire terapia scalare con steroidi per os per 9-12gg.

Un recente studio ha dimostrato che la terapia steroidea con metilprednisolone ad alte dosi somministrata per via orale ha un'efficacia comparabile a quella e.v. nel ridurre le lesioni captanti gadolinio alla RM in pazienti con SM subito dopo una ricaduta clinica. Ha inoltre il medesimo profilo di tollerabilità e sicurezza [90].

Numerosi trial clinici hanno accertato come l'immediata somministrazione di corticosteroidi acceleri il recupero dalla recidiva [91-93], pertanto un trattamento avviato precocemente nel corso della recidiva favorisce una migliore risposta clinica.

Non esiste alcuna dimostrazione che la somministrazione cronica e prolungata di steroidi sia efficace nella SM [94].

È inoltre noto che pazienti in fase progressiva di malattia possono mostrare risposte parziali o nulle alla terapia steroidea.

L'impiego di Plasmaferesi (TPE), 4-5 scambi, è attualmente proposta come indicazione di II linea in fase iperacuta nelle ricadute di grado severo in pazienti RRMS che non rispondono alla terapia [95] o in caso di controindicazioni agli steroidi.

TERAPIE SINTOMATICHE

Disturbi genito-urinari, dell'affettività, sintomi quali fatica, disfagia, disartria, dolori, fenomeni parossistici, spasticità, possono risultare fortemente invalidanti ed avere un impatto negativo sulla qualità della vita della persona.

Anche i trattamenti a lungo termine possono a loro volta causare o aumentare alcuni sintomi (spasticità, fatica).

La cura della malattia si avvale pertanto dell'impiego di numerosi **trattamenti sintomatici** allo scopo di consentire a ciascuna persona affetta da SM di mantenere il più alto livello funzionale possibile sia in termini fisici che cognitivi.

La gestione adeguata della terapia sintomatica è necessariamente preceduta dall'identificazione corretta del sintomo da trattare. È importante:

- discutere i sintomi con il paziente per comprenderne le caratteristiche, l'entità, l'impatto sulla qualità di vita in relazione alla quotidianità del singolo
- riconoscere precocemente i sintomi trattabili
- utilizzare un approccio multidisciplinare e personalizzato
- individuare appropriate strategie terapeutiche.

I sintomi più frequentemente trattati e sottoposti a prescrizione medica sono:

1. Fatica
2. Spasticità
3. Dolore
4. Disordini dell'umore
5. Disfunzione vescicale

La fatica

Oltre a limitare l'autonomia nelle comuni attività quotidiane, il lavoro e la vita sociale la fatica interferisce con la prestazione cognitiva riducendo le capacità attentive e la concentrazione. Spesso è associata a depressione, dolore, disturbi del sonno ed è strettamente correlata alla disabilità e alla durata di SM, pur essendo presente in tutti gli stadi di malattia.

Gli strumenti di misurazione a disposizione del clinico sono eterogenei: è utile adottare una scala di quantificazione quale la FSS (Fatigue Severity Scale).

Si raccomanda inoltre un'attenta raccolta delle notizie anamnestiche:

- caratteristiche del sintomo (es: fatica fisica e mentale, correlazione con le attività quotidiane e gli orari di lavoro ecc.);
- presenza di altri sintomi: depressione disordini cognitivi, dolore, disturbi del sonno;
- presenza di fattori "precipitanti" o che peggiorano il sintomo, eventualmente modificabili (situazioni stressanti, eccessiva attività fisica, ambiente caldo-umido, infezioni ecc.).

Il trattamento della fatica include un approccio:

- Non farmacologico (training, riabilitazione, terapia comportamentale, trattamenti alternativi);
- Farmacologico: amantadina, modafinil, anti-depressivi.

Nessun farmaco è attualmente approvato per la terapia della fatica tuttavia alcuni trattamenti hanno mostrato una certa efficacia in trial clinici randomizzati controllati: amantadina, antidepressivi, modafinil, aminopiridine.

1. **Amantadina**: meccanismo d'azione antivirale, libera dopamina; mostra un buon profilo di tollerabilità ed una piccola ma significativa riduzione della fatica rispetto a placebo [96-98].
2. **Pemolina**: azione stimolante SNC con meccanismo non ben conosciuto; presenta effetti collaterali non tollerati ed è efficace solo a breve termine [99]; efficacia inferiore rispetto a amantadina [97].
3. **Aminopiridine**: 4-aminopiridina (AP) e 3-4-diaminopiridina (DP): bloccano i canali del K⁺, migliorano conduzione nervosa; presentano un discreto profilo di efficacia su fatica e performance motoria ma sono possibili effetti collaterali anche gravi (crisi epilettiche, epatite) DP ha maggiore tossicità [100-103].
4. **Modafinil**: sembra svolgere un ruolo modulatore sui recettori α 1-adrenergici, pur non essendo un agonista diretto o indiretto di tali recettori; profilo di efficacia superiore a placebo, migliora la fatica se utilizzato a dosi inferiori rispetto a quelle indicate per narcolessia, ben tollerato [104;105].

Trattamenti per la fatica Revisione critica sistematica [106]

Sono stati presi in considerazione:

- "behavioural advice";
- farmaci (amantadina, pemolina, bloccanti canale K⁺, anti-depressivi);
- training;
- riabilitazione;
- terapie alternative.

Non vi sono studi randomizzati sulla terapia comportamentale. I dati clinici a nostra disposizione sono tuttavia disomogenei e vi sono scarse evidenze di efficacia. Si sottolinea un trend a favore dell'amantadina. In termini di farmaco-economia i trattamenti considerati sono poco costosi.

Limiti all'impiego di questi farmaci

- Pemolina: tossicità, dipendenza;
- AP e DP: potenziali effetti collaterali a carico del SNC ;
- Osservazioni aneddotiche su alcuni farmaci psico-stimolanti metilfenidato o destro-amfetamina con potenziale rischio di dipendenza.

Implicazioni nella pratica clinica

Nella pratica clinica è necessario:

- Adottare in prima istanza un trattamento non farmacologico e modificare i fattori influenti;
- Valutare possibili cofattori (dolore, depressione, insonnia) e trattarli adeguatamente;
- Scegliere un appropriato trattamento farmacologico (Tabella 5).

Tabella 5 Schema di trattamento

Farmaco	Dose iniziale	Mantenimento	Dose massima	Effetti collaterali
Amantadina	100 mg/di al mattino	100 mg/di o 100 mg x 2/di	300 mg/di	Insonnia Livaedo reticularis
Modafinil	100 mg/di al mattino	200 mg/di al mattino o 100 mg x 2/di	400 mg/di	Insonnia cefalea
Pemolina	18.75 mg/di al mattino	18,75-55.5 mg/di	93.75 mg/di	Insonnia irritabilità Epatotox.

La spasticità

Più del 90% dei pazienti affetti da SM definita presenta durante il decorso segni clinici correlati a spasticità.

Il trattamento della spasticità è finalizzato alla riduzione del dolore, al miglioramento della funzione, alla facilitazione del trattamento riabilitativo e della gestione quotidiana.

I possibili trattamenti farmacologici comprendono:

- antispastici per uso orale;
- trattamenti locali;
- baclofen intratecale.

Antispastici per uso orale

1. baclofen
2. tizanidina
3. eperisone cloridrato
4. gabapentin
5. diazepam
6. altri (Cannabis)

1. Baclofen per uso orale

a. Evidenze: [107-109]

b. meccanismo d'azione:

- agonista selettivo GABA-B
- diminuzione input eccitatorio (glutammato, sostanza P)
- Incremento dell'inibizione presinaptica
- effetto sulle vie mono- e poli-sinaptiche

- c. effetti clinici ed indicazioni:
 - riduzione degli spasmi flessori-estensori
 - riduzione dei riflessi mono e polisinpatici
 - ridotta iperreflessia sfinteriale
 - riduzione della spasticità
- d. effetti collaterali:
 - sonnolenza (63%)
 - debolezza (5-15%),
 - ipotonia atassia
 - fatica (2-4%)
 - confusione (1-11%),
 - cefalea (4-8%)
 - aumento frequenza di crisi epilettiche (incerto)
 - disturbi gastro-intestinali: nausea (4-12%), costipazione (2-6%)
 - astinenza: convulsioni, allucinazioni, spasticità di rimbalzo)
- e. posologia:
 - dose iniziale: 10 mg/die (5 mg × 2)
 - dose massima: 75 mg/die (25 mg × 3) fino a 100 mg/die.

2. Tizanidina

- a. Evidenze: efficacia sorapponibile a quella di baclofen [110-112]
- b. Meccanismo d'azione: agonista recettore alfa-2 adrenergico; Inibisce il rilascio aminoacidi eccitatori da interneuroni pre-sinaptici spinali
- c. Effetti collaterali: sedazione, ipotensione arteriosa
- d. Posologia: dose iniziale 2-4 mg, dose massima 36 mg /di
- e. Precauzioni d'impiego: monitoraggio funzione epatica [113].

3. Benzodiazepine: diazepam, clonazepam

- a. Meccanismo d'azione: stimolazione dei recettori GABA-A prevalentemente a livello troncale e spinale, incremento dell'inibizione presinaptica e riduzione dei riflessi mono e polisinpatici a livello spinale
- b. Effetti clinici: riduzione della resistenza allo stiramento, dei riflessi osteo-tendinei e degli spasmi dolorosi
- c. Efficacia: nessuna differenza tra diazepam e baclofen [114]; pari efficacia tra clonazepam e baclofen contro placebo [115]
- d. Effetti collaterali: sedazione sonnolenza, ridotta capacità attentiva e mnesica, ipostenia, incoordinazione, dipendenza
- e. Precauzioni d'impiego: prescrivere a bassa dose in terapie d'associazione per ridurre il rischio di depressione respiratoria.

4. Gabapentin

- a. Meccanismo d'azione: analogo del GABA
- b. Evidenze: efficace contro placebo con buon profilo di tollerabilità [116]

5. Dantrolene sodico

- a. Derivato dell'idantoina
- b. Meccanismo d'azione: inibizione periferica del rilascio del Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico della fibra muscolare, parziale disaccoppiamento eccitazione-contrazione
- c. Effetti collaterali: sintomi gastro-intestinali, epatotossicità, sedazione
- d. Limitazioni: tossicità, rischio di ipostenia
- e. Efficacia modesta [117].

Trattamenti locali

- Agenti anestetici locali
- Neurolisi chimica
- Tossina botulinica
- Interventi neuro-ortopedici.

Trattamenti effettuati secondo un programma concordato con un neuro fisiatra e/o ortopedico.

1. **Neurolitici**: iniezioni di fenolo e alcol possono essere usati per indurre una chemodenervazione locale.

- a. Indicazioni: spasticità focale di muscoli prossimali, arto inferiore
- b. Effetti clinici: riduzione del tono e del clono senza compromissione della forza volontaria. Effetto di lunga durata
- c. Effetti collaterali: danni sensitivi (disestesie, causalgie dolore nevralgico), danni tissutali

2. Tossina botulinica

- a. Indicazioni: deformità in equinismo del piede, rigidità in flessione delle dita della mano, ipertono dei muscoli adduttori, dolore locale, pronunciata flessione del ginocchio
- b. Evidenze : Alto numero di case reports o studi in aperto. Piccolo numero di CT.

Baclofen Intratecale (ITB)

(si veda allegato N. 4)

Consiste nella somministrazione diretta del Baclofen con catetere intratecale tramite pompa programmabile.

È indicata nei pazienti con grave spasticità degli arti inferiori non gestibile con farmaci orali o trattamenti locali.

Offre l'importante vantaggio di ottenere buoni risultati con dosi molto inferiori di farmaco.
Tipica dose intratecale: 0,3-0,5% della dose orale.

ITB: paziente candidato

- Severa, disabilitante spasticità che interferisce su mobilità, attività vita quotidiana e nursing.
- Refrattarietà o scarsa risposta a terapie orali a dosi massimali.
- Risposta a "test baclofen" obiettiva e riproducibile con dosi < 100 ug.
- Spasmi dolorosi, ipertonìa/spasmi ai muscoli flessori prevalente rispetto agli estensori, ipertonìa/spasmi agli arti inferiori prevalente rispetto agli arti superiori.
- Motivazione del paziente, programmazione di specifico protocollo.

ITB: Considerazioni preliminari all'impianto

Prima dell'impianto di un "sistema a infusione intratecale con pompa" il paziente deve dimostrare una "sensibilità" al baclofen intratecale: TEST al BACLOFEN (in bolo) positivo e una insufficiente risposta alla terapia orale. Il grado di spasticità viene valutato in termini di punteggio alla Spasticity Examination Rating Scale somministrata prima e dopo 1 ora dall'infusione. Si definisce positivo il test se il punteggio si riduce di 2 punti in almeno un item della scala.

In linea con quanto indicato in "Guidelines for ITB Therapy (Mov Dis Society)", è necessario effettuare appropriate considerazioni prima di eseguire un impianto di pompa per terapia con ITB:

- Provare migliori strategie terapeutiche farmacologiche.
- Istituire un programma riabilitativo finalizzato alla nuova terapia.
- Considerare che la terapia con ITB possa causare un rapido e drammatico cambiamento delle funzioni cliniche e dello stato della propria "immagine corporea".
- Valutare le aspettative del paziente e della famiglia.
- Fornire corrette e precise Informazioni sulle potenziali complicazioni.
- Addestrare e responsabilizzare il paziente sulla gestione della pompa.
- Scegliere il sito di impianto più appropriato (sede sottocutanea in addome).
- Rivalutare il paziente come "nuovo" dopo posizionamento ITB.

ITB: Effetti clinici e benefici

- Diminuisce la spasticità e il dolore.
- Migliora la funzionalità in termini di ADL.
- Migliora la funzionalità gastroenterica e vescicale.
- Migliora la qualità di vita e il riposo.

- Riduce effetti collaterali “intollerabili” connessi alle concentrazioni somministrate con baclofen orale.
- È possibile associare altri trattamenti generali o locali (es.: blocchi fenolici, BoNT).

Revisione Cochrane 2000

Sono stati inclusi 9 studi su 53 (23 RCT controllati e 30 studi comparativi) riguardanti Baclofen, Dantrolene, Tizanidina, BOTOX, Benzodiazepine). Solo 1/3 degli studi impiegava la scala di Asworth. Efficacia e tollerabilità sono scarsamente documentate.

Due studi dimostrano l'efficacia di Baclofen intratecale nel trattamento della spasticità. Uno studio prova una significativa efficacia di Tizanidina. Nessuna evidenza per gli altri farmaci.

Il dolore

Più di 2/3 dei pazienti con SM sperimenta nel corso della malattia una forma di dolore neuropatico. Il 65% assume farmaci antidolorifici senza beneficio. Nel 17% dei casi il dolore si definisce “cronico”.

Il dolore cronico riduce significativamente la qualità della vita dei pazienti agendo su diversi aspetti dell'autonomia:

- Ridotta capacità lavorativa.
- Ridotta attività fisica, sociale e ricreativa.
- Alterazioni del sonno.
- Possibile comorbidità psichiatrica.

Il trattamento medico del dolore neuropatico si avvale di diverse categorie di farmaci:

1. antidepressivi:

- Triciclici: Amitriptilina, Nortriptilina.
- Inibitori del re-uptake 5-HT e NA.

2. antiepilettici:

- gabapentin, pregabalin
- carbamazepina
- topiramato
- BDZ

3. oppioidi

- codeina
- morfina

Antidepressivi

Meccanismo d'azione: modulazione delle vie discendenti e ascendenti a partenza dal tronco encefalo (n. rafe magno, locus coeruleus) che utilizzano NA e 5-HT. Effetti: riduzione del dolore cronico e riduzione di ansia e depressione associate. Le proprietà analgesiche sono indipendenti dagli effetti antidepressivi.

Effetti collaterali degli antidepressivi triciclici: sedazione, effetti anticolinergici (limitazione all'uso a causa degli effetti anticolinergici sulla funzione vescicale) ipotensione, disturbi cardiaci, crisi epilettiche, aumento di peso.

Effetti collaterali degli SSRI: alterazioni del metabolismo e della nutrizione, nausea vomito, alterazioni della libido e della eiaculazione nel maschio, insonnia o sonnolenza, capogiro, affaticamento, ipersudorazione, iponatriemia, ipotensione posturale, disturbi psichiatrici, sindrome serotoninergica (in associazione), alterazione del profilo epatico, artralgia mialgia.

Antiepilettici

Meccanismo d'azione:

- Canali Na: CBZ, Lamotrigina.
- Canali Ca: Gabapentin, Pregabalin.
- Recettori GABA: BDZ.
- Metabolismo GABA: Gabapentin, Pregabalin.
- Recettori Glutammato: CBZ, Topiramato.
- Metabolismo Glutammato: Gabapentin, Pregabalin.

Effetti collaterali gravi e limitazioni all'uso:

- Anemia.
- Epatotossicità.
- Pancreatite.
- Sindrome di Steven-Johnson.
- Disordini endocrinologici.

Derivati della Cannabis (Tetra-idro-cannabinolo, THC)

Gli studi sui potenziali effetti benefici dei derivati della cannabis su dolore e spasticità risalgono agli anni 70. Una ripresa d'interesse è legata alla scoperta di endocannabinoidi, alla individuazione di recettori THC sulle cellule del sistema immunitario e alla documentazione di efficacia su modelli animali (EAE).

Dati di letteratura disponibili suggeriscono che i derivati della Cannabis possono migliorare alcuni sintomi della SM. In un CT multicentrico placebo-controllato sono stati trattati 630 pazienti con delta9-THC. Non sono stati rilevati vantaggi obiettivi sulla spasticità misurata con

scala Asworth sebbene il paziente riferisse percezione di miglioramento in termini di mobilitazione e riduzione del dolore [118;119].

Sino a oggi non è stato possibile valutare correttamente l'efficacia dei cannabinoidi a causa di impedimenti etici e metodologici:

1. La costruzione di adeguati trial terapeutici è problematica.
2. Con gli strumenti a nostra disposizione non è possibile documentare un eventuale miglioramento.
3. Il farmaco a dosi terapeutiche presenta numerosi effetti collaterali psicotropi e sistemici.

Disturbi vescicali

Si presentano con una frequenza del 75% con carattere persistenti e invalidanti nel 50%.

Trattamento farmacologico e menagement

- 1) Urgenza, frequenza e "urgenza incontinenza" associata a lieve/moderata paraparesi:
 - a) Terapia: anticolinergici,
 - b) Precauzioni: rischio di aumentare residuo (ridotta efficienza svuotamento).
- 2) Un persistente residuo post minzionale (p.m.) agisce come stimolo a contrarre il m. detrusore:
 - a) Non usare anticolinergici da soli,
 - b) Valutare residuo p.m. con ecografia e/o cateterismo selettivo:
 - Se residuo > 100 ml, ogni sforzo deve essere fatto per migliorare capacità di svuotamento prima di avviare terapia anti-colinergica,
 - Nessuna terapia per ristabilire normale capacità di svuotamento,
 - Auto-cateterismi 2 o più/24 h.
- 1) Iper-reflessia del m.detrusore:
 - a) Terapia di prima linea: anticolinergici orali:
 - oxibutinina (Ditropan),
 - solifenacina succinato (Vesiker),
 - tolterodina, bloccante recettori muscarinici (Detrusitol),
 - trospium cloruro (Uraplex),
 - Anticolinergici orali + auto cateterismo.
 - b) Terapia di seconda linea, in casi selezionati no responder:
 - trattamenti intra-vescicali,
 - Neurostimolazione presacrale.
- 2) Insufficiente svuotamento:
 - a) Dopo valutazione urodinamica, se presente dissinergia sfintere-detrusore (non se presente una ipocontrattilità del detrusore) sono consigliati:

- Agenti α 1-bloccanti (prazosin, terazosin, doxazosin),
- Miorilassanti (diazepam, baclofen),
- Cateterismo intermittente.

Per i disturbi della sfera sessuale i pazienti vengono indirizzati per consulenza all'esperto andrologo.

ALLEGATO N. 1

VALUTAZIONI CLINICHE

VALUTAZIONE FUNZIONALE e COGNITIVA DI BASE

Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC):

Test degli 8 metri, Test dei 9 pioli, Paced Auditory Serial Addition Test-3 seconds (PASAT-3)

The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N):

Una batteria di screening composta da 5 test che esaminano memoria ed apprendimento verbale, memoria ed apprendimento non verbale ed un test di fluenza verbale [12]. Ha il vantaggio di esplorare più ambiti cognitivi in un tempo relativamente contenuto (30 minuti) e di poter essere associata ad un test di valutazione dell'attenzione e di information processing speed, odì intelligenza verbale (TIB p.e.) o di controllo mentale (Stroop p.e.) per la definizione di un profilo cognitivo più completo. Ha lo svantaggio di richiedere competenza neuropsicologica per una corretta somministrazione e per la correzione delle prestazioni fornite.

VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA COMPLETA

Ha lo scopo di esaminare ogni singolo ambito cognitivo attraverso uno o più test specificatamente costruiti e dotati di punteggi normativi corretti per età e scolarità. Ha il vantaggio di definire con estrema accuratezza il profilo cognitivo del soggetto, di individuare fasi anche molto precoci e subcliniche di deterioramento cognitivo, di permettere un monitoraggio nel tempo superando il bias "apprendimento", di permettere di costruire programmi terapeutici riabilitativi mirati alla singola funzione compromessa. Ha lo svantaggio di richiedere un tempo prolungato (almeno 2 ore) e una competenza neuropsicologica da cui dipende l'attendibilità nella somministrazione e correzione delle prestazioni fornite.

Singoli ambiti cognitivi e relativi test

INTELLIGENZA VERBALE E NON

1. WAIS-R*

MEMORIA VERBALE ED APPRENDIMENTO

1. MEMORIA DI PROSA CON RIEVOCAZIONE IMMEDIATA E DIFFERITA
2. RIEVOCAZIONE IMMEDIATA E DIFFERITA DELLE 15 PAROLE DI REY*
3. SPAN VERBALE

4. SUPRASPAN VERBALE*
5. CORSI
6. SUPRASPAN SPAZIALE
7. APPRENDIMENTO DI COPPIE DI PAROLE*
8. BUSCHKE-FULD
9. FIGURA DI REY*

ATTENZIONE

1. VISUAL SEARCH
2. TEA (TEST of EVERIDAY ATTENTION)*

ATTENZIONE E VELOCITA' DI PROCESSAZIONE DELLE INFORMAZIONI

1. PASAT A 3 SECONDI
2. SIMBOL DIGIT MODALITIES TEST

FUNZIONI ESECUTIVE

1. CAPACITA' LOGICO DEDUTTIVA SENZA IL MEZZO VERBALE
 - a. MATRICI PROGRESSIVE-47
2. CAPACITA' DI GIUDIZIO, ASTRAZIONE, CRITICA E CATEGORIZZAZIONE
 - a. GIUDIZI VERBALI
3. CAPACITA' STRATEGICA E DI PROBLEM SOLVING
 - a. ELITHORN
 - b. TORRE DI LONDRA*
 - c. WISCONSIN CARD SORTING TEST*
4. CAPACITA' DI INIBIZIONE DI STIMOLI INTERFERENTI ("CONTROLLO MENTALE")
 - a. STROOP (INTERFERENZA)*
5. PATRIMONIO LESSICALE E SEMANTICO
 - a. TIB*
 - b. FLUENZA VERBALE
 - PER LETTERE*
 - SEMANTICA*

* disponibilita' dei dati normativi per soggetti di eta' inferiore ai 40 anni

ALLEGATO N. 2

GESTIONE DEL TRATTAMENTO CON TYSABRI (MODELLO FERRARA)

L'USO DI TYSABRI (NATALIZUMAB) NEL TRATTAMENTO DELLA SM

Il Natalizumab, Tysabri, è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che appartiene alla classe IgG4 e ha una specificità di bersaglio verso la subunità $\alpha 4$ delle integrine, normalmente presenti sulla superficie delle cellule immunitarie. Il Tysabri rientra nella categoria dei farmaci selettivi, con un meccanismo specifico di inibizione delle molecole di adesione che impedisce ai linfociti-monociti di migrare attraverso la barriera emato-encefalica all'interno del SNC. Tali cellule sono determinanti nella cascata infiammatoria responsabile del danno tissutale dove contribuiscono all'infiammazione e quindi di limitare la risposta immunitaria T-mediateda che sappiamo essere cruciale nella cascata infiammatoria nella SM.

Aspetti organizzativi

- a. Accreditamento del centro prescrittore secondo requisiti AIFA.
- b. Preparazione del farmaco: centralizzata (Farmacia dell'Ospedale).
- c. Richiesta del farmaco: on line e tramite FAX, il giorno precedente l'infusione.
- d. Infusione del farmaco: presso i locali del DH.
- e. Documentazione sanitaria: impegnativa del curante, cartella clinica cartacea e registro AIFA a cura del neurologo responsabile, scheda infermieristica a cura dell'infermiere referente.
- f. Cadenza del trattamento: 1 seduta di terapia ogni 4 settimane.
- g. Programmazione settimanale della terapia; somministrazione nei seguenti giorni: lunedì, martedì, giovedì e venerdì, fascia oraria 9-13.
- h. Consegna al paziente di scheda con data infusione successiva, programma di esami / visite di controllo.
- i. Follow-up: controllo esami laboratorio mensile; visita neurologica trimestrale e in caso di eventi avversi o ricadute; RM cerebrale a 6-12-24 mesi.
- j. Riunioni periodiche della èquipe medico-infermieristica.

Aspetti didattico-educativi

- a. Il personale medico e infermieristico dedicato ha effettuato "training" preliminare all'uso del farmaco tramite corsi specifici.
- b. Il personale infermieristico viene costantemente aggiornato circa le nuove conoscenze relative ai farmaci biologici, al loro impiego e alla comparsa di nuovi Eventi Avversi.

- c. Il neurologo informa e responsabilizza il paziente all'inizio del trattamento fornendo esaurienti spiegazioni sul profilo di sicurezza del farmaco.
- d. Il neurologo deve rispondere alle domande che il paziente o i familiari ritengono opportuno fare, anche successivamente, aggiornandoli in relazione a nuovi dati ed evidenze. Il clinico dovrà accertarsi della completa comprensione da parte del paziente dei possibili rischi e gestione della terapia con farmaci biologici.

Aspetti applicativi

Fase preparatoria

- Colloqui con pazienti e familiari su indicazione, modalità di somministrazione, possibili effetti collaterali durante l'infusione, effetti a breve e lungo termine con particolare attenzione a possibili eventi avversi gravi (infezioni, PML).
- Consegna al paziente di materiale informativo cartaceo e lettera informativa al medico di medicina generale (v. allegato), Carta di Allerta (Figura 6) con firma congiunta del neurologo e del paziente, numero di telefono del neurologo referente.

Fase pre-infusionale

- Neurologo referente: compila la richiesta farmaco on line (scheda AIFA) e cartacea per la farmacia; valuta il paziente clinicamente, ne verifica l'idoneità alla somministrazione, annota in cartella i risultati degli esami laboratorio, gli eventuali effetti collaterali o le ricadute nei pazienti già trattati.
- Neurologo referente e Infermiere dedicato: accolgono il paziente che consegna l'impegnativa del Medico di Medicina Generale e lo istruiscono sul tipo di reazioni che il trattamento può causare.
- Il Neurologo può decidere di pre-trattare il paziente con un anti-istaminico, idrocortisone, 6-alfa-metilprednisolone, paracetamolo per prevenire reazioni avverse durante l'infusione.

Fase infusionale

- Infermiere dedicato: dopo avere acquisito l'assenso del paziente e del medico responsabile, che ha verificato l'idoneità al trattamento, infonde il farmaco per via ev. e sorveglia il paziente.
- L'infusione avviene tramite pompa volumetrica alla velocità di 2 ml/min, in 60-90 min. La velocità più lenta è adottata alla I e II infusione e nei casi ove siano stati segnalati effetti collaterali. Al termine, si somministra Fisiologica 100 cc per pulire la linea d'infusione e per mantenere la pervietà venosa in caso di reazione allergica tardiva.
- Infermiere dedicato: annota su una scheda "ad hoc" durata dell'infusione, eventuali reazioni al farmaco, provvedimenti adottati.

- Nel caso di effetto collaterale o reazione avversa, s'interrompe immediatamente l'infusione, si allerta il neurologo che, se lo ritiene, può contattare l'anestesista-rianimatore.

Osservazione post-infusione

- Almeno 1 ora, registrazione di eventuali effetti collaterali.
- Neurologo referente: registra sulla cartella l'ora d'inizio e termine dell'infusione, la comparsa di eventuali reazioni avverse.
- Consegna scritta al paziente di indicazioni al domicilio.
- In caso di evento improvviso (ricaduta o E.A.) il paziente deve contattare direttamente il medico neurologo o l'infermiere, attraverso un numero telefonico diretto del centro e/o del neurologo, indicato nella carta di allerta. Il paziente è rivalutato entro 24 h; in base al quadro clinico il neurologo predispone gli opportuni provvedimenti compreso il ricovero in caso di E.A. severo.

La dispensazione di Tysabri è ammessa esclusivamente nei centri già individuati dalle singole Regioni per la prescrizione dei farmaci soggetti alla Nota Limitativa 65 (glatiramer, Interferone β 1a e β 1b ricombinanti) che rispondano ai seguenti requisiti.

Requisiti:

- esperienza nella diagnosi, terapia e follow-up dei pz SM;
- esperienza nel trattamento dei pz con IFN-beta e GA;
- esperienza nel trattamento dei pz con MIT e CYC;
- possibilità di eseguire un esame RMN con caratteristiche di urgenza (entro 24-72 ore) in caso di sospetta PML;
- collaborazione con un laboratorio di microbiologia o malattie infettive in grado di eseguire un esame in PCR su sangue o liquor per la ricerca del JC virus;
- possibilità di eseguire terapia con plasmaferesi e Ig ev, che eventualmente può essere usata in caso di PML;
- possibilità di mettere in atto misure terapeutiche tempestive in caso di reazioni da ipersensibilità;
- possibilità di reperire tempestivamente un anestesista rianimatore

REAZIONI AVVERSE

Premesse

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici e negli studi post-marketing sono così classificate:

1. Reazioni di ipersensibilità all'infusione (4%);
2. Infezioni (3%);
3. PML: incidenza 1/1000 (95% CI: 0,2-2,8); non è noto il rischio di PML a lungo termine; aumento del rischio dopo 24 infusione.

Le reazioni avverse al Tysabri possono essere immediate o ritardate. Meno dell'1% dei pazienti trattati con Tysabri presenta Reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Le reazioni di ipersensibilità si verificano durante l'infusione o entro 1 h successiva al completamento dell'infusione. Il rischio è più elevato durante le prime infusioni, ma si deve tenere in considerazione il rischio di reazioni di ipersensibilità a ogni infusione.

Tipo di reazione avverse segnalate

Sintomi generali

Cefalea, spossatezza, brividi, febbre, dolori articolari, sudorazione, nausea, cervicalgia, torcicollo, dolore o senso di oppressione toracico.

Sintomi neurologici

Vertigini, tremori.

Sintomi psichiatrici

Depressione.

Sintomi cutanei

Orticaria Rash, flushing al volto, prurito, reazione nel sito di iniezione.

Sintomi cardio-respiratori

Tachicardia, difficoltà respiratorie.

Infezioni

Influenza, cistiti, rinofaringite, tonsillite, polmoniti, gastroenterite, meningo-encefaliti.

Reazione allergica o anafilattica

Orticaria, dermatite allergica, edema mucose/ glottide, tossicità epatica: aumenti delle transaminasi da 1-3 volte e > 3 volte i valori normali (sorvegliare il paziente con ripetuti controlli e valutare la sospensione della terapia).

Reazioni immediate associate all'infusione

Possono essere pseudo-allergiche o da ipersensibilità di tipo I:

Reazioni pseudo-allergiche.

- Dovute a infusione troppo rapida di Tysabri che determina direttamente la degranolazione dei mastociti.
- Cosa fare: ridurre la velocità di infusione; se la reazione perdura, consigliata premedicazione con steroidi o anti-istaminici.

Reazioni da ipersensibilità di tipo I

- Sono mediate da IgE (più raramente da IgG) anti-Natalizumab che si legano al recettore sui mastociti e ne determinano la de granulazione.
- In caso di manifestazioni gravi: interrompere il farmaco.
- In caso di manifestazioni non gravi: premedicazione e velocità ridotta.
- Consigliata ricerca di Ab-anti-N.

Reazioni ritardate

Insorgono da 24 h a 14 gg dopo l'infusione (media 5-7 gg).

Le più comuni comprendono: cefalea, dolori muscolari e articolari, febbre o sintomatologia simil-influenzale, rash cutaneo, prurito. Meno frequenti: edema alle palpebre o facciale.

Reazioni da ipersensibilità tipo III

Mediata da immunocomplessi (CIC) (da anticorpi IgG e IgE diretti verso il farmaco).

Interventi:

- pre-trattare il pt con anti-istaminici e/o cortisone.
- ricercare anticorpi anti-Natalizumab, se presenti sospendere il farmaco.
- se assenti, somministrare anti-istaminici e cortisone, ridurre la velocità di infusione, diminuire la frequenza di infusione (ad es. ogni 45 gg).

Reazioni da ipersensibilità tipo IV

Mediate da linfociti.

Interventi:

- esecuzione di patch test: se positivo si può usare lo steroide e stabilizzatore di membrana.

Cosa fare in caso di reazione allergica?

- Reazione lieve: prurito, tosse, nausea, vomito modesto

- Trimeton 1 fl ev. in Fis 100 cc
- Ranidil 1 fl ev. in Fis. 100 cc

- Reazione moderata: sintomatologia della reazione lieve + ipotensione arteriosa, cefalea, orticaria, brivido

- Farmaci usati nel trattamento della reazione lieve

- +
 - Solucortef 500 mg ev
 - infusione rapida di liquidi
 - O2 terapia
 - Salbutamolo (Ventolin) 1 puff.

- Reazione grave: shock, ipotensione, edema laringeo, broncospasmo, tremori, edema polmonare
 - Allertare l'intensivista
 - Farmaci usati nel trattamento della reazione moderata

- +
 - Adrenalina 1 fl 1 mg diluita in 10 ml di SF: 3 ml s.c. o im. (0.3 mg) ripetibile dopo 5-10 min.

Nel trattamento iniziale dello shock anafilattico la somministrazione ev. di steroidi è di secondaria importanza, dal momento che l'azione farmacologica inizia dopo qualche ora.

Figura 6 Carta di Allerta per i pazienti in trattamento con Tysabri

Carta di Allerta

<p><u>Carta di Allerta per il Paziente che usa TYSABRI</u></p> <p>Questa Carta di Allerta per il Paziente contiene importanti informazioni di sicurezza che lei deve conoscere prima di prendere TYSABRI e durante il trattamento con TYSABRI.</p> <p><u>Prima del trattamento con TYSABRI</u></p> <p>Lei non dev'essere trattato con TYSABRI se ha un grave problema a carico del sistema immunitario Lei non deve prendere altri medicinali a lungo termine per la sua sclerosi multipla durante il trattamento con TYSABRI</p> <p><u>Durante il trattamento con TYSABRI</u></p> <p>Vi sono state segnalazioni di una rara infezione cerebrale denominata PML (leucoencefalopatia multifocale progressiva) verificatasi in pazienti che hanno assunto TYSABRI. La PML solitamente provoca disabilità e può risultare fatale.</p> <p>I sintomi della PML possono essere simili a quelli di una recidiva di SM. Pertanto, se lei ritiene che la sua SM stia peggiorando oppure se nota qualche sintomo nuovo, è importante che lei si rivolga al suo medico curante il più presto possibile.</p> <p>Discuta la sua terapia con il suo coniuge o con coloro che l'assistono. Essi potrebbero notare dei nuovi sintomi di cui lei non si rende conto.</p> <p>Si possono verificare gravi infezioni con TYSABRI. Se lei pensa di avere un'infezione si rivolga al suo medico al più presto possibile e gli mostri questa tessera ed il foglio illustrativo. I sintomi d'infezione comprendono: febbre inspiegabile, diarrea grave, difficoltà respiratoria, capogiri prolungati, cefalea, torcicollo, perdita di peso, apatia</p>	<p>Mostri questa tessera ad ogni medico coinvolto nella sua terapia, non soltanto al suo neurologo. Per ulteriori informazioni consulti il foglio illustrativo per il paziente di TYSABRI. Conservi questa tessera con sé per 6 mesi dopo l'ultima dose di TYSABRI, poiché possono verificarsi effetti collaterali anche dopo la sospensione del trattamento con TYSABRI.</p> <p>Nome del paziente: _____</p> <p>Nome del medico: _____</p> <p>Numero telefonico del medico: _____</p>
---	--

Figura 7 Registro AIFA per il Tysabri

Sito web: <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/>

AIFA
Agenzia Italiana del Farmaco

Farmaci sottoposti a monitoraggio

Programmi generali:

- Farmaci antineoplastici
- Farmaci orfani
- Farmaci per la psoriasi
- Farmaci anti HIV
- Farmaci antipsicotici
- Farmaci antidiabetici
- Farmaci cardiovascolari

Progetti specifici:

- Tysabri
- ADHD
- Xolair
- Xagrid
- Xigris

Con il Registro dei farmaci a monitoraggio l'agenzia Italiana del Farmaco AIFA, intende mettere a disposizione degli operatori sanitari un punto di accesso unificato ai progetti di monitoraggio che sono richiesti, laddove necessario, a complemento delle determinazioni di immissione in commercio delle singole specialità medicinali (in luogo delle precedenti schede di rilevazione dati cartacee).

Il Registro unificato intende porsi come strumento innovativo di comunicazione con l'Autorità regolatoria, per una efficace semplificazione degli iter burocratici richiesti dalle procedure e per l'avvio di un processo virtuoso in grado di supportare una sempre migliore pratica clinica a tutela del paziente.

Sito web: <http://aifa-neuro.agenziafarmaco.it/>

In collaborazione con:
CINECA

Risoluzione consiliata: 1074 x 768

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

- PML
- Candidosi esofagea; micosi sistemiche; polmonite da pneumocistis carinii
- Infezioni micobatteriche
- Criptosporidiosi intestinale cronica
- Infezioni virali disseminate (Herpes disseminato, CMV)
- Toxoplasmosi

Algoritmi decisionali per sospetta PML

Figura 8 Valutazione clinica di sintomi neurologici nuovi o in rapido aggiornamento

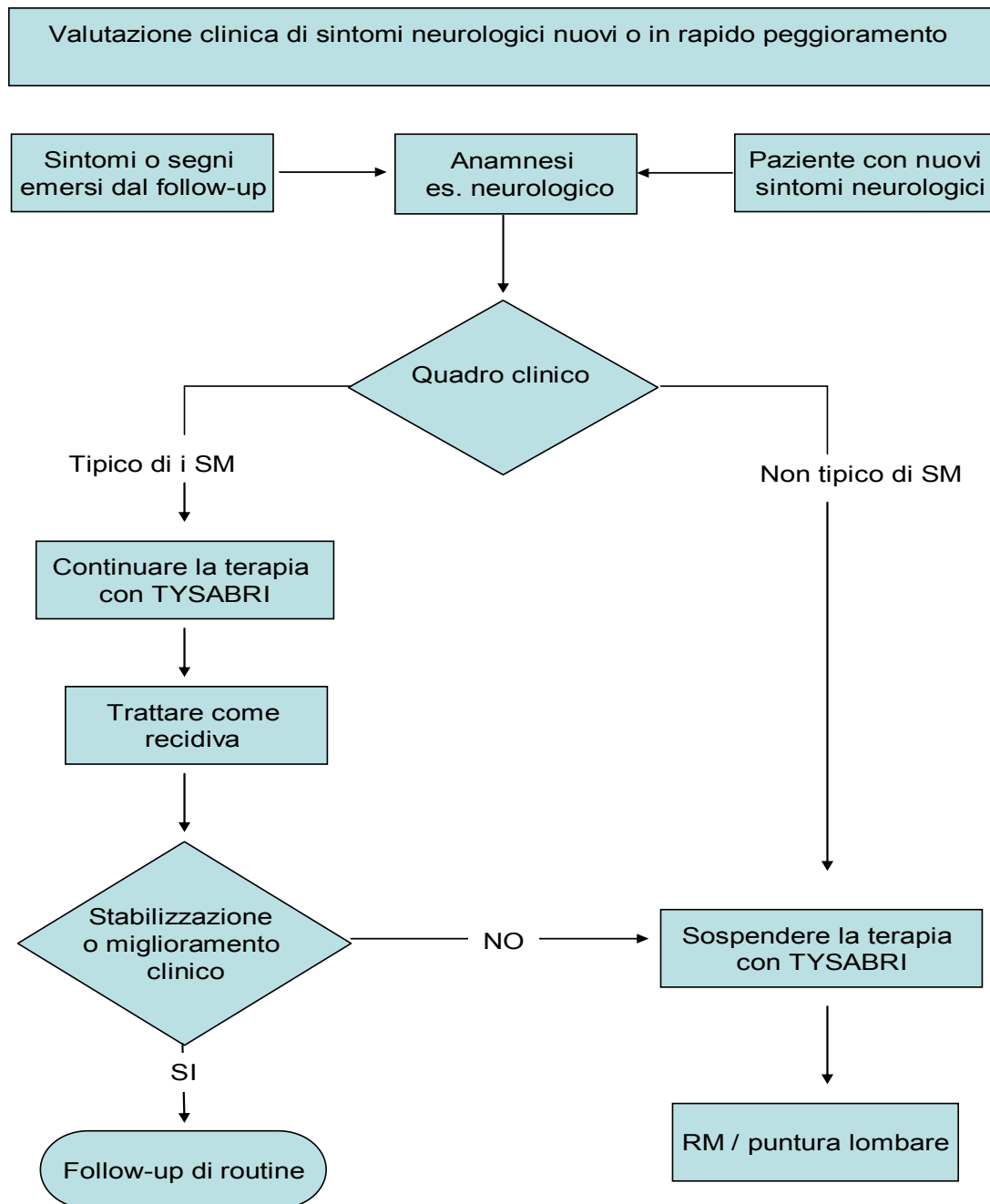


Figura 9 Valutazione RM di sintomi neurologici nuovi o in rapido peggioramento

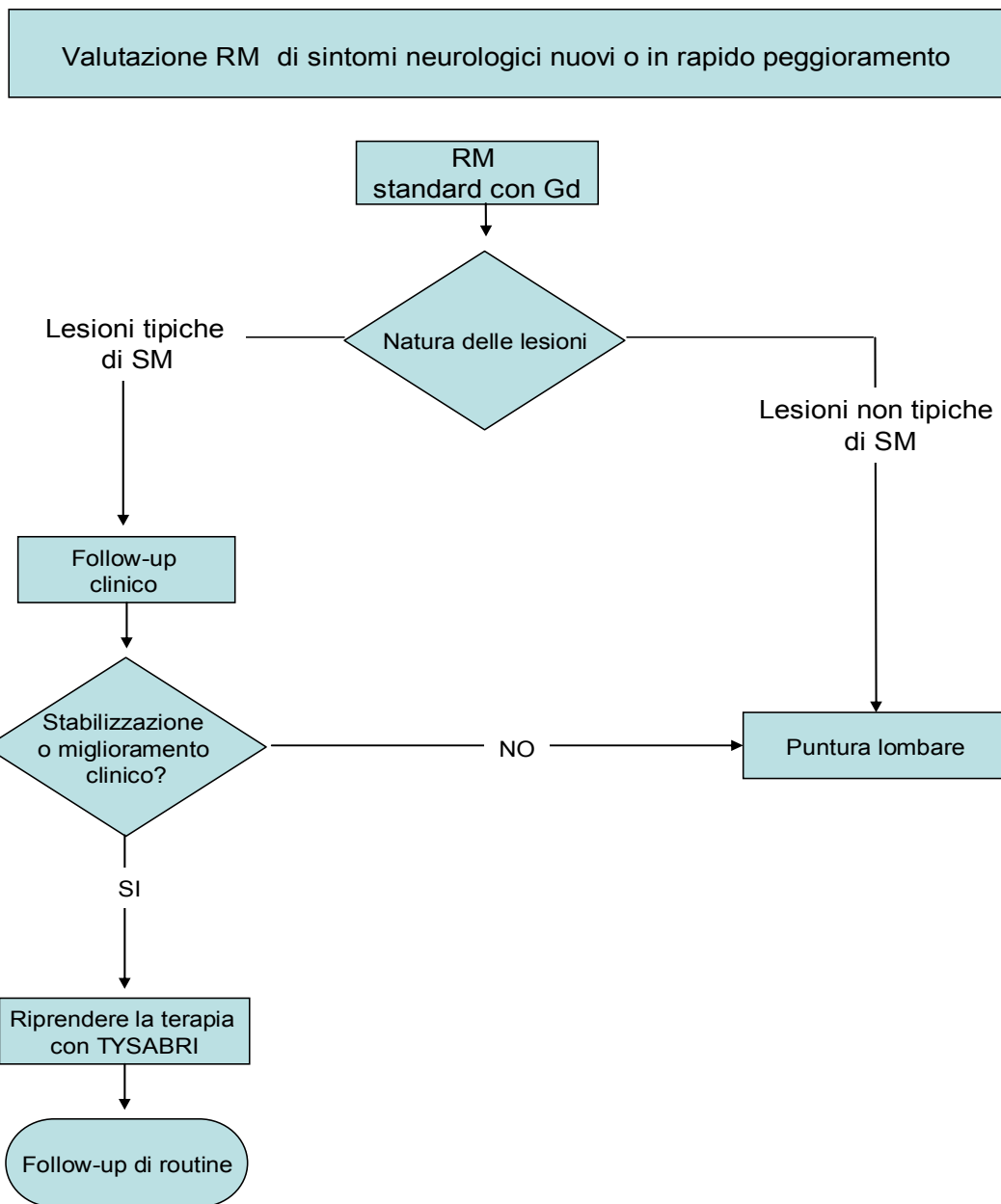
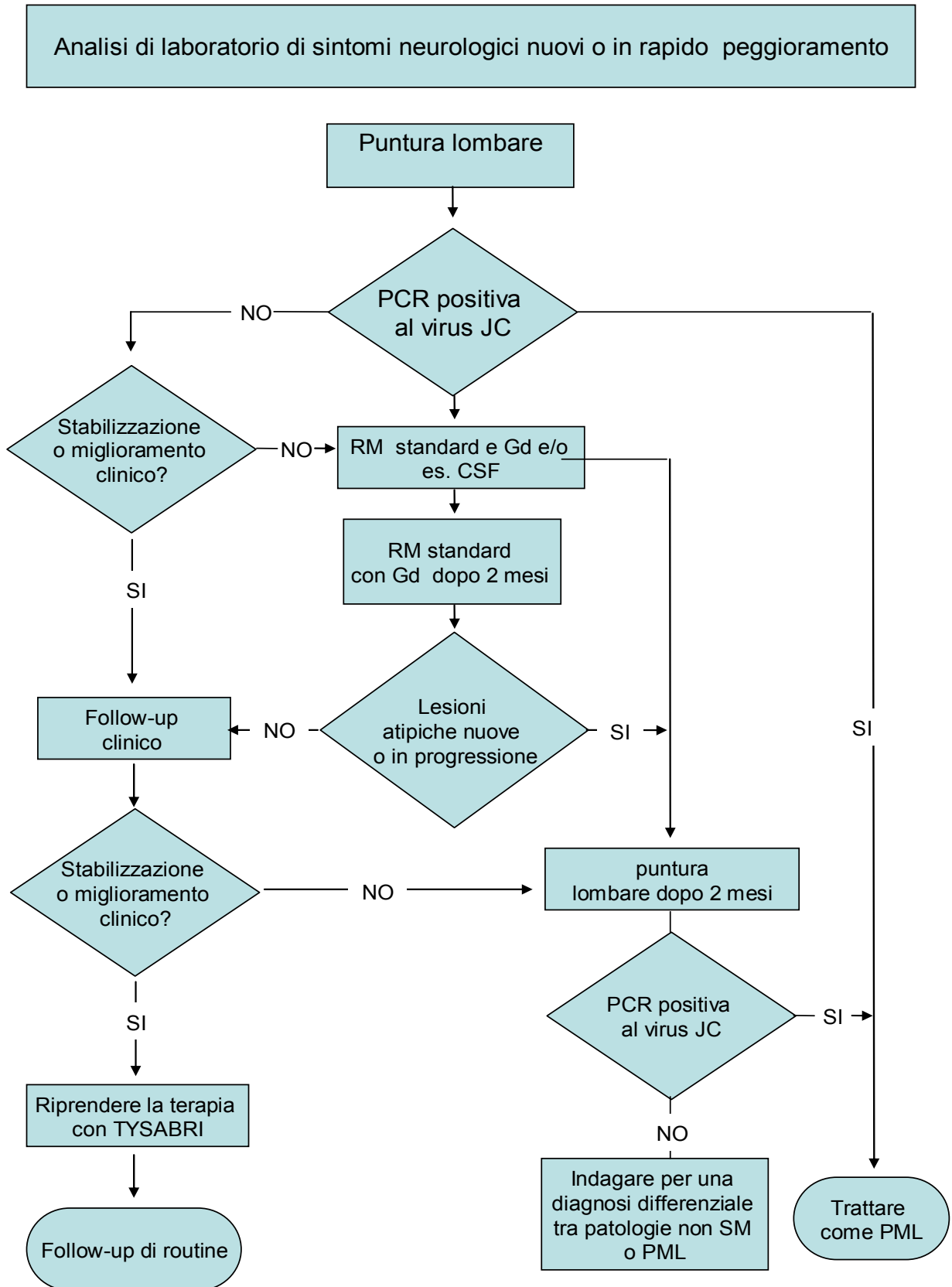


Figura 10 Analisi di laboratorio di sintomi neurologici nuovi o in rapidi peggioramento



GESTIONE DELLA PML

Ricovero in degenza per acuti

Il primo step nel trattamento della PML è l'immunoricostituzione:

1. Raccomandato il trattamento con plasmateresi, 4-5 sedute in 10 giorni, per accelerare la clearance del natalizumab, che sulla base di studi di farmacocinetica porterebbe all'eliminazione del 95% di farmaco legato ai linfociti;
2. alcuni studi indicano una certa utilità della terapia antivirale, risultati non EB: aciclovir, mirtazapina (15 mg/die);
3. raccomandato trattare la sindrome da immunoricostituzione IRIS associata a peggioramento clinico e aumento della componente infiammatoria alla RM cerebrale con lesioni Gd+, con metilprednisolone;
4. Trattare con metilprednisolone IV per anticipare IRIS.

ALLEGATO N. 3

ELEMENTI PER USO APPROPRIATO DEI FARMACI NELLA SM

NECESSARIE PREMESSE

Nel corso della precedente trattazione sono stati discussi i principali punti d'interesse relativi a diagnosi, diagnosi differenziale, classificazione e fattori prognostici della SM. Sono stati, inoltre, descritti i farmaci di prima e seconda linea attualmente disponibili, le indicazioni desunte dai dati di letteratura (studi "testa-a-testa", trials a sostegno del trattamento precoce) ed i possibili approcci terapeutici (Induction vs escalation therapy).

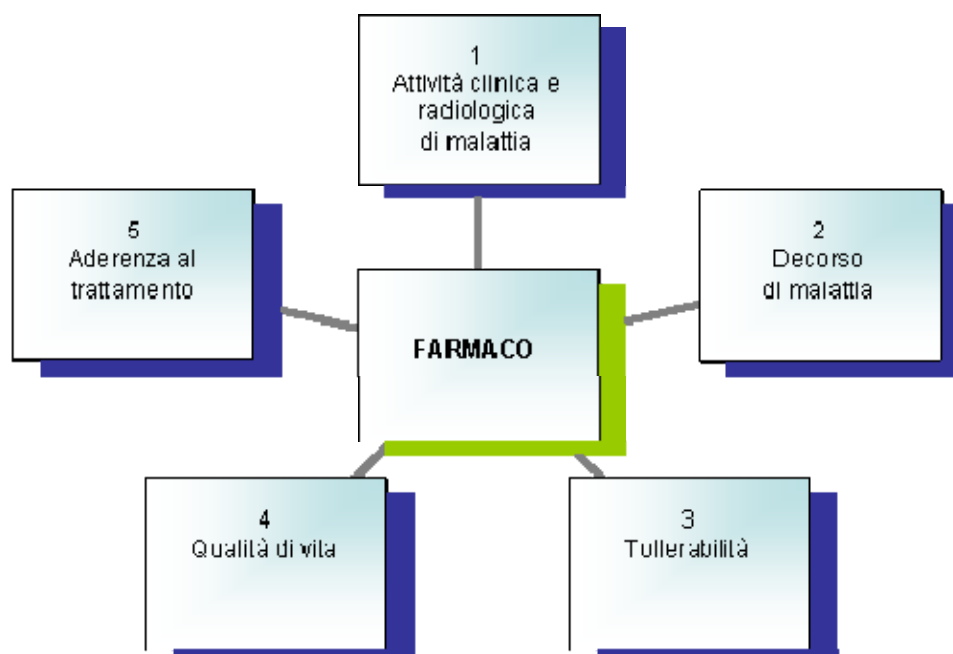
Date tali premesse è tuttavia necessario precisare che:

- 1) non esistono ad oggi raccomandazioni assolute riguardo la scelta di uno specifico immunomodulante nel trattamento della malattia; ognuno dei farmaci di prima linea può essere utilizzato secondo il giudizio del clinico;
- 2) le più recenti evidenze sostengono l'opportunità di iniziare il trattamento nelle fasi precoci di malattia;
- 3) la scelta di una terapia e del tipo di approccio deve essere il risultato di un ragionamento ponderato su ogni singolo paziente, in linea con il concetto di personalizzazione della terapia;
- 4) è consigliabile somministrare il trattamento per almeno 6 mesi per poterne valutare l'efficacia, tale periodo, puramente indicativo, può essere riconsiderato in base alla attività clinica di malattia;
- 5) è opportuno monitorare la risposta al trattamento ogni 3 mesi nel primo anno e ogni 6 mesi negli anni successivi in un paziente stabile.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA SCELTA DEI TRATTAMENTI

In mancanza di linee guida definite che indirizzino il neurologo nella scelta di uno dei trattamenti disease modifying in SM, è opportuno che la scelta terapeutica sia frutto di un giudizio ponderato per il singolo paziente sulla base di elementi clinico-radiologici, del profilo di sicurezza dei farmaci, del monitoraggio richiesto e dello stile di vita del paziente.

Figura 11 Fattori che influenzano la scelta del farmaco



Attività clinica e radiologica di malattia

Il clinico non dispone di un affidabile marcatore prognostico di malattia, tuttavia, dovrebbe valutare la severità della stessa nel singolo paziente attraverso la considerazione degli elementi clinici e radiologici che influenzano la prognosi:

- numero di ricadute
- grado di recupero dopo una ricaduta
- disabilità residua
- carico lesionale
- presenza di lesioni captanti gadolinio

Al paziente con SM a ricadute (SMRR) che presenti una forma particolarmente attiva di malattia (elevato carico lesionale, lesioni attive, più di 1 ricaduta negli ultimi 12 mesi, mancato o parziale recupero) deve essere attribuito un maggior rischio di progressione con accumulo di disabilità. È dunque giustificata la scelta di trattamenti di maggiore impatto quali DMD ad alta dose e frequenza di somministrazione e Tysabri braccio B (prima linea), o Immunosoppressori (seconda linea o linea d’attacco secondo l’“induction therapy”).

Decorso di malattia:

Nella tabella sottostante sono indicati i farmaci utilizzati nella pratica clinica in funzione del decorso clinico della malattia.

Tabella 6. Farmaci impiegati in funzione del decorso clinico della malattia

Tipo di decorso	Farmaci
CIS	IFN beta 1a i.m. IFN beta 1b s.c. GA tutti gli immunomodulanti
Decorso a ricadute	TY Mitoxantrone Ciclofosfamide
Decorso secondariamente progressivo con ricadute	IFN beta 1b s.c. Mitoxantrone Ciclofosfamide

Fattori clinici e laboratoristici che influenzano la scelta della terapia

La fase preparatoria al trattamento con DMD ha lo scopo di valutare eventuali condizioni che possono influenzare l'utilizzo di immunomodulanti o imporre maggiore sorveglianza durante il trattamento. Fra le più rilevanti è necessario considerare:

- Associazione con altre patologie ad eziologia autoimmune (vasculite, LES ecc) → è sconsigliato l'utilizzo degli IFN mentre è possibile l'utilizzo di glatiramer acetato o immunosoppressori; la presenza di dati di laboratorio positivi per autoimmunità non controindica di per sé l'impiego di IFN ma necessita di stretto monitoraggio di tali parametri.
- Distiroidismo o tiroidite autoimmune → maggiore attenzione nell'uso di IFN, sorveglianza più frequente del profilo tiroideo, eventuale trattamento farmacologico in accordo con l'endocrinologo.
- Depressione in atto o pregressa → maggiore attenzione nell'uso di IFN. Il farmaco può peggiorare o determinare la ricomparsa di sintomi psichiatrici talora in forma severa. In questo caso il paziente deve effettuare, previa valutazione psichiatrica, un'adeguata terapia farmacologica ed eventuale supporto psicologico.
- Storia di epatite e/o alterazione degli enzimi epatici: maggiore cautela nell'uso di IFN e Tysabri con monitoraggio laboratoristico.
- Alterazione della funzionalità renale: è richiesta cautela nell'uso di glatiramer acetato e monitoraggio frequente della funzionalità renale.

- Allergie note, asma: cautela nell'uso di glatiramer acetato, possono infatti verificarsi severe reazioni di ipersensibilità (broncospasmo, orticaria, anafilassi).

Controindicazioni all'uso di IFN:

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante, all'albumina umana o eccipienti.
- Gravidanza e allattamento.
- Gravi sintomi depressivi e ideazioni suicide.
- Epilessia con anamnesi positiva per crisi convulsive non controllate da adeguato trattamento.

Controindicazioni all'uso di glatiramer acetato

- Pazienti che siano notoriamente ipersensibili al glatiramer acetato o al mannitolo.
- Gravidanza e allattamento.

Controindicazioni all'uso di Tysabri

- Ipersensibilità al farmaco o a eccipienti.
- Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).
- Pazienti con aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi.
- Associazione con interferoni beta o con glatiramer acetato.
- Tumori maligni in fase attiva diagnosticati ad eccezione dei pazienti con carcinoma cutaneo basocellulare.

Qualità di vita del paziente

La persona con CIS/SM deve essere adeguatamente informata riguardo i farmaci disponibili e maggiormente indicati alla propria condizione clinica, poiché deve poter partecipare attivamente alla scelta del trattamento cronico che assumerà. Il paziente è libero di esporre le proprie preferenze nel rispetto del proprio stile di vita e il clinico è invitato a non trascurare elementi quali:

- Assetto familiare (single, coniugato, separato), figli, altri familiari (anziani, disabili).
- Attività lavorativa (lavoratore autonomo o dipendente, lavoro manuale che implica fatica fisica o d'ufficio, orari di lavoro, lavoro che implica viaggi frequenti, studente).
- Età fertile e desiderio di genitorialità.
- Genere femminile → contraccezione, gravidanza, fertilità.
- Agofobia → impossibilità di auto somministrazione delle terapie.

Aderenza al trattamento

L'efficacia dei trattamenti a lungo termine con immunomodulanti è strettamente legata all'assunzione continua e regolare della terapia e alla corretta sorveglianza delle possibili complicanze attraverso i controlli previsti ai follow up. Ne consegue la sostanziale importanza della buona compliance del paziente. Alcune condizioni possono inficiare l'aderenza ai trattamenti:

- La presenza di deficit cognitivi o disturbi psichiatrici non controindica i trattamenti ma suggerisce la necessità di una supervisione da parte di familiari o caregivers.
- La mancaanza di un supporto familiare sconsiglia l'utilizzo di farmaci a monitoraggio complesso o che necessitano di "sorveglianza" da parte di terzi.
- Altre condizioni che possono determinare riduzione dell'aderenza (lavorative, sociali, economiche, demotivazione, sfiducia).

Quando modificare o interrompere un trattamento

È opportuno modificare o sospendere un trattamento immunomodulante quando si verifica una delle seguenti condizioni:

1. mancanza di efficacia
 2. intolleranza/eventi avversi
 3. scelta personale del paziente
-
1. Non sono oggi disponibili criteri comunemente condivisi in base ai quali definire la mancata risposta di un paziente al trattamento. La letteratura scientifica offre tuttavia raccomandazioni utili a definire i livelli d'allarme durante terapia con DMD in SM. In linea generale si è concordi nel valutare la risposta ai trattamenti sulla base dei seguenti elementi:
 - a. Disabilità (evoluitività confermata nel periodo di tempo).
 - b. Risonanza (carico lesionale T2, T1, nuove lesioni, lesioni captanti, atrofia).
 - c. Ricadute (frequenza, gravità e recupero).
 - d. NABS.

Consideriamo "no responder" il paziente che presenta:

- incremento della disabilità (punteggio EDSS) confermato dopo 6 e 12 mesi [120];
- modesta o nessuna riduzione della frequenza di ricadute (rispetto ai 12 mesi precedenti) a 6 e 12 mesi;
- ricadute di gravità moderata o severa con recupero incompleto o nullo, coinvolgimento di funzioni motorie, perdita di autonomia nelle ADL, ospedalizzazione;

- elevato carico lesionale T2 o comparsa di nuove lesioni T2, comparsa di lesioni captanti Gd, incremento del carico lesionale T1 e/o di atrofia;
- presenza di NABS ad alto titolo confermati in 2 dosaggi.

In presenza di almeno una di tali condizioni, e secondo il giudizio clinico applicato al singolo caso, è indicato modificare il trattamento in atto secondo diverse modalità:

- passaggio a DMD maggiore dose/frequenza di somministrazione;
- passaggio a Tysabri braccio A, se sono rispettati i criteri di eleggibilità al farmaco;
- passaggio a terapie di II linea.

2. Tollerabilità

In caso di evento avverso grave è indicata la sospensione del farmaco.

Riportiamo di seguito in tabelle le raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri di laboratorio (test di funzionalità epatica, emoglobina, formula leucocitaria) in corso di trattamento con IFN beta.

Tabella 7 Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri dell'emoglobina in corso di trattamento con IFN beta

Grado	emoglobina	Gestione raccomandata
G1	<v.n.-10 mg/dl	Continuare il trattamento e monitorare regolarmente
G2	8 e 10 mg/dl	Continuare il trattamento e monitorare regolarmente. Se il G2 persiste dimezzare la dose
G3	6,5 e 8 mg/dl	Ridurre il trattamento del 50-20% o interrompere a discrezione del medico. Effettuare un tentativo di tornare a dose piena entro 4 settimane. Se il G3 si ripresenta o persiste mantenere la dose al 50% e successivamente interrompere.
G4	<6,5 mg/dl	La terapia deve essere interrotta

Tabella 8 Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri della conta leucocitaria in corso di trattamento con IFN beta

Grado	Leucociti totale	conta	Gestione raccomandata
G1	3,0-3,9		Continuare il trattamento e monitorare regolarmente
G2	2,0-2,9		Continuare il trattamento e monitorare regolarmente. Se il G2 persiste dimezzare la dose fino a ritorno a G0 o G1. la dose piena può essere ripresa a discrezione del medico.
G3	1,0-1,9		Interrompere il trattamento o ridurre a metà dose fino al ritorno a G0 o G1. Riprendere a metà dose fino a dose piena a discrezione del medico.
G4	<1,0		La terapia deve essere interrotta. Riprendere il trattamento a metà dose dopo il ritorno a G1 o G0.

Le stesse raccomandazioni possono essere estese anche ai seguenti parametri:

Tabella 9 Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri ematici in corso di trattamento con IFN beta

Grado	Linfopenia (10 ⁹ cell/L)	Neutropenia (10 ⁹ cell/L)	Piastrine
G1	1,0–v.n.	1,5–v.n.	75000–v.n.
G2	0,5 e 0,9	1,0–1,4	50000–74999
G3	<0,5 e 8 mg/dl	0,5–0,9	25000–49999
G4		<0,5	<25000

Tabella 10 Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri della funzionalità epatica in corso di trattamento con IFN beta

Grado	ALT, AST, GGT Fosfatasi alcalina	Bilirubina	Gestione Raccomandata
G1	v.n. – fino a 2 volte i v.n.	v.n. – fino a 1,5 volte i v.n.	Continuare il trattamento e monitorare regolarmente
G2	Tra 2,6 e 5 volte i v.n.	Tra 1,6 e 3 volte i v.n.	Continuare il trattamento e monitorare regolarmente. Se il G2 persiste dimezzare la dose fino al ritorno a G0 o G1. La dose piena può essere ripresa a discrezione del medico
G3	Tra 5,1 e 20 volte i v.n.	Tra 3,1 e 10 volte i v.n.	Interrompere il trattamento o ridurre a metà dose fino al ritorno a G0 o G1. Riprendere a metà dose fino a dose piena a discrezione del medico.
G4	>20 volte i v.n.	>10 volte i v.n.	La terapia deve essere interrotta

Il trattamento può essere modificato o interrotto anche in presenza di effetti collaterali costanti mal tollerati da parte del paziente:

- reazioni al sito di iniezione;
- sintomi influenzali con febbre ad ogni iniezione;
- cefalea.

3. Scelta del paziente

I trattamenti in atto non devono modificare per quanto possibile lo stile di vita dei pazienti, è pertanto necessario rispettare le scelte dell'individuo. I trattamenti devono essere interrotti su richiesta del paziente in caso di:

- desiderio di procreazione;
- grave intolleranza;
- mancato consenso al trattamento.

ALLEGATO N. 4

ASPETTI ORGANIZZATIVI DEL RICOVERO ORDINARIO / DAY HOSPITAL / DAY SERVICE E DELL'AMBULATORIO DEDICATI AL PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA (MODELLO FERRARA)

ACCOGLIMENTO DEL PAZIENTE

La persona con sospetto clinico di SM può essere accolta sia in Degenza Ordinaria (DO) sia in Day Hospital/Day Service (DH/DS) per specifico iter diagnostico come indicato precedentemente.

DEGENZA ORDINARIA

Osservazione in degenza ordinaria

Il ricovero in DO solitamente è riservato alla gestione delle seguenti condizioni:

1. ricovero diretto da Pronto Soccorso;
2. forme maligne di malattia (forme bulbari, mieliti acute, varianti iperacute);
3. grave deficit funzionale o altre situazioni (distanza, condizioni familiari ecc.) non compatibili con osservazione in DH/DS (es. trattamento ricaduta o altro);
4. eventi avversi gravi in corso di terapie;
5. valutazione nutrizionale, gastrectomia endoscopica percutanea (PEG);
6. valutazione spasticità: test al baclofen, impianto di pompa al baclofen;
7. valutazione insufficienza respiratoria secondo percorso specifico (concordato con fisiopatologo della respirazione e ORL).

DAY HOSPITAL/DAY SERVICE (DH/DS)

Osservazione in DH/DS

L'accoglimento in DH/DS è finalizzato a:

- **Attività diagnostica:** percorso diagnostico standard/completamento diagnostico.
- **Attività terapeutica in acuto:** trattamento delle ricadute.

- **Attività terapeutica specifica a lungo termine:** trattamento con immunomodulanti / immunosoppressori / farmaci biologici.

Modalità di accesso a DH/DS

1. dopo ricovero in degenza ordinaria, concordato con il team SM
2. secondo lista di attesa dopo:
 - visita neurologica ambulatoriale
 - visita neurologica urgente in Pronto Soccorso
 - richiesta di altro specialista o medico di Medicina Generale.

Percorso DH/DS

Prima Visita (tempo richiesto - 2 h) articolata in:

1. Colloquio preliminare finalizzato a:
 - Presentazione dell'équipe medica e infermieristica di riferimento.
 - Conoscenza del paziente come persona nel suo contesto familiare e lavorativo.
1. Raccolta dell'anamnesi, visione di documentazione medica eventualmente in possesso del paziente, compilazione della cartella clinica.
2. Esame neurologico per confronto con un precedente (se disponibile), scale di misurazione (EDSS).
3. Prelievi ematochimici, se indicati.
4. Programmazione dell'iter diagnostico.
5. Programmazione di eventuali terapie da somministrare sotto controllo medico in DH/DS.

Visite successive in DH/DS dedicate a:

- Esecuzione di esami programmati. Gli infermieri pianificano le **attività diagnostico-terapeutiche** e contattano il paziente informandolo telefonicamente degli appuntamenti e delle eventuali modalità di preparazione alle indagini richieste.
- Controllo di esami di laboratorio.
- Trattamento della ricaduta: ciclo di terapia steroidea ad alta dose per 3-5 giorni.
- Controlli clinici periodici: cadenza stabilita dal neurologo in base all'evoluzione clinica/tipo di trattamento/bisogni specifici.
- Incontri programmati: il team SM è disponibile ad effettuare colloqui informativi con il paziente ed i familiari in base a specifiche richieste:
 1. puntualizzazione diagnostica dopo esecuzione di esami (rachicentesi, RM);
 2. comunicazione della diagnosi;
 3. scelta, avvio o cambio di terapia;
 4. colloqui in presenza dei familiari;

5. certificazioni;
6. colloquio finale: consegna di relazione clinica comprendente indagini eseguite, ipotesi/conclusioni diagnostiche, suggerimenti terapeutici e follow-up successivo.

Gestione dell'**urgenza**: comparsa di un nuovo sintomo, peggioramento di deficit preesistente, reazione a farmaci o altri problemi improvvisi, il paziente contatta telefonicamente il Centro per concordare la visita.

PERCORSO AMBULATORIALE

Attività finalizzata a:

- visita di pazienti *de novo*;
- secondo parere per pazienti provenienti da altri Centri;
- follow-up clinico e terapeutico di pazienti già noti.

Accesso all' Ambulatorio:

- facilitato e programmato al momento della dimissione da DO, DH/DS;
- su richiesta del medico di Medicina Generale o di altri specialisti.

Modalità di prenotazione con impegnativa medica:

- presso Centro Servizi dell'Ospedale, in Corso Giovecca n. 203;
- presso Centro Servizi di Via Mortara n. 16;
- numero verde 800615850.

L'impegnativa medica deve riportare le seguenti indicazioni: **Visita per Sclerosi Multipla** (programmato il martedì mattina):

- codice 21-114 prima visita;
- codice 21-116 visita breve.

Durata della visita 30-60 minuti per:

- inquadramento paziente *de novo*;
- visione documentazione medica/neuroradiologica;
- esame neurologico + scale di valutazione.
- compilazione referto con indicazioni per:
 - i. ulteriori indagini;
 - ii. terapie in corso/nuove;
 - iii. successivi controlli;
 - iv. piani terapeutici.

Certificazioni per il paziente

Tipologia di certificazione richiesta:

- Certificazioni di invalidità, aggravamento (Legge n.104, ecc..).
- Certificazione di accompagnamento.
- Revisione patente di guida.
- Prescrizione ausili.
- Trasporto farmaci iniettivi (viaggio aereo).
- Esenzione.

Il neurologo redige la relazione solitamente in momenti distinti da quelli dedicati all'attività assistenziale, di solito nelle ore pomeridiane.

Tale documentazione deve essere richiesta con un preavviso di almeno 1-2 settimane, in modo da consentire un'adeguata pianificazione.

PERCORSI “SPECIALI” IN DEGENZA ORDINARIA

Pazienti che presentano gravi complicanze:

- Deficit nutrizionali.
- Insufficienza respiratoria.
- Spasticità di grado severo.
- Eventi avversi gravi connessi ai trattamenti.

1. Posizionamento di PEG
 - a. Pre-intervento: valutazione nutrizionale, gastroenterologica e anestesiologicala.
 - b. Intervento: effettuato in sala endoscopica gastroenterologia.
 - c. Post-intervento: controlli/medicazioni post-procedura, educazione all'alimentazione e training per malato e familiari al corretto utilizzo della PEG.
2. Ventilazione Meccanica non invasiva e Invasiva tramite Tracheostomia (procedure effettuate in collaborazione con la Fisiopatologia Respiratoria secondo specifico percorso).
3. Impianto di Pompa al Baclofen:
 - a. Preceduto da esecuzione di test al baclofen, infusione intratecale di un bolo di baclofen (50mcg).
 - b. Posizionamento di pompa programmabile sottocutanea a sede addominale connessa a catetere intratecale; se test positivo e paziente motivato all'impianto.
 - c. Monitoraggio post-intervento: controlli/medicazioni post procedura, regolazione dose d'infusione personalizzata.
 - d. Follow-up: periodico monitoraggio del dispositivo impiantato (regolazione, ricarica ecc.).

Organizzazione settimanale: tempi di lavoro

Tempi medici: mediamente impegnati 2 neurologi

- Rachicentesi (preferibilmente il venerdì).
- Lunedì - Venerdì: 1-2 urgenze/die (durata 30 min).
- Martedì 9.00-12.30: ambulatorio SM (6 visite x 30 min ciascuna).
- Lunedì, Mercoledì, Giovedì, Venerdì: mediamente 6-8 visite programmate/die, durata 30-60 minuti, colloquio informativo almeno 1/ die.
- Venerdì h 9.00-13.00 colloqui più prolungati, coinvolto tutto il team.
- Mercoledì 13.00-14.30: meeting del team.
- Lunedì-Venerdì contatti telefonici con pazienti, familiari, MMG: media 8-10/die.
- Tutti i pomeriggi h 14,30-18,30: aggiornamento cartelle cliniche, organizzazione percorsi diagnostici dei pazienti seguiti, relazioni cliniche, visione esami, certificazioni varie, piani terapeutici, aggiornamento registri informatici.
- *Registri informatici:*
 - a. *Registro di monitoraggio regionale dei trattamenti immuno-modulanti ed immuno-soppressori.*
 - b. *Registro AIFA farmacovigilanza nazionale Natalizumab.*
- Clinical trials (visite dei pazienti in studio, compilazione CRF, visite di monitoraggio): in media 5-6 h/ settimana.

Tempi infermieristici

- Lunedì-Venerdì h 8.30 - 12.30 (Sabato in caso di necessità): terapia infusione.
- Lunedì-Venerdì h 8.00-10.30: prelievi.
- Assistenza rachicentesi h 8.30 (preferibilmente il Venerdì), sorveglianza paziente (3-4 h).
- Gestione agende prenotazione per visite, esami: 15 min/paziente.
- Lunedì-venerdì h 8.00-14,30: contatti telefonici.
- Stampa, archiviazione esami: 10 min/paziente.
- Compilazione scheda infermieristica e scheda dolore:15 min/paziente.
- Addestramento alle terapie autosomministrate (pazienti de novo e re-training su richiesta), effettuata preferibilmente nelle prime ore del pomeriggio (durata 1-2 ore).

PERCORSO “SM - DONNA”

Il team ha dedicato particolare attenzione ai problemi delle donne con SM avvalendosi della collaborazione di altre competenze professionali. La possibilità di integrare il lavoro del neurologo con quello dello psicologo e del ginecologo permette di affrontare temi pregnanti

nella vita della donna che desidera programmare il proprio percorso assistenziale, senza rinunciare alla realizzazione di sé come persona.

Integrazione tra neurologo e ginecologo

Al momento della scelta terapeutica il percorso si arricchisce di ulteriori approfondimenti:

Colloquio preliminare strutturato sia individuale che familiare mirato a:

- Informazioni alla paziente riguardo:
 - i) trasmissibilità ai discendenti della malattia;
 - ii) influenza delle terapie sugli aspetti riproduttivi ed endocrini;
 - iii) relazione tra decorso di malattia e gravidanza/puerperio/allattamento/ menopausa.
- Programmazione concordata della genitorialità
 - iv) Valutazione del desiderio di procreazione della coppia con supporto psicologico (se richiesto), per differire l'avvio o la sospensione della terapia.
- Preparazione alle terapie di fondo:
 - v) Immunomodulanti: le pazienti vengono indirizzate al ginecologo per consulenza e contraccezione consigliata.
 - vi) Immunosoppressori: le pazienti effettuano valutazioni ginecologiche per:
 - rischio d'infertilità
 - crioconservazione del tessuto ovarico.

La programmazione di una gravidanza prevede:

- rivalutazione dello stato di malattia clinico/RM;
- valutazione fertilità della coppia;
- sospensione programmata e anticipata dei trattamenti di fondo (1-3 mesi per gli immunomodulanti e almeno 6 mesi per gli immunosoppressori);
- interruzione immediata delle terapie in caso di gravidanza imprevista, stima del rischio teratogenico per gli immunosoppressori.

Collaborazione ginecologo-neurologo:

1. Gravidanza: il neurologo effettua un controllo clinico al 1° trimestre e in caso di peggioramento.
2. Parto: in accordo con il ginecologo, in base alle condizioni cliniche della donna, il neurologo fornisce tutte le indicazioni richieste relative alle modalità.
3. Puerperio e allattamento: stretta sorveglianza neurologica, non infrequente la ripresa di malattia dopo il parto, quindi:
 - Controllo 3° - 6° mese dopo il parto.
 - Controllo RM cerebrale senza gadolinio se allattamento entro il 6° mese.

- Se ricaduta terapia steroidea previo parere del neonatologo.
- Ripresa/avvio di terapie di fondo.

Assistenza psicologica

Le donne con SM necessitano di particolare attenzione sotto il profilo psicologico in quanto a maggior rischio di sviluppare depressione e altre manifestazioni psichiatriche. Tra i diversi disturbi la depressione è più frequente nelle donne con SM rispetto ad altre malattie croniche o alla popolazione generale. Nel percorso di cura è dunque fondamentale il supporto psicologico.

- 1) **Supporto psicologico al momento della diagnosi** (di accompagnamento a tutto il periodo comunicativo):
 - a) Sostegno nel primo incontro.
 - b) Intervento durante gli incontri successivi per verifica dell'impatto della diagnosi, presa di coscienza del paziente, rinforzo relazione TEAM-paziente.
- 2) **Follow-up:**
 - a) Monitoraggio periodico del tono dell'umore per i primi 2 anni attraverso un colloquio strutturato con lo psicologo e somministrazione di scale psicologiche specifiche (Beck Depression Inventory) in pazienti con segni di depressione.
 - b) Assistenza psicologica della coppia se richiesta.
- 3) **Collaborazione** neurologo-psicologo-psichiatra per concordare eventuale strategia:
 - a) Farmacologica.
 - b) Psicologica: ciclo di colloqui di counselling e/o psicoterapia.

Materiale cartaceo informativo per pazienti e familiari:

- Pieghevole informativo con le principali indicazioni relative ai percorsi DH/DS e ambulatorio (recapiti telefonici e personale di riferimento).
- Carta del Centro SM in fase di redazione.
- Carta dei bisogni: modulo pratico illustrato per facilitare le richieste del paziente.
- Schema delle terapie e loro principali caratteristiche.
- Manuali d'uso e materiale di supporto in caso di terapia immunomodulante.
- Materiale informativo ad hoc in caso di "percorsi speciali".

ALLEGATO N. 5

CHECK LIST DELL'APPROPRIATEZZA DELL'ACCESSO AI FARMACI

CONDIZIONI CHE DEVONO ESSERE SODDISFATTE PER ACCEDERE AL TRATTAMENTO DELLA SM

Avonex IFN beta 1a, im 1 volta/settimana

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMRR?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha avuto almeno un episodio clinico e una disseminazione spaziale e temporale dimostrata alla Risonanza Magnetica (RM), secondo i criteri di Polman?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.	Il paziente ha un EDSS tra 1 e 5.5?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Rebif IFN beta 1a, sc 3 volte/settimana o Betaferon / Estavia IFNbeta 1b sc a giorni alterni

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMRR?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha avuto almeno un episodio clinico e una disseminazione spaziale e temporale dimostrata alla Risonanza Magnetica (RM), secondo i criteri di Polman?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.	Il paziente ha un EDSS tra 1 e 5.5?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Betaferon /Estavia IFNbeta 1b sc a giorni alterni

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMSP?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha un EDSS tra 3 e 6.5?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.	Il paziente ha avuto negli ultimi 2 anni 2 ricadute o un aumento di EDSS di 1 punto?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Glatiramer Acetato somministrazione sc quotidiana

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMRR?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha avuto almeno un episodio clinico e una disseminazione spaziale e temporale dimostrata alla Risonanza Magnetica (RM), secondo i criteri di Polman?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.	Il paziente ha un EDSS tra 1 e 5.5?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Tysabri 300 mg/ ev ogni 4 settimane

Gruppo A

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMRR?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha avuto almeno un episodio clinico e una disseminazione spaziale e temporale dimostrata alla Risonanza Magnetica (RM), secondo i criteri di Polman?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.	Il paziente ha effettuato precedente monoterapia con immunomodulanti (IFN o Glatiramer acetato), di solito per almeno 12 mesi?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
4.	Durante la terapia con immunomodulanti ha avuto negli ultimi 12 mesi almeno 2 ricadute oppure 1 ricaduta con recupero incompleto e EDSS residua >2?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
5.	Il paziente ha una RM con almeno 9 lesioni in T2 oppure almeno una lesione gadolinio positiva?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Gruppo B

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMRR?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha avuto almeno un episodio clinico e una disseminazione spaziale e temporale dimostrata alla Risonanza Magnetica (RM), secondo i criteri di Polman?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.	Il paziente ha avuto negli ultimi 12 mesi almeno 2 ricadute con recupero incompleto e disabilità residua non inferiore a 2 alla EDSS?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
4.	Sono comparse alla RM, prima dell'avvio del trattamento, nuove lesioni in T2 oppure lesioni gadolinio positive rispetto a una precedente RM eseguita entro i 12 mesi precedenti?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Mitoxantrone

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMSP/RP	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha avuto negli ultimi 18 mesi 2 ricadute o un peggioramento dell'EDSS di almeno 1 punto?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Note

I criteri diagnostici di riferimento sono quelli di Polman CH e al, Ann Neurol ;58 (6): 840-846; 2005 [7]

In particolari situazioni cliniche, motivate dal neurologo, si possono giustificare scostamenti dalle indicazioni sopra riportate es. il paziente con CIS (1° episodio) ad alto rischio di conversione in SM (esordio multifocale, alto carico lesionale alla RM, segni piramidali e recupero incompleto dell'evento clinico), non tollerabilità o ipersensibilità documentata.

BIBLIOGRAFIA

1. Duquette P, Pleines J, Girard M, Charest L, Senecal-Quevillon M, Masse C. The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Can.J.Neurol.Sci.* 1992; **19**:466-471.
2. Jacobs LD, Wende KE, Brownscheidle CM *et al.* A profile of multiple sclerosis: the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult.Scler.* 1999; **5**:369-376.
3. McDonnell GV, Hawkins SA. Primary progressive multiple sclerosis: a distinct syndrome? *Mult.Scler.* 1996; **2**:137-141.
4. Pugliatti M, Rosati G, Carton H *et al.* The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur.J.Neurol.* 2006; **13**:700-722.
5. Granieri E, Economou NT, De Gennaro R *et al.* Multiple sclerosis in the province of Ferrara : evidence for an increasing trend
9. *J.Neurol.* 2007; **254**:1642-1648.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann.Neurol.* 2001; **50**:121-127.
7. Polman CH, Reingold SC, Edan G *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann.Neurol.* 2005; **58**:840-846.
8. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann.Neurol.* 1983; **13**:227-231.
9. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000; **54**:1720-1725.
10. Filippi M, Rocca MA, Arnold DL *et al.* EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur.J.Neurol.* 2006; **13**:313-325.
11. Simon JH, Li D, Traboulsee A *et al.* Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 2006; **27**:455-461.
12. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology.* 1991; **41**:685-691.
13. Amato MP, Grimaud J, Achiti I *et al.* European validation of a standardized clinical description of multiple sclerosis. *J.Neurol.* 2004; **251** :1472-1480.
14. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert.Rev.Neurother.* 2008; **8**:1585-1596.
15. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA *et al.* Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007; **13**:1004-1010.
16. Kocer B, Unal T, Nazliel B *et al.* Evaluating sub-clinical cognitive dysfunction and event-related potentials (P300) in clinically isolated syndrome. *Neurol.Sci.* 2008; **29**:435-444.
17. Lensch E, Matzke M, Petereit HF, Scherer P, Schramm S, Calabrese P. Identification and management of cognitive disorders in multiple sclerosis--a consensus approach. *J.Neurol.* 2006; **253 Suppl 1**:I29-31.:I29-I31.

18. Scherer P, Penner IK, Rohr A *et al.* The Faces Symbol Test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Mult Scler.* 2007; **13**:402-411.
19. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A *et al.* Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 2009; **72**:800-805.
20. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA *et al.* The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003; **61**:602-611.
21. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol.* 2005; **4**:341-348.
22. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996; **46**:907-911.
23. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol.* 2005; **4**:341-348.
24. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2002; **346**:158-164.
25. Beck RW, Trobe JD, Moke PS *et al.* High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol.* 2003; **121**:944-949.
26. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2004; **61**:217-221.
27. Tintore M, Rovira A, Rio J *et al.* Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006; **67**:968-972.
28. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM *et al.* A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann.Neurol.* 1999; **46**:878-886.
29. Flachenecker P. Disease-modifying drugs for the early treatment of multiple sclerosis. *Expert.Rev.Neurother.* 2004; **4**:455-463.
30. Kappos L, Polman CH, Freedman MS *et al.* Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006; **67**:1242-1249.
31. Kappos L, Freedman MS, Polman CH *et al.* Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet.* 2007; **370**:389-397.
32. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology* 2001; **57**:S10-S15.
33. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am.J.Ophthalmol.* 2001; **132**:463-471.

34. Comi G, Martinelli V, Rodegher M *et al.* Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; **374**:1503-1511.
35. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; **43**:655-661.
36. Polman CH, Dahlke F, Thompson AJ *et al.* Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis--outline of the clinical trial. *Mult Scler.* 1995; **1 Suppl 1**:S51-4.:S51-S54.
37. Practice advisory on selection of patients with multiple sclerosis for treatment with Betaseron. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1994; **44**:1537-1540.
38. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA *et al.* Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1998; **50**:701-708.
39. Boster A, Edan G, Frohman E *et al.* Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. *Lancet Neurol.* 2008; **7**:173-183.
40. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA *et al.* The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J.Neurol.* 2009; **256**:405-415.
41. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2006; **354**:899-910.
42. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA *et al.* Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2006; **354**:911-923.
43. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M *et al.* Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009; **8**:254-260.
44. Kappos L, Bates D, Hartung HP *et al.* Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2007; **6**:431-441.
45. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2006; **354**:899-910.
46. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA *et al.* Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2006; **354**:911-923.
47. Berger T. Current therapeutic recommendations in multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 2009; **287 Suppl 1**:S37-45.:S37-S45.
48. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J.Neurol.* 2008; **255**:1449-1463.
49. Brandes DW. Invited commentary. Efficacy and safety of mitoxantrone, as an initial therapy, in multiple sclerosis: experience in an Indian tertiary care setting. *Neurol.India.* 2009; **57**:423-424.
50. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2007; **4**:654-660.

51. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet*. 1997; **349**:589-593.
52. Soelberg SP. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neurodegener.Dis*. 2008; **5**:8-15.
53. Uccelli A, Mancardi G. Stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Curr.Opin.Neurol*. 2010; **23**:218-225.
54. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; **43**:655-661.
55. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology* 2001; **57**:S10-S15.
56. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; **45**:1277-1285.
57. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA *et al*. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann.Neurol*. 1996; **39**:285-294.
58. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; **352**:1498-1504.
59. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta 1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann.Neurol*. 1999; **46**:197-206.
60. Durelli L, Verdun E, Barbero P *et al*. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002; **359**:1453-1460.
61. Panitch H, Goodin DS, Francis G *et al*. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; **59**:1496-1506.
62. Mikol DD, Barkhof F, Chang P *et al*. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008; **7**:903-914.
63. Wolansky L, Cook S, Skurnick J, Lincoln J. Betaseron vs. Copaxone in MS with triple dose gadolinium and 3-T MRI end-points (BECOME):announcement of final primary study outcome. *Mult Scler* 2007; **13 (Suppl. 2)**:207.
64. O'Connor P. Interferon beta-1b 500 mcg, interferon beta-1b 250 mcg and glatiramer acetate: primary outcomes of the BEYOND (Betaferon®/Betaseron® Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose) study. *Neurology* 2008; **70 S004**.
65. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004; **63**:1788-1795.
66. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001; **56**:1496-1504.

67. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; **352**:1491-1497.
68. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr. *et al.* Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002; **58**:169-178.
69. Teitelbaum D, Arnon R, Sela M. Copolymer 1: from basic research to clinical application. *Cell Mol.Life Sci.* 1997; **53**:24-28.
70. Leary SM, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 2003; **206**:215-216.
71. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P *et al.* Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann.Neurol.* 2007; **61**:14-24.
72. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. *Lancet.* 1988; **2**:179-183.
73. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug MS *et al.* Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann.Neurol.* 1995; **37**:30-40.
74. Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology*. 2000; **54**:1145-1155.
75. Pohlau D, Przuntek H, Sailer M *et al.* Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler.* 2007; **13**:1107-1117.
76. Kalkers NF, Barkhof F, Bergers E, van Schijndel R, Polman CH. The effect of the neuroprotective agent riluzole on MRI parameters in primary progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler.* 2002; **8**:532-533.
77. Filippi M, Rovaris M, Inglese M *et al.* Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; **364**:1489-1496.
78. Paolillo A, Piattella MC, Pantano P *et al.* The relationship between inflammation and atrophy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a monthly MRI study after triple-dose gadolinium-DTPA. *J.Neurol.* 2004; **251**:432-439.
79. Brex PA, Leary SM, O'Riordan JI *et al.* Measurement of spinal cord area in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 2001; **70**:544-547.
80. Vosoughi R, Freedman MS. Therapy of MS. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2010; **112**:365-385.
81. Comi G, Filippi M, Barkhof F *et al.* Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; **357**:1576-1582.
82. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH *et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N.Engl.J.Med.* 2000; **343**:898-904.
83. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH *et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N.Engl.J.Med.* 2000; **343**:898-904.

84. Kappos L, Freedman MS, Polman CH *et al.* Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet.* 2007; **370**:389-397.
85. Comi G, Martinelli V, Rodegher M *et al.* Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; **374**:1503-1511.
86. Martinelli V, Comi G. Induction versus escalation therapy. *Neurol.Sci.* 2005; **26 Suppl 4**:S193-9.:S193-S199.
87. Zaffaroni M. Treatment optimisation in multiple sclerosis. *Neurol.Sci.* 2005; **26 Suppl 4**:S187-92.:S187-S192.
88. Zaffaroni M, Ghezzi A, Comi G. Intensive immunosuppression in multiple sclerosis. *Neurol.Sci.* 2006; **27 Suppl 1**:S13-7.:S13-S17.
89. Edan G, Miller D, Clanet M *et al.* Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 1997; **62**:112-118.
90. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P *et al.* A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology.* 2009; **73**:1842-1848.
91. Durelli L, Cocito D, Riccio A *et al.* High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986; **36**:238-243.
92. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1987; **50**:511-516.
93. Perkin GD. A critique of steroid trials in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1987; **6**:40-45.
94. Millar JH, Vas CJ, Noronha MJ, Liversedge LA, Rawson MD. Long-term treatment of multiple sclerosis with corticotrophin. *Lancet.* 1967; **2**:429-431.
95. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM *et al.* A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann.Neurol.* 1999; **46**:878-886.
96. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. The Canadian MS Research Group. *Can.J.Neurol.Sci.* 1987; **14**:273-278.
97. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C *et al.* Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology.* 1995; **45**:1956-1961.
98. Pucci E, Branas P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2007;CD002818.
99. Weinschenker BG, Penman M, Bass B, Ebers GC, Rice GP. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology.* 1992; **42**:1468-1471.
100. Polman CH, Bertelsmann FW, de Waal R *et al.* 4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1994; **51**:1136-1139.
101. Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An open-labelled clinical and electrophysiological study of 3,4 diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Brain.* 1998; **121**:967-975.

102. Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C *et al.* Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult Scler.* 2001; **7**:354-358.
103. Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane.Database Syst.Rev.* 2001;CD001330.
104. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 2002; **72**:179-183.
105. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J.Neurol.* 2002; **249**:983-987.
106. Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol.Assess.* 2000; **4**:1-61.
107. Feldman RG, Kelly-Hayes M, Conomy JP, Foley JM. Baclofen for spasticity in multiple sclerosis. Double-blind crossover and three-year study. *Neurology.* 1978; **28**:1094-1098.
108. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys.Med Rehabil.* 1991; **72**:186-189.
109. Orsnes G, Crone C, Krarup C, Petersen N, Nielsen J. The effect of baclofen on the transmission in spinal pathways in spastic multiple sclerosis patients. *Clin.Neurophysiol.* 2000; **111**:1372-1379.
110. Smolenski C, Muff S, Smolenski-Kautz S. A double-blind comparative trial of new muscle relaxant, tizanidine (DS 103-282), and baclofen in the treatment of chronic spasticity in multiple sclerosis. *Curr.Med Res.Opin.* 1981; **7**:374-383.
111. Stein EC, Schiffer RB, Hall WJ, Young N. Multiple sclerosis and the workplace: report of an industry-based cluster. *Neurology.* 1987; **37**:1672-1677.
112. Hoogstraten MC, van der Ploeg RJ, vd BW, Vreeling A, van Marle S, Minderhoud JM. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol.Scand.* 1988; **77**:224-230.
113. Smith C, Birnbaum G, Carter JL, Greenstein J, Lublin FD. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group. *Neurology.* 1994; **44**:S34-S42.
114. From A, Heltberg A. A double-blind trial with baclofen (Lioresal) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis. *Acta Neurol.Scand.* 1975; **51**:158-166.
115. Cendrowski W, Sobczyk W. Clonazepam, baclofen and placebo in the treatment of spasticity. *Eur.Neurol.* 1977; **16**:257-262.
116. Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys.Med Rehabil.* 2000; **81**:164-169.
117. Gelenberg AJ, Poskanzer DC. The effect of dantrolene sodium on spasticity in multiple sclerosis. *Neurology.* 1973; **23**:1313-1315.
118. Zajicek J, Fox P, Sanders H *et al.* Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; **362**:1517-1526.
119. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2004; **329**:253.

120. Freedman MS, Patry DG, Grand'Maison F, Myles ML, Paty DW, Selchen DH. Treatment optimization in multiple sclerosis. *Can.J.Neurol.Sci.* 2004; **31**:157-168.

INDICE TABELLE

Tabella 1 Criteri di McDonald 2001 [6] revisionati da Polman 2005 [7]	9
Tabella 2 Fattori prognostici per la diagnosi di Sclerosi Multipla	15
Tabella 3 Principali trial testa-a-testa dei farmaci DMD nella RRMS	29
Tabella 4 Principali trial a sostegno del trattamento precoce con DMD	31
Tabella 5 Schema di trattamento	42
Tabella 6. Farmaci impiegati in funzione del decorso clinico della malattia	67
Tabella 7 Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri dell'emoglobina in corso di trattamento con IFN beta.....	70
Tabella 8 Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri della conta leucocitaria in corso di trattamento con IFN beta.....	70
Tabella 9 Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri ematici in corso di trattamento con IFN beta	71
Tabella 10 Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri della funzionalità epatica in corso di trattamento con IFN beta	71

INDICE FIGURE

Figura 1. Percorso terapeutico per l'interferone	32
Figura 2 Percorso terapeutico per il glatiramer acetato	34
Figura 3 Percorso terapeutico per il mitoxantrone.....	36
Figura 4 Percorso terapeutico per la ciclofosfamide	37
Figura 5 Percorso terapeutico per il natalizumab.....	38
Figura 6 Carta di Allerta per i pazienti in trattamento con Tysabri	59
Figura 7 Registro AIFA per il Tysabri.....	60
Figura 8 Valutazione clinica di sintomi neurologici nuovi o in rapido aggiornamento	61
Figura 9 Valutazione RM di sintomi neurologici nuovi o in rapido peggioramento.....	62
Figura 10 Analisi di laboratorio di sintomi neurologici nuovi o in rapidi peggioramento	63
Figura 11 Fattori che influenzano la scelta del farmaco	66

