

RUOLO, ATTIVITA' ED ORGANIZZAZIONE DEI CENTRI SM

Ghezzi A. *, Amato M.P., Bertolotto A., Capra R., Ferrò M.T., Gallo P., Gasperini C., Grimaldi L., Lugaresi A., Marrosu M.G., Patti F., Solaro C., Tola M.R., Trojano M., Comi G. ** e Gruppo di Studio Sclerosi Multipla - Società Italiana di Neurologia

* segretario Gruppo di Studio SM-SIN

** presidente SIN

1. PREMESSA

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale a verosimile genesi autoimmune. Nella maggior parte dei casi colpisce giovani adulti, in genere tra i 20 e 40 anni, nel pieno delle potenzialità della loro vita professionale, affettiva e sociale. In Italia si stima ne siano affette circa 57.000 persone.

L'esordio avviene con sintomi/segni neurologici variabili come pure variabile risulta la disabilità nel medio e lungo termine, nella gran parte dei casi, comunque, con tendenza alla progressione nel tempo.

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 circa il 10% dei casi la SM presenta decorso progressivo sin dall'esordio.

La SM rappresenta una delle più frequenti cause di disabilità. In almeno 1/3 dei pazienti la malattia modifica la vita di relazione, con effetti negativi rilevanti sulla qualità di vita. Nei 2/3 dei soggetti con disabilità da moderata a severa la malattia comporta la necessità di attuare misure di assistenza domiciliare. Non infrequente risulta anche il declino delle funzioni cognitive, con limitazioni nella vita sociale e lavorativa. Sono pertanto consistenti gli effetti sulla qualità di vita, sia sul soggetto che ne è affetto che sui caregivers.

La giovane età dei pazienti, la lunga durata di malattia, la disabilità e la perdita di produttività che ne conseguono, oltre all'elevato costo delle terapie farmacologiche, determinano costi socio-sanitari molto elevati nella gestione di tale patologia. Nei soggetti con disabilità lieve o moderata i costi sono principalmente prodotti dai trattamenti farmacologici mentre per i soggetti con disabilità severa i costi sono prevalentemente assistenziali.

Fortunatamente da ormai 15 anni sono disponibili farmaci *modificanti il decorso* che hanno sensibilmente cambiato la storia naturale della malattia, consentendo ai malati di ritardare considerevolmente il tempo in cui vengono raggiunti livelli di disabilità moderata e severa.

Negli ultimi anni l'avvento di nuovi farmaci come Natalizumab e Fingolimod hanno ulteriormente aumentato le potenzialità terapeutiche, proponendo al neurologo armi ancor più efficaci, ma anche più costose, per il trattamento della malattia.

Per concludere, tutto quanto sopra esposto rende ragione dell'elevato carico medico, sociale, assistenziale ed economico che la SM comporta e, conseguentemente, dell'alto carico di lavoro che i centri SM devono affrontare. Infatti, oltre ai costi maggiori dei nuovi trattamenti farmacologici, tuttavia compensati dal vantaggio che deriva dalla prevenzione delle ricadute, dalla prevenzione della progressione e dal miglioramento della qualità di vita, devono essere parimenti considerati i consistenti maggiori oneri che gravano sui centri SM per la necessità di un migliore e più puntuale monitoraggio clinico.

2. RUOLO, FUNZIONI E ORGANIZZAZIONE DI UN CENTRO SM

2.1 IL CENTRO SM NEL FOLLOW UP CLINICO DEI PAZIENTI CON SM

I centri SM seguono i pazienti che ne sono affetti lungo tutte le fasi della malattia, a partire dal momento della diagnosi e nel corso della sua evoluzione, che si protrae per diversi decenni. Trattandosi di patologia cronica e complessa, i centri SM devono essere nelle condizioni di predisporre numerose e diverse competenze specialistiche e di laboratorio. Ciò richiede:

1. accuratezza della diagnosi, con l'attuazione di appropriate procedure diagnostiche
2. appropriatezza nel monitoraggio nel tempo, con controlli clinici e di neuroimmagine
3. tempestività nell'attuazione di interventi diagnostici e terapeutici nel corso della malattia in relazione all'emergere di problematiche cliniche correlate, se necessario anche con il ricorso ad altre figure specialistiche, come specificato più avanti (es. oculista, il fisiatra, lo psicologo, psichiatra, nutrizionista, urologo, ecc).

Nella diagnosi e nel monitoraggio della SM è di fondamentale importanza l'apporto del servizio di neuroimmagine, poiché l'esame di risonanza magnetica (RM) è ormai riconosciuto come lo strumento più utile per il monitoraggio accurato della malattia e per le scelte terapeutiche.

Nell'attuazione di questo iter diagnostico-terapeutico il centro SM ha quindi un ruolo di centralità che deve comunque essere condiviso interloquendo con il medico di medicina generale (MMG), che rimane comunque il punto di riferimento per i problemi generali di salute, e con le strutture territoriali per quanto ad esse compete, soprattutto per gli aspetti assistenziali e riabilitativi. I ruoli dei diversi attori (centro SM, MMG, servizi territoriali) può sensibilmente variare in rapporto alle diverse realtà territoriali.

2.2 FUNZIONI E ORGANIZZAZIONE DI UN CENTRO SM

Il centro SM rimane il punto di riferimento per la gestione dell'iter diagnostico-terapeutico.

Per una gestione ottimale dell'iter diagnostico-terapeutico si ritiene preferibile e raccomandabile che il centro SM appartenga ad una struttura ospedaliera in quanto ciò può garantire, in un contesto di continuità assistenziale:

1. la gestione dell'attacco acuto, che può richiedere ricovero in reparto di degenza (se grave, se complesso) oppure il riferimento ad una struttura dedicata (Day Hospital/Service o struttura organizzativa simile). In questo caso deve essere possibile disporre delle figure professionali di tipo medico e infermieristico adeguate, con la possibilità di offrire la permanenza del soggetto per il tempo necessario per l'attuazione degli idonei provvedimenti;
2. il monitoraggio clinico tramite l'ambulatorio: la visita del paziente SM comporta la raccolta dell'anamnesi/racconto anamnestico, la valutazione dei problemi correlati alla malattia con approfondimenti ove emergano elementi specifici (es. disturbi urinari, disturbi cognitivi, problemi della vita affettiva e di relazione, spasticità, dolori, ecc), la valutazione di eventuali accertamenti fatti, la prescrizione o organizzazione dei provvedimenti diagnostici che si rendessero necessari, la visita con la compilazione delle scale cliniche dedicate;
3. l'erogazione di trattamenti farmacologici, che attualmente si avvale di farmaci immunomodulanti/immunosoppressori, con elevato carico di lavoro per il monitoraggio della risposta clinica, della sicurezza e della tollerabilità, che si aggiunge ai tempi della visita (di cui sopra);

4. la disponibilità di:

- competenze specialistiche mediche e strumentali (OCT, campimetria, esame urodinamico, ecc)
- servizi di laboratorio (esami diagnostici ematici, liquorali, virologici ecc)
- servizi di neuroimmagine e di radiologia
- servizi riabilitativi e di neuropsicologia clinica

Il paziente, nel corso del suo iter clinico, passa quindi per le diverse articolazioni dei servizi erogati dal centro SM, in relazione alle diverse fasi evolutive della malattia e dei bisogni clinici contingenti.

Per quanto riguarda i trattamenti comunemente utilizzati nella SM si rimanda al paragrafo 4.

3. STRUTTURA ORGANIZZATIVA DI UN CENTRO SM

Per quanto detto, si ritiene ottimale un'articolazione in:

1. Unità di degenza: per ricovero di pazienti con attacco clinico non altrimenti gestibile in ragione della sua severità, della sua complessità assistenziale, della necessità di accurato monitoraggio clinico; in soggetti in fase avanzata di malattia per la gestione di problematiche cliniche complesse (disturbi urologici di difficile inquadramento e gestione ambulatoriale, disturbi della deglutizione con necessità di predisporre accertamenti e provvedimenti ad hoc, spasticità severa, gestione del dolore, dei decubiti, ecc.)
2. Servizio ambulatoriale: per il regolare follow up clinico e terapeutico
3. Servizio di day-hospital/day service (o altro modello organizzativo simile), per la gestione dei trattamenti farmacologici che richiedono monitoraggio clinico e protratta osservazione,

Si veda, per un'esemplificazione, la figura 1.

Si ritiene ottimale che il centro SM si avvalga, almeno in parte, dell'apporto di servizi specialistici nell'ottica di un team multidisciplinare in grado di affrontare i numerosi problemi che la malattia comporta nel tempo (figura 2) e che preveda l'intervento coordinato di:

1. neuroriabilitatore
2. neuroradiologo
3. psicologo-neuropsicologo
4. neurofisiologo
5. urologo
6. andrologo
7. ginecologo
8. oculista
9. otorinolaringoiatra
10. logopedista
11. endocrinologo
12. nutrizionista
13. assistente sociale
14. dermatologo

oltre ad eventuali altre competenze specialistiche per problemi clinici specifici, ribadendo comunque la funzione di coordinamento del Centro SM nel definire il profilo di cura, al fine di evitare una frammentazione dell'iter diagnostico-terapeutico del paziente.

4. TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

I trattamenti farmacologici assorbono importanti risorse in quanto necessitano di accurata selezione dei pazienti, utilizzo ottimale, monitoraggio della risposta, monitoraggio della sicurezza e tollerabilità, oltre a problemi di tipo burocratico-amministrativo. Si consideri che l'avvento di farmaci innovativi comporta l'implementazione di registri al fine di monitorare la loro erogazione, la safety e l'evoluzione clinica, con ulteriore aggravio di compiti. L'utilizzo di farmaci innovativi necessita inoltre di un costante aggiornamento medico-scientifico e impegno nella ricerca clinica, alla quale numerosi centri italiani attivamente partecipano.

Il trattamento con farmaci immunomodulanti e immunosoppressori deve essere attuato in centri esperti in tale tipo di terapia: trattandosi di farmaci costosi e potenzialmente pericolosi è opportuno che i soggetti candidati ai diversi trattamenti siano accuratamente selezionati e monitorati.

Il paziente non-responder ad un trattamento deve essere avviato a trattamento farmacologico alternativo con attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

I centri SM italiani hanno piena consapevolezza dei loro compiti e, in ragione dell'alta professionalità raggiunta, che ha un momento organizzativo significativo della rete clinica che gli stessi hanno realizzato in Italia, offrono una sicura garanzia di gestione ottimale delle risorse terapeutiche, umane, tecnologiche ed economiche.

Una dimostrazione dell'alto valore è rappresentato dal livello elevato della produzione scientifica da parte dei centri SM italiani e dall'alta aderenza dei pazienti ai trattamenti farmacologici.

4.1 Trattamento cortisonico

E' il trattamento standard della fase di riacutizzazione. Richiede l'utilizzo di metilprednisolone (MP) a megadosi e.v. per 3-7 giorni. Il MP è autorizzato solo per uso endovenoso: la sua somministrazione per via orale, come suggerito da diversi studi clinici, rimane off-label.

La somministrazione endovenosa comporta un adeguato setting e, data l'occorrenza di effetti collaterali, risulta opportuno attuare una sorveglianza medica nel corso della sua somministrazione. Si ritiene utile disporre di esami ematochimici e ECG recenti.

Il trattamento è in genere ben tollerato, tuttavia non scevro effetti collaterali compresa la comparsa, seppur raramente, di aritmie cardiache.

4.2 Trattamento con immunomodulanti

Si riferisce all'utilizzo di farmaci quali l'interferon beta (IFNB) 1a (Avonex in somministrazione i.m. monosettimanale, Rebif in somministrazioni sottocute plurisettimanali), IFNB-1b (Betaferon/Extavia in somministrazioni sottocute plurisettimanali), o glatiramer acetato (Copaxone, sottocute tutti i giorni).

Questi farmaci rappresentano il trattamento di prima scelta nella SM con ricadute e remissioni, già dalle sue prime manifestazioni, essendo stato dimostrato che, somministrati all'esordio della malattia, ritardano la comparsa del secondo episodio di malattia. Tuttavia in forme particolarmente attive di malattia può essere anche prospettato il ricorso a farmaci cosiddetti di seconda linea, al fine di arrestarne più energicamente la

progressione di malattia. Nelle forma secondariamente progressive di malattia, se ancora in fase di attività, solo l' IFNB-1b si è rivelato efficace nel ritardare la progressione.

L'inizio della terapia richiede adeguata educazione del paziente, con accurata spiegazione della modalità di somministrazione, spiegazioni sulla gestione degli effetti collaterali, motivazione e fornitura di adeguati supporti al paziente, al fine di averne la piena collaborazione e un'aderenza ottimale alla terapia.

Nel corso della terapia con IFNB sono raccomandati controlli trimestrali degli esami ematici (emocromo, funzionalità epatica e tiroidea almeno nei primi 1-2 anni. L'appropriato utilizzo dell'IFNB, con una migliore allocazione di ingenti risorse economiche, è ottenuto con la determinazione degli anticorpi che neutralizzano il farmaco, e la sua sostituzione in caso di positività.

Per tutti gli immunomodulanti il monitoraggio clinico, con visita e registrazione degli eventi clinici, viene di norma effettuato trimestralmente e in caso di ricaduta.

L'esame RM si configura attualmente come importante strumento di monitoraggio e di valutazione di risposta terapeutica: viene raccomandato almeno ogni 2 anni e, di norma, in caso di ricaduta. Si ritiene utile effettuare tale esame anche dopo il primo anno di terapia, in quanto sensibile indicatore di risposta clinica al farmaco.

4.3 Trattamento con Natalizumab

Il trattamento con Natalizumab deve essere praticato in centri esperti nei trattamenti farmacologici della SM come previsto dalle norme di legge. È riservato a casi che non rispondono ai trattamenti immunomodulanti con IFNB o GA, o ai casi con malattia severa-attiva anche se non precedentemente trattati.

La somministrazione di natalizumab comporta procedure organizzative complesse nella somministrazione, monitoraggio e gestione amministrativa, inclusa l'attivazione ed aggiornamento di un registro on-line di sorveglianza, come specificato in altro documento elaborato dal GdS-SM (*allegato*).

4.4 Trattamento con Fingolimod

Di recente approvato dalle autorità regolatorie, Fingolimod è autorizzato come trattamento di seconda linea per i soggetti che non rispondono ai trattamenti immunomodulanti o con malattia severa-attiva anche se non precedentemente trattati, con indicazioni simili a quelle per il trattamento con Natalizumab ma rispetto a questo allineate a quelle di EMA.

Il farmaco viene somministrato per via orale e, secondo le disposizioni AIFA, i soggetti devono essere monitorati durante le prime 6 ore con:

- ECG a 12 derivazioni basale e dopo 6 ore dalla prima dose,
- monitoraggio ECG continuo per 6 ore,
- misurazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca ogni ora.

Anche in questo caso sono richieste procedure organizzative complesse inclusa l'attivazione ed aggiornamento di un registro on-line di sorveglianza, al pari del natalizumab.

4.5 Altri trattamenti immunosoppressori

Sono utilizzati meno frequentemente, nel caso di fallimento o non praticabilità dei trattamenti precedentemente indicati, o in casi particolari, ad esempio forme particolarmente aggressive di malattia.

Sono rappresentati dal mitoxantrone (il cui uso è attualmente limitato a casi attivi selezionati, a causa dell'occorrenza di numerosi e severi effetti collaterali) e dalla ciclofosfamide (sostanzialmente con le stesse indicazioni).

Tra gli altri immunosoppressori utilizzati menzioniamo l'azatioprina e il metotrexate, la cui utilità risulta non confermata da evidenze cliniche sicure, ma che possono essere prospettati in forme a ricadute e remissioni o progressive con ricadute se i procedimenti terapeutici di più consolidato utilizzo non risultano praticabili.

5. IL CENTRO SM DAL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE

La centralità dei centri SM nella cura del paziente (quindi non solo nel trattamento farmacologico, ma anche nella cura come "presa in carico") emerge nelle risposte che i pazienti hanno dato sul livello di assistenza e di soddisfazione. Nello studio multicentrico italiano *SMART*, condotto con il patrocinio della società scientifica SNO (Scienze Neurologiche Ospedaliere), che ha visto la partecipazione di numerosi centri SM italiani, le figure del medico / infermiere risultano essere una risorsa importante / molto importante nell'affrontare i problemi della malattia, e il neurologo risulta essere la figura professionale più frequentemente incontrata nel corso della malattia, nel 96% dei casi (figura 3 e 4).

6. CONCLUSIONI

I centri SM gestiscono una patologia complessa quale la SM, in tutte le sue fasi di evoluzione.

Attuano procedure diagnostiche complesse e spesso con apporto multidisciplinare, che devono essere attuate in modo appropriato e secondo specifiche indicazioni diagnostiche e terapeutiche, al fine di un utilizzo ottimale delle risorse.

Gestiscono protocolli terapeutici che prevedono l'utilizzo di farmaci immunomodulanti altamente efficaci ma anche costosi, che devono essere utilizzati secondo indicazioni precise e con adeguato monitoraggio clinico. Nel monitoraggio clinico e della risposta terapeutica vengono attuate procedure diagnostiche sofisticate, in particolare di neuro immagine, che devono essere utilizzate in modo adeguato, in un'ottica di attento utilizzo delle risorse.

Utilizzano protocolli di monitoraggio clinico e strumentale, spesso con strumenti informatici e secondo richieste specifiche delle autorità regolatorie, che richiedono consumo di risorse e di tempo.

Sono gravati da un crescente carico burocratico-amministrativo, sempre correlato alle procedure di erogazione dei farmaci.

Offrono un servizio ritenuto dai pazienti di grande utilità nell'affrontare i problemi della SM.

Tutto ciò si traduce in un consistente carico di lavoro, in costante aumento in relazione alle aumentate opzioni terapeutiche, che tuttavia i centri continuano a gestire iso-risorse (e spesso anche in difetto di risorse), offrendo le competenze per un utilizzo ottimale delle risorse economiche e tecnologiche.

E' auspicabile che di ciò se ne tenga conto nella programmazione degli interventi da parte delle autorità di governo della salute.

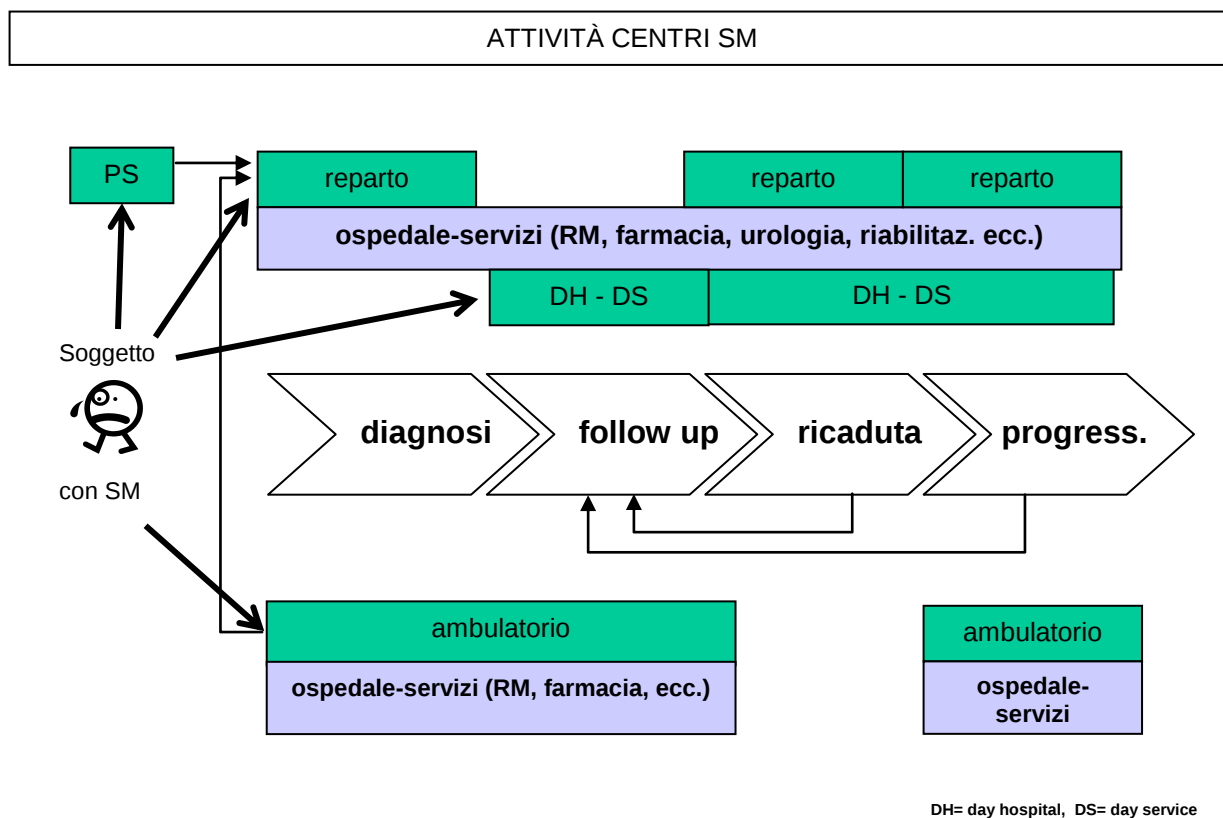


Figura 1: struttura organizzativa di un centro SM e sua articolazione nelle diverse fasi di evoluzione della malattia.

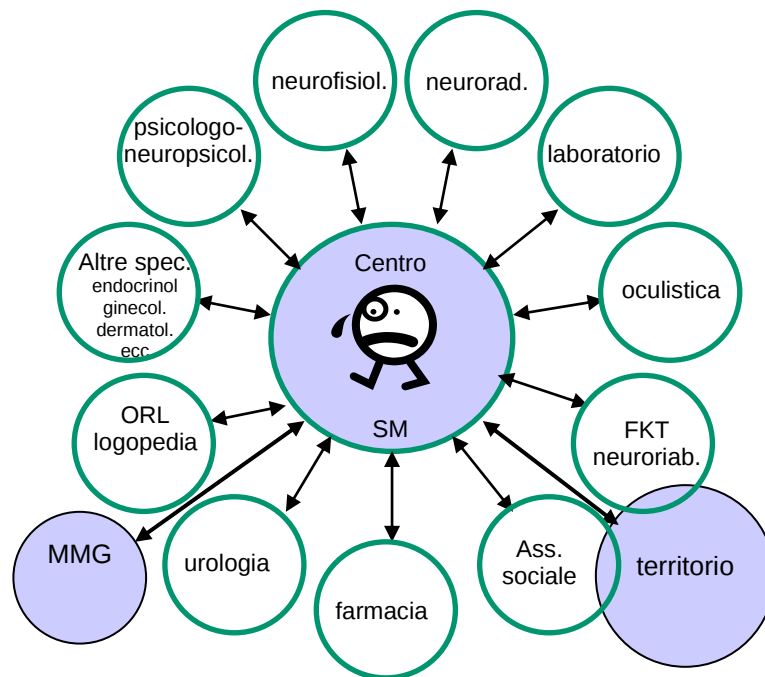


Figura 2: Organizzazione di un team multidisciplinare: il soggetto con SM e il centro SM hanno un ruolo centrale nell'erogazione delle diverse competenze specialistiche

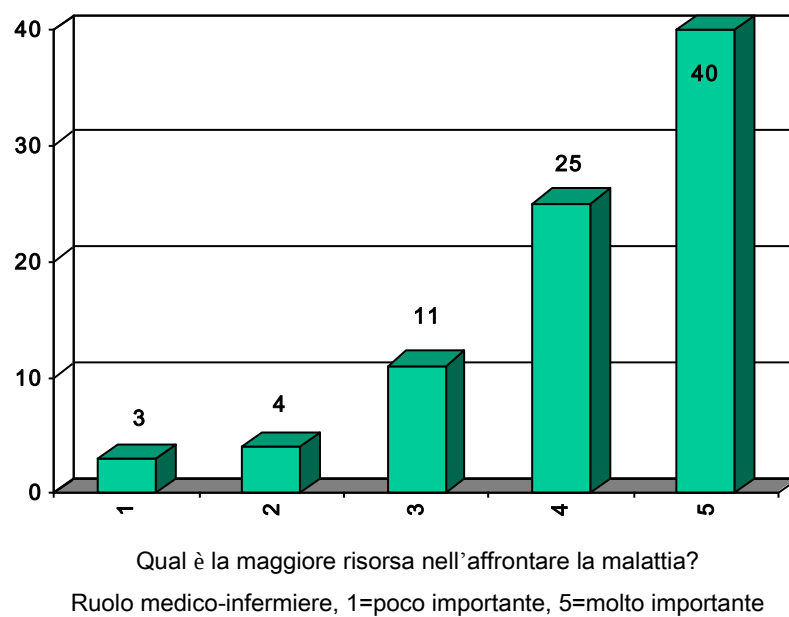


Figura 3. Ruolo del medico e dell'infermiere dei centri SM italiani nel supportare il paziente di fronte ai problemi posti dalla malattia (valori in %).

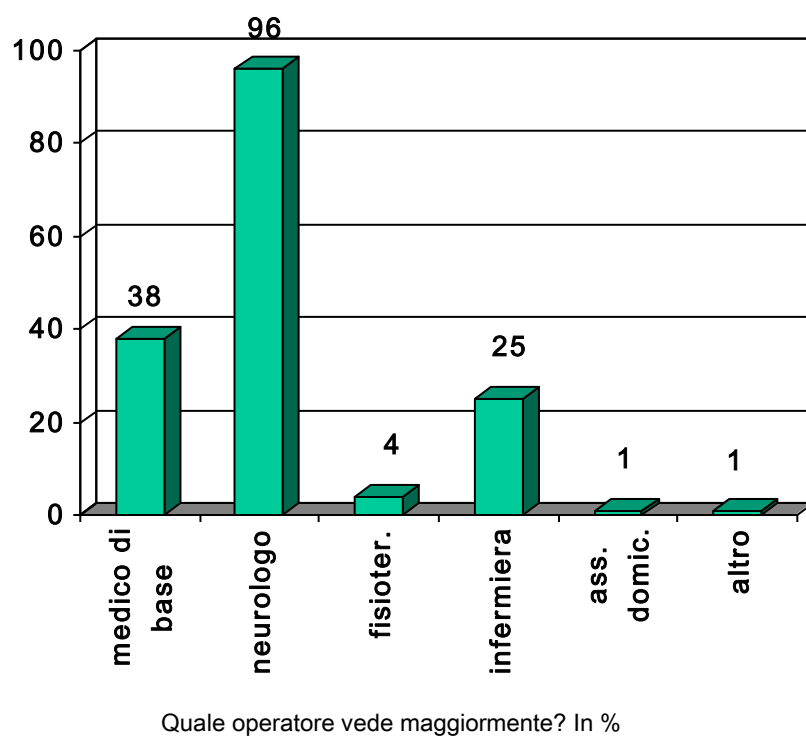


Figura 4: Ruolo delle diverse figure professionali nell'assistenza al soggetto con SM (valori in %).

PER UN CORRETTO, SICURO E APPROPRIATO UTILIZZO DEL FARMACO NATALIZUMAB (TYSABRI) IN SOGGETTI CON SCLEROSI MULTIPLA

A seguito della determinazione AIFA 115/2006 del 7/12/2006 (G.U. n° 292 del 16/12/2006), da ormai 3 anni viene utilizzato il farmaco Natalizumab (Tysabri) come trattamento di seconda linea per i pazienti affetti da sclerosi multipla (SM) che non abbiano risposto ai trattamenti immunomodulanti tradizionali, o come farmaco di prima scelta per i casi con SM particolarmente aggressiva.

Per essere autorizzati a somministrare questo farmaco, i centri clinici devono aver ottenuto l'assenso dall'AIFA, dopo dimostrazione di poter accedere tempestivamente ad esami di risonanza magnetica, per poter rapidamente diagnosticare la complicazione neurologica nota come PML (si veda più avanti) e di poter ottenere una pronta assistenza rianimatoria in casi di reazioni anafilattiche. La scheda tecnica riporta la necessità che vi sia una sorveglianza dei soggetti sottoposti a tale terapia durante e dopo il trattamento.

A distanza di tre anni dall'introduzione di tale terapia si rende palese come il suo utilizzo in regime ambulatoriale non riconosca la complessità di tale tipo di somministrazione e non risponda a requisiti di sicurezza da parte del paziente e del personale medico-infermieristico.

* * *

La somministrazione di natalizumab comporta un impegno assistenziale quantificabile come di seguito riportato:

ATTIVITA' INFERMIERISTICA

Preparazione farmaco, paziente e vie di infusione	7 minuti
Rilevazione e registrazione parametri standard (PA- frequenza-temperatura) all'inizio della terapia	5 minuti
Rilevazione e registrazione parametri standard (PA- frequenza-temperatura) alla fine della terapia	5 minuti
Reperimento accesso venoso con ago cannula	5 minuti
Eventuale prelievo ematico (comprensivo di preparazione, richieste, invio)	10 minuti
Gestione terapia infusiva	10 minuti
Gestione delle eventuali reazioni	non quantificabile
Sorveglianza durante infusione	Continuativa per 1- 2 ore
Sorveglianza post infusione	Continuativa per 1-2 ora
Assistenza per i bisogni specifici (mobilitazione, informazione e comunicazione, sicurezza, ecc) in base al livello di autonomia del paziente	Durante la permanenza in reparto

In totale 42 minuti di attività dedicata +2-4
ore di sorveglianza durante e dopo l'infusione

ATTIVITA' MEDICA

Valutazione del paziente: nuovi sintomi, effetti collaterali, verifica terapie concomitanti	10 minuti
Visione esami ematici e strumentali, programmazione nuovi esami	5 minuti
Esame Neurologico	20 minuti
Stesura lettera dimissione / SISS	5 minuti
Tempi accesso ed inserimento AIFA • richiesta farmaco • inserimento follow-up • periodica verifica e risposta a e-query	15-20 minuti

In totale 55-60 minuti

Il farmaco richiede un'attenta sorveglianza sia durante che dopo l'infusione per il rischio di reazioni allergiche, anche di tipo anafilattico, che richiedono immediata assistenza rianimatoria, requisito che è richiesto delle procedure autorizzative.

Si segnala inoltre il raro ma possibile rischio di sviluppo della complicazione nota come Progressive Multifocal Leukoencephalopathy o PML, encefalite virale causata da attivazione del JC virus, che richiede, nel sospetto, tempestiva esecuzione dell'esame RMN, esecuzione della rachicentesi per le indagini virologiche rivolte all'identificazione dell'agente virale. Se confermata, pronta esecuzione di plasmaferesi, al fine di rimuovere prontamente il farmaco dal sangue.

Risulta quindi evidente come sia indispensabile l'attività coordinata e continuativa di personale medico ed infermieristico, la disponibilità di pronto intervento di personale dedicato all'urgenza e la ovvia disponibilità di locali dedicati al ricovero in condizioni di sicurezza con disponibilità di un carrello predisposto all'emergenza e di mezzi per la somministrazione di ossigeno-terapia.

Per concludere:

- l'elevato carico di lavoro in ambito assistenziale infermieristico,
- l'elevato carico di lavoro in ambito medico,
- la possibile insorgenza di eventi collaterali seri,
- la necessità di un attento monitoraggio clinico dei pazienti,

pongono in evidenza la necessità di predisporre un modello organizzativo per la gestione di tale farmaco adeguato all'impegno che esso comporta.

Il Gruppo di Studio SM della Società Italiana di Neurologia, nel farsi carico della necessità di continuare a fornire un adeguato monitoraggio dei pazienti, con attenta sorveglianza degli avventi avversi, intende far presente alle Autorità Sanitarie l'onere che ciò comporta e che sarà inevitabilmente destinato a crescere con l'avvento dei nuovi farmaci immunomodulanti-immunosoppressori, per i quali pure dovrà essere messa in atto una sorveglianza clinica di pari impegno.

a cura del Gruppo di Studio SM – Società Italiana di Neurologia

il segretario, dott. Angelo Ghezzi