

La cronicità ad alta complessità clinica

sclerosi multipla e malattia di Parkinson

Patrizia Piersanti

Neurologia

Ospedale Santo Stefano - Prato



Unità Operativa di Neurologia

Direttore: Dr. Pasquale Palumbo

Dirigenti Medici: *Maria Briccoli Bati, Maria Giulia Cagliarelli, Roberto Campostrini, Alba Caruso, Marzia Fabbri, Mario Falcini, Carla Giorgi, Enrico Grassi, Lorenzo Kiferle, Francesca Massaro, Patrizia Piersanti, Eleonora Rosati, Anita Scotto di Luzio, Elena Torre*

Neurologia - Day Hospital/Day Service

Patologie neurologiche croniche:
Malattie demielinizzanti, malattie neurodegenerative, malattie neuromuscolari, ecc.

-Percorso diagnostico assistenziale multidisciplinare per la sclerosi multipla (delibera della Giunta Regionale Toscana n. 525/2004)

-Percorso diagnostico assistenziale multidisciplinare per la sclerosi laterale amiotrofica

Degenza Cerebro Vascolare

Stroke unit:

Trattamento in fase acuta

Percorso ictus

Altre patologie neurologiche acute (traumi, malattie infettive, malattie infiammatorie acute, ecc.)

Neurologia – attività ambulatoriale

- Ambulatori divisionali
- Ambulatorio neuromuscolare
- Ambulatorio tossina botulinica
- Ambulatori di neurofisiopatologia
 - Elettromiografia
 - Potenziali evocati
 - Elettroencefalografia
 - Monitoraggio operatorio
- Ambulatorio disordini del movimento
- Ambulatorio sclerosi multipla
- Ambulatorio epilessia
- Test neuropsicologici

Il neurologo, le malattie croniche e l'alta complessità clinica



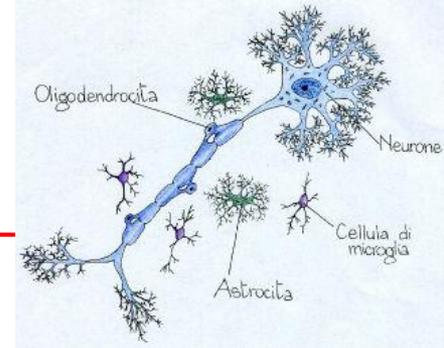
Passato

Il buon neurologo è un accurato diagnosta che consegna diagnosi brillanti, spesso per gravi patologie senza opportunità terapeutiche

Presente

Anche il neurologo è un medico: disponibili terapie e trattamenti per molte patologie fino a qualche decennio fa non trattabili

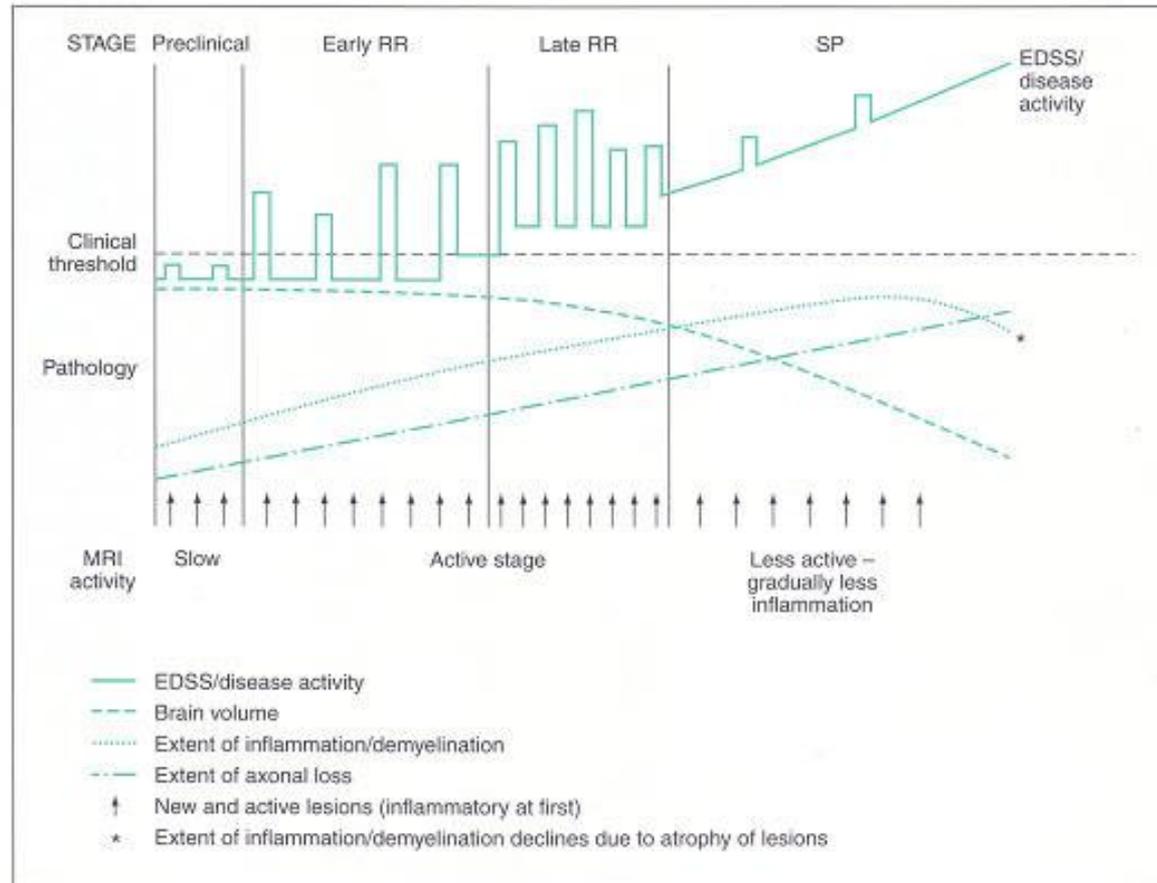
la sclerosi multipla



- Malattia demielinizzante infiammatoria

- Assonopatia

- Degenerazione cronica progressiva



Sclerosi multipla – criteri diagnostici

	Schumacher '60	Poser '80	McDonald, 2001
Disseminazione spaziale (DIS)	Valutazione clinica	Valutazione clinica e paraclinica (liquor, potenziali evocati, neuroimaging)	Valutazione clinica e paraclinica (liquor, potenziali evocati, neuroimaging)
Disseminazione temporale (DIT)	Valutazione clinica	Valutazione clinica	Valutazione clinica e paraclinica (neuroimaging)

RAPID COMMUNICATION

Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria

Chris H. Polman, MD, PhD,¹ Stephen C. Reingold, PhD,² Brenda Banwell, MD,³ Michel Clanet, MD,⁴ Jeffrey A. Cohen, MD,⁵ Massimo Filippi, MD,⁶ Kazuo Fujihara, MD,⁷ Eva Havrdova, MD, PhD,⁸ Michael Hutchinson, MD,⁹ Ludwig Kappos, MD,¹⁰ Fred D. Lublin, MD,¹¹ Xavier Montalban, MD,¹² Paul O'Connor, MD,¹³ Magnhild Sandberg-Wollheim, MD, PhD,¹⁴ Alan J. Thompson, MD,¹⁵ Emmanuelle Waubant, MD, PhD,¹⁶ Brian Weinstenker, MD,¹⁷ and Jerry S. Wolinsky, MD¹⁸

New evidence and consensus has led to further revision of the McDonald Criteria for diagnosis of multiple sclerosis. The use of imaging for demonstration of dissemination of central nervous system lesions in space and time has been simplified, and in some circumstances dissemination in space and time can be established by a single scan. These revisions simplify the Criteria, preserve their diagnostic sensitivity and specificity, address their applicability across populations, and may allow earlier diagnosis and more uniform and widespread use.

ANN NEUROL 2011;69:292–302

la sclerosi multipla

Terapia: la storia

- 1969: primo studio controllato → i **corticosteroidi** funzionano come sintomatici nella fase acuta di un attacco

- 1993: l'**interferone beta 1b** è il primo farmaco approvato dalla FDA per il trattamento della SM

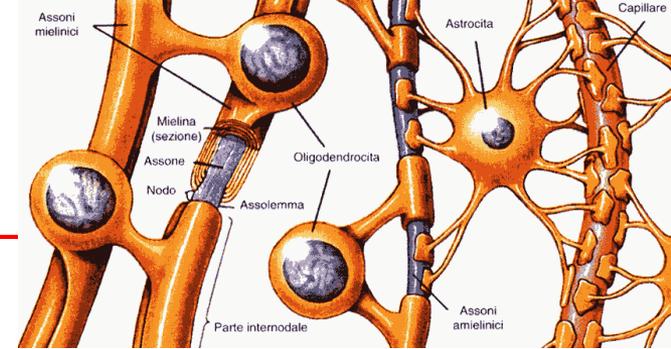
- 1997: la FDA approva il **glatiramer acetato**



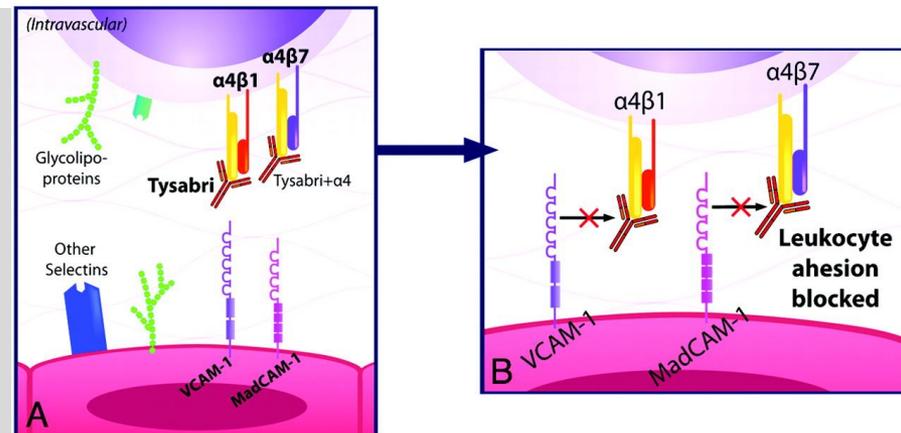
la sclerosi multipla

Terapia: la storia

- 1969: primo studio controllato → i **corticosteroidi** funzionano come sintomatici nella fase acuta di un attacco
- 1993: l'**interferone beta 1b** è il primo farmaco approvato dalla FDA per il trattamento della SM
- 1997: la FDA approva il **glatiramer acetato**
- **2006: natalizumab**, primo farmaco biologico approvato per la terapia della SM, viene approvato in Italia come trattamento di seconda scelta, dopo trattamento inefficace con IFN o come prima scelta per le forme ad alta attività di malattia

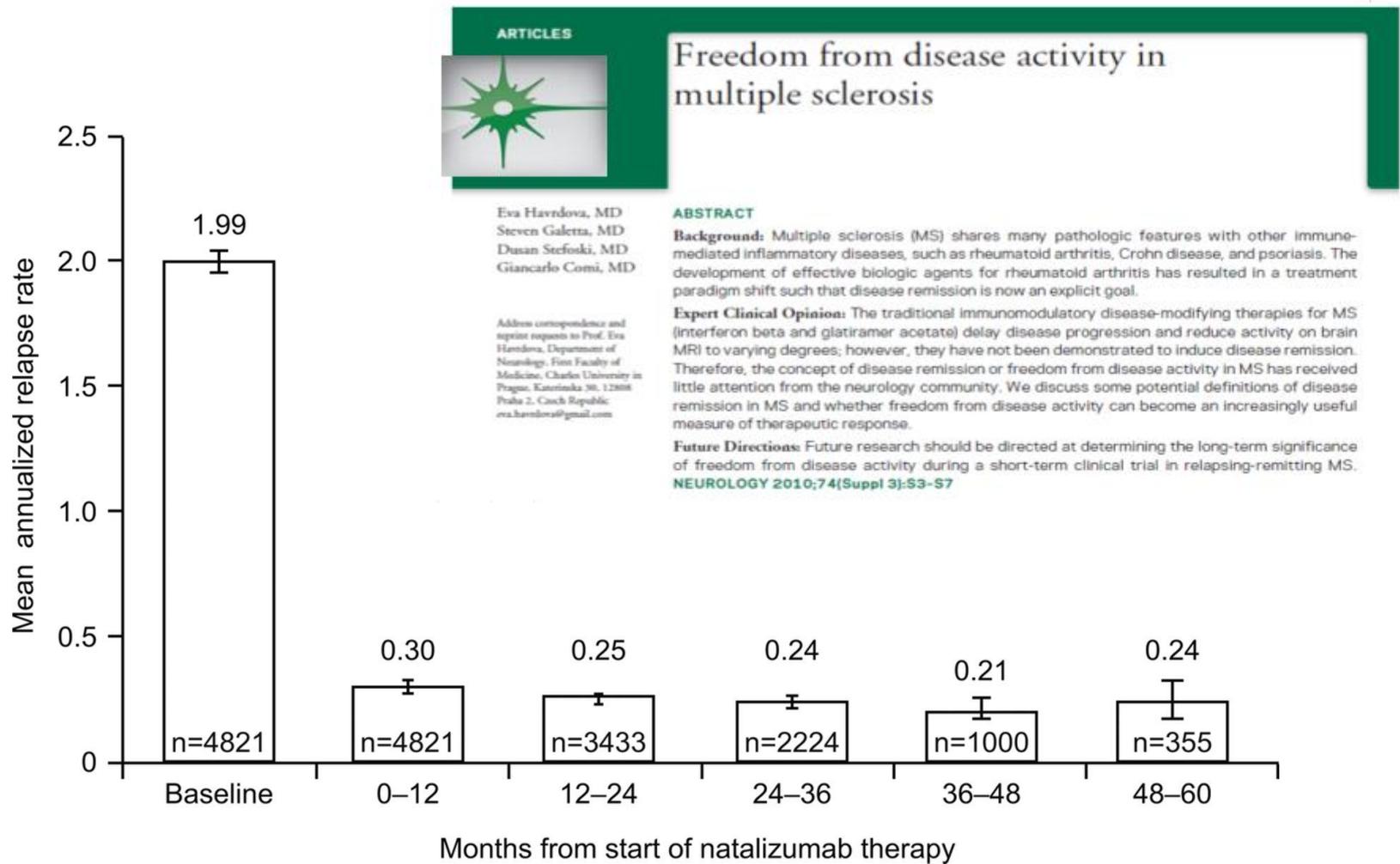


Anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) che agisce impedendo l'adesione e la migrazione linfocitaria dal letto vascolare alla sede di infiammazione, inibendo quindi l'attivazione della risposta immunitaria

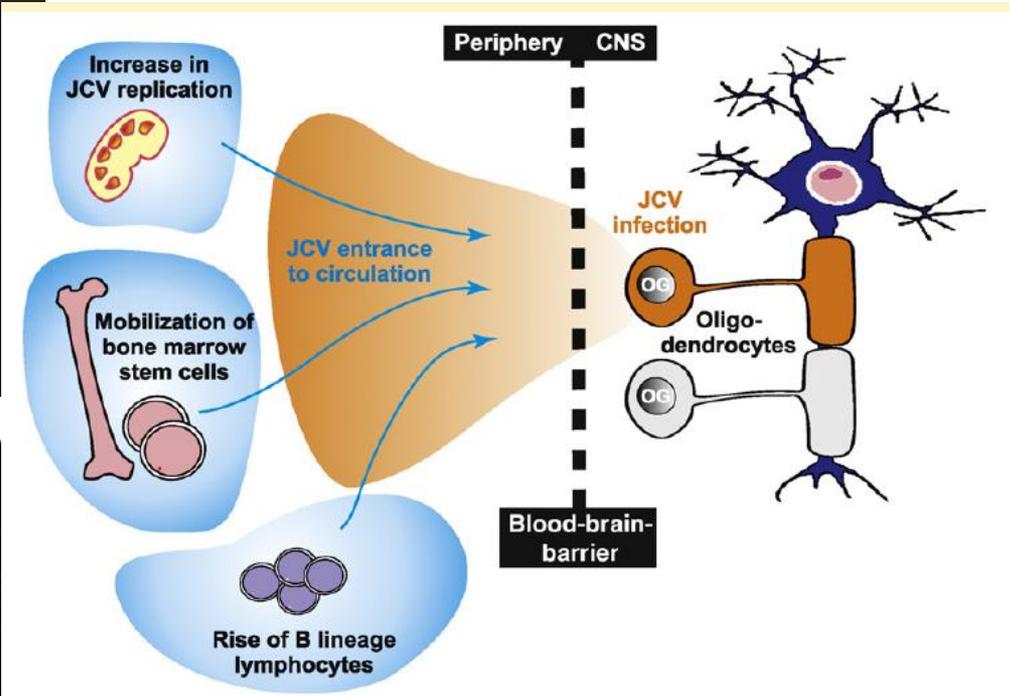
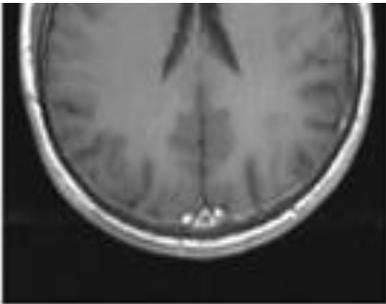
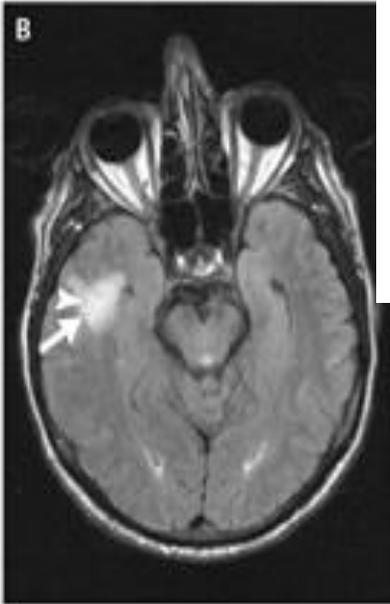
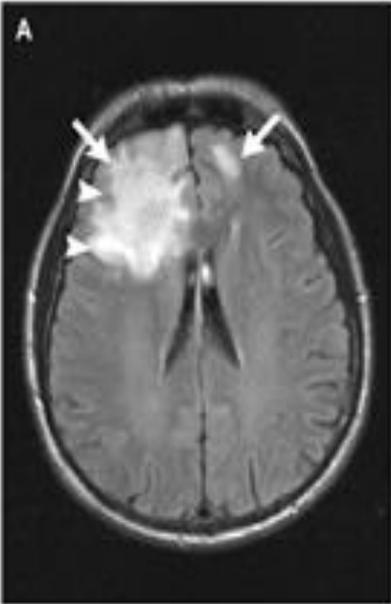
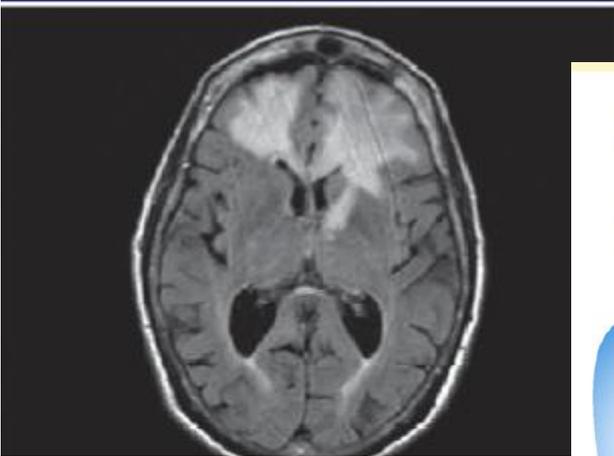


Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results

Helmut Butzkueven,^{1,2} Ludwig Kappos,³ Fabio Pellegrini,⁴ Maria Trojano,⁵
 Heinz Wiendl,⁶ Radhika N Patel,⁷ Annie Zhang,⁷ Christophe Hotermans,⁷
 Shibeshih Belachew,⁷ on behalf of the TYSABRI Observational Program (TOP)
 Investigators



SM – Natalizumab – PML

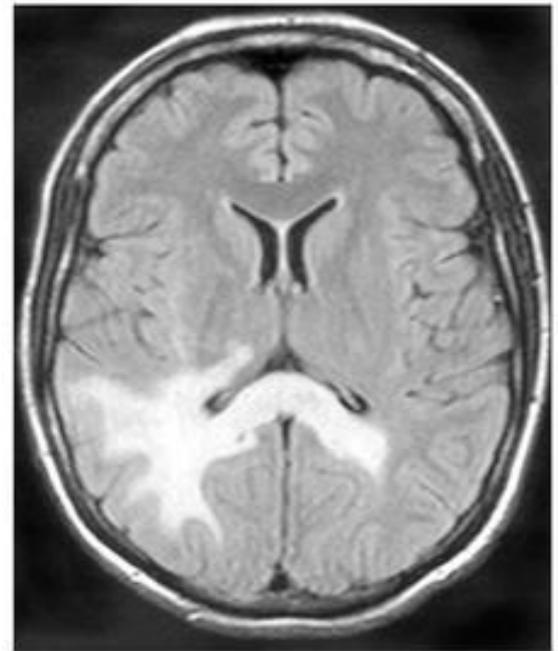


SM – Natalizumab – PML

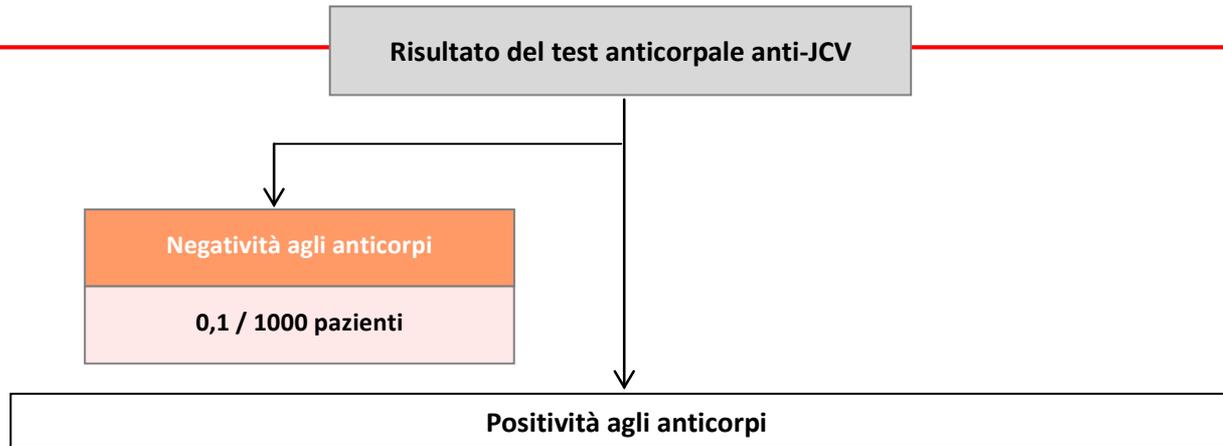
Fattori di rischio associati a PML:

- Presenza di anticorpi anti JCV
- Durata del trattamento
- Uso di farmaci immunosoppressori antecedente alla somministrazione di TYSABRI.

Natalizumab deve essere immediatamente sospeso nel caso in cui si sospetti un PML, pur sapendo che la sospensione della terapia espone al rischio di sviluppare sindrome da immunoricostituzione (IRIS) o di determinare una riesacerbazione della malattia.



Natalizumab – PML e JCV



Durata del Trattamento con natalizumab	Valori stimati del rischio di PML su 1.000 pazienti				
	Pazienti senza precedente uso di immunosoppressori				Pazienti con precedente uso di immunosoppressori
	Nessun valore di Index	Index anticorpale ≤ 0,9	Index anticorpale >0,9 ≤ 1,5	Index anticorpale >1,5	
1-12 mesi	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mesi	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mesi	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mesi	4	0,4	2	7	8
49-60 mesi	5	0,5	2	8	8
61-72 mesi	6	0,6	3	10	6

Regione Toscana - Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la sclerosi multipla

1. La malattia
2. Diagnosi, terapia e monitoraggio della fase recidivante remittente
 - Sviluppi recenti e complessità assistenziale Aspetti Diagnostici e Terapeutico-Assistenziali
 - Diagnosi Procedure diagnostiche clinico strumentali
 - Storia clinica personale e familiare e visita neurologica
 - Risonanza Magnetica dell'encefalo e del midollo spinale
 - Esami di laboratorio per la diagnosi
 - Rachicentesi diagnostica per lo studio del liquor
 - Studio dei potenziali evocati (PE)
 - Comunicazione della diagnosi
3. La terapia (Aspetti generali, Terapie di seconda linea)
4. Il PDTA della fase Recidivante Remittente ed i suoi aspetti organizzativi
 - Destinatari della proposta
 - Obiettivi I centri Sclerosi Multipla
 - Le strutture e le figure professionali Criteri di accreditamento dei Centri SM ospedalieri
 - Compiti dei Centri SM
 - Compiti del MMG e/o delle AFT
 - La rete dei servizi
 - Fattibilità delle reti
5. La fase intermedia e avanzata della malattia, riabilitazione e presa in carico territoriale
 - Destinatari del Percorso
 - Obiettivi
 - Caratterizzazione del paziente con SM in queste fasi di malattia
 - Definizione del PDTA in queste fasi di malattia
 - Indicazioni per la qualità del PERCORSO
 - Compiti delle ASL Compiti del MMG Compiti del team riabilitativo territoriale (ove presente) Compiti del Centro Sclerosi Multipla Compiti del Comune
 - Compiti dell'Associazione dei pazienti
6. Considerazioni conclusive

Early detection and favourable outcome of natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in two multiple sclerosis patients

Neurological Sciences

March 2015, Volume 36, Issue 3, pp 489–491

Authors [Authors and affiliations](#) [Authors](#)[Authors](#)

Cinzia Cordioli, Nicola De Rossi, Sarah Rasia, Giovan

L'identificazione precoce dei segni di infezione correla con una prognosi migliore quod vitam e quod valetudinem

la prospettiva di poter gestire le complicanze consente di non rinunciare a terapie efficaci quando siano necessarie

Table 1 Patient demographics and baseline characteristics

Characteristic	All (N=336)	Survivors (n=254)	Nonsurvivors (n=82)	p value
Age at diagnosis, years	(n=332)	(n=252)	(n=80)	
Mean (SD)	45.0 (9.6)	43.5 (9.2)	49.5 (9.7)	<0.0001
Median (range)	45 (15–73)	44 (15–71)	50 (24–73)	
Gender, female, n (%)	237 (71)	182 (72)	55 (67)	0.4322
Geography, n (%)				
USA	119 (35)	70 (59)	49 (41)	<0.0001 ^b
EU/ROW	217 (65)	184 (85)	33 (15)	
Duration of MS, years	(n=116)	(n=90)	(n=26)	
Mean (SD)	14.1 (8.2)	13.3 (7.7)	16.7 (9.1)	0.0909
Median (range)	12 (1–51)	12 (1–51)	15 (6–38)	
Natalizumab exposure, months				
Mean (SD)	38.6 (14.0)	39.2 (14.0)	36.7 (13.8)	0.1045
Median (range)	38 (8–74)	40 (8–74)	34 (14–72)	
JC viral load, copies/mL	(n=285)	(n=216)	(n=69)	
Mean (SD)	185,797 (893,482)	91,587 (469,668)	480,715 (1,587,521)	<0.0001
Median (range)	500 (1–10,243,280)	386 (1–4,831,575)	2076 (10–10,243,280)	
Time from symptom onset to diagnosis, days	(n=328)	(n=246)	(n=82)	
Mean (SD)	44.2 (51.9)	41.3 (44.5)	52.9 (69.2)	0.2623
Median (range)	27 (0–368)	26 (0–216)	29 (0–368)	
EDSS score, pre-PML	(n=123)	(n=101)	(n=22)	
Mean (SD)	3.9 (1.8)	3.7 (1.8)	5.0 (1.7)	0.0028
Median (range)	3.75 (0–8)	3.5 (0–7)	5.0 (2–8)	
KPS score, pre-PML	(n=84)	(n=72)	(n=12)	
Mean (SD)	79.7 (13.2)	81.2 (12.4)	70.8 (15.1)	0.0117
Median (range)	80 (40–100)	80 (40–100)	70 (40–100)	
Prior immunosuppressant use ^a , n (%)	91 (27)	68 (27)	23 (28)	

^a Mitoxantrone, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, or mycophenolate

^b p value is for comparison of survival rate between USA and EU/ROW. All other p values are for comparison between survivors and nonsurvivors
SD standard deviation

1. La malattia
2. Diagnosi, terapia e monitoraggio della fase recidivante remittente
Sviluppi recenti e complessità assistenziale Aspetti Diagnostici e Terapeutico-

Il sistema dei centri SM

L'innovatività e i saperi continuamente aggiornati non sono esclusivi dei centri di riferimento ma sono condivisi ed indispensabili per una adeguata gestione → **Non ci sono alternative intermedie**

Indicazioni terapeutiche

Modificazioni continue delle conoscenze

La comunità scientifica e la comunità assistenziale sono un'unica entità senza soluzione di continuità

Organizzazione di gruppi di lavoro spontanei, che hanno lo scopo esclusivo di uniformare e condividere i criteri di trattamento

L'organizzazione della rete di assistenza per l'SM in Italia, pur nelle notevoli differenziazioni locali, rappresenta a livello internazionale un riferimento di alta qualità, verosimilmente per la capacità del sistema sanitario italiano di organizzarsi in una rete territoriale 's sofisticata' e 'sapiente', nella quale si combinano competenze accademiche e disponibilità assistenziali globali.

zi

ei Centri SM

carico territoriale

ativo territoriale
el Comune

Malattia di Parkinson

Malattia neurologica cronica degenerativa ad andamento progressivamente ingravescente
Disponibili terapie sintomatiche

Prevalenza 84 - 270 individui per 100,000
Incidenza 5 - 24 individui per 100,000 nel mondo
Età In genere tra 60 e 70 anni
Raro prima dei 30 anni;
4 - 10% dei casi con esordio prima dei 40 anni

Incidenza e prevalenza aumentano con l'età; M/F=1.5

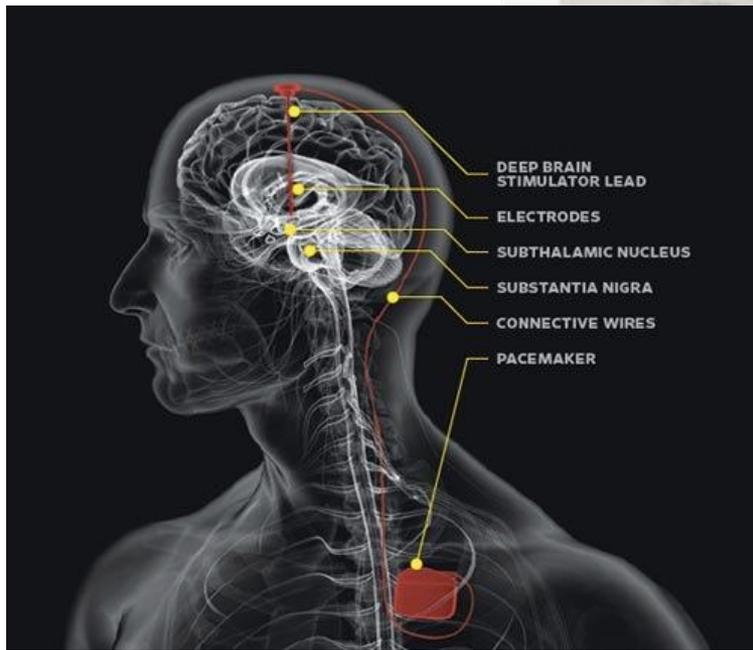
PD - Terapia della fase avanzata: stimolazione dopaminergica continua



Review
 Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program



P. Odin ^{a,b,*}, K. Ray Chaudhuri ^{c-1}, J.T. Slevin ^d, J. Volkman ^e, E. Dietrich ^f, P. Martinez-Martin ^g, J.K. Krauss ^h, T. Henriksen ⁱ, R. Katzenschlager ^j, A. Antonini ^k, O. Rascol ^{l,m}, W. Poewe ⁿ, On behalf of the National Steering Committees



DBS STN GPi Vim PPN

apomorfina sottocute

Malattia di Parkinson

Malattia neurologica cronica degenerativa ad andamento progressivamente ingravescente
Disponibili terapie sintomatiche

Rivisitazione dei criteri che definiscono la malattia di Parkinson in fase avanzata

Sintomi motori

- Moderato livello di fluttuazioni motorie
- Almeno 2 ore al giorno di off
- Almeno 1 ora al giorno di discinesie disturbanti
- moderati livelli di discinesie
- disfagia disturbante
- Oltre 5 somministrazioni giornaliere di levodopa

Sintomi non motori

- Deterioramento cognitivo moderato
- Allucinazioni non transitorie disturbanti
- Psicosi di grado moderato
- Fluttuazioni non motorie
- Livelli moderati di disturbi del sonno notturno

Sintomi funzionali

- Cadute ripetute nonostante il trattamento ottimale
- Necessità di aiuto nelle ADL per buona parte del giorno
- Incapacità di svolgere compiti complessi per la maggior parte del giorno
- Mobilità moderatamente compromessa

Implementing a Delphi Panel to Improve Understanding of Patient Characteristics of Advanced Parkinson's Disease

Angelo Antonini¹, Per Odin², Leah Kleinman³, Anne Skalicky³, Thomas Marshall⁴, Kavita Sail⁴, Koray Onuk⁴

¹Parkinson's Disease and Movement Disorders Unit, IRCCS Hospital San Camillo, Venice, Italy; ²Department of Neurology, Skåne University Hospital, Lund, Sweden; ³Evidera, Bethesda, Maryland, United States; ⁴AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States

PD in fase avanzata - terapia con DUODOPA

9 pazienti impiantati con JPEG per trattamento con levodopa gel ad infusione duodenale

8 pazienti tuttora in follow up (1 decesso per cause cardiache indipendenti)

Effetti collaterali legati all'impianto PEG J (es. ostruzioni, inginocchiamenti): regressione rapida nei giorni successivi all'impianto

	pre impianto	post impianto
Ore di OFF	4.0 ± 1.1	2 ± 0.6
Ore ON senza discinesie invalidanti	2.1 ± 1.0	4.0 ± 1.2
Ore ON senza discinesie	1.0 ± 1.1	3.3 ± 1.7

PD in fase avanzata - terapia con DUODOPA

Parkinsonism and Related Disorders 21 (2015) 317–320



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis



Short communication

24 h Levodopa–carbidopa intestinal gel may reduce falls and “unresponsive” freezing of gait in Parkinson's disease



Florence C.F. Chang ^a, David S. Tsui ^a, Neil Mahant ^a, Nigel Wolfe ^a, Samuel D. Kim ^a,
Ainhi D. Ha ^a, Melissa Drury ^a, Jane M. Griffith ^a, Victor S.C. Fung ^{a, b, *}

^a Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Westmead Hospital, Sydney, Australia

^b Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia

Terapia efficace e sicura → è giustificato proporla in un momento in cui il paziente abbia ancora una prospettiva di vita autonoma associata a buone performances sociali

L'inserimento di terapie efficaci riduce i rischi di complicanze correlate alla ridotta autonomia, al deficit funzionale (es. rischio di cadute), alla sintomatologia non motoria (es. aumentato rischio di impropri accessi in DEA)

La complessità clinica nelle malattie croniche: interesse assistenziale ed economico

- È motivo di spesa ma è anche potenziale fonte di riduzione della spesa
- È una prospettiva futura per la gestione di pazienti cronici e complessi che non hanno bisogno di degenza ma di competenza e di saperi
- Modello di gestione nel quale:
 - L'alta complessità clinica può avere il suo setting ideale di gestione fuori dell'ospedale
 - I bisogni complessi non sono necessariamente soddisfatti nel ricovero

Conclusioni

Cronico non è post-acuto

La cronicità non adeguatamente gestita può diventare acuzie

Sovraccarico delle risorse che nascono per l'acuzie

Inadeguatezza delle risposte

Mancata soddisfazione dei bisogni

Peggioramento della qualità della vita del paziente (se il paziente è al centro

....)

Difficile da quantificare e da indicizzare, sfuggente la definizione delle risorse in gioco, spesso rappresentate da risorse 'collaterali'

→ è necessario che queste attività emergano e che si definiscano in termini di carichi di lavoro per evitare che i bisogni vengano trattati in modo inadeguato magari sovraccaricando strutture nate per l'emergenza

Sta al sistema sanitario nel suo insieme non ignorarla per evitare che bisogni complessi vengano dimenticati e che le inapparenti risorse attualmente usate per soddisfarli si esauriscano.

