

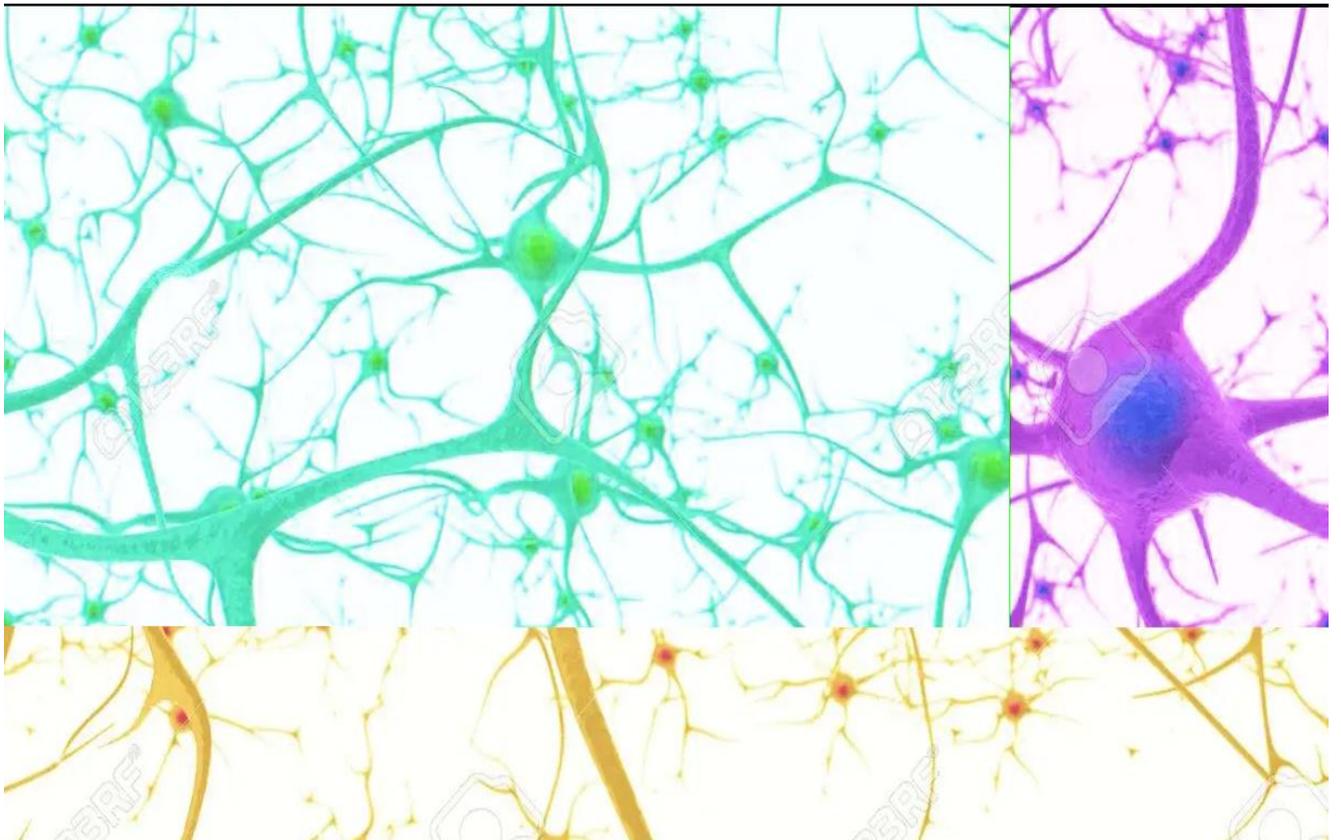


REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTENTZIA SOTZIALE
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITÀ E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Allegato alla Delib.G.R. n. 14/17 del 13.4.2023

**IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA
NELLA REGIONE SARDEGNA**



Indice

1. Premessa

1.1 Epidemiologia ed etiopatogenesi

2. Obiettivi e metodologia

3. Diagnosi e decorsi clinici

3.1 Criteri diagnostici

3.2 Categorie diagnostiche

3.3 Decorsi clinici

3.4 Sospetto diagnostico e inquadramento da parte del medico di medicina generale

3.5 Diagnosi differenziale

3.6 Aspetti genetici

3.7 Fattori prognostici

4. Comunicazione della diagnosi

5. Linee guida e monitoraggio della progressione della malattia

6. Approcci terapeutici

6.1 Terapia neuro protettiva

6.2 Terapia genica e cellule staminali

6.3 Trattamenti sintomatici

6.4 Sostegno psicologico

6.5 Le cure palliative

6.6 Trattamento riabilitativo

7. Consenso alle cure

8. Presa in carico

8.1 I soggetti coinvolti

8.2 Il processo

8.3 Il nucleo integrato di presa in carico

9. Applicazione, monitoraggio, valutazione del percorso e Indicatori del PDTA

10. Indicatori e livelli standard di efficacia del PDTA

11. Riferimenti bibliografici

12. Allegati

12.1 Accertamenti ed esami diagnostici

12.2 Varietà cliniche di SLA

12.3 Patologie che possono simulare la sla ("ALS mimic")

12.4 Valutazione clinico-strumentale della progressione di malattia

- Monitoraggio della funzione motoria volontaria
- Monitoraggio della funzione respiratoria e opzioni di trattamento
- Monitoraggio dello stato nutrizionale, strategie ed interventi di supporto
- Monitoraggio foniatico-logopedico e della comunicazione
- Monitoraggio dello stato cognitivo-comportamentale

12.5 Scala ALSFRS-R

12.6 Riluzolo

12.7 Scialorrea e suo trattamento

12.8 Cure condivise e trattamenti di fine vita

1. Premessa

L'Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Sardegna ha costituito un Tavolo Tecnico di lavoro per la definizione di «Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali» (PDTA) specifici per la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). La SLA, malattia cronica degenerativa del sistema nervoso centrale, determina grave disabilità permanente a carico di diverse funzioni, è una malattia complessa sul piano clinico, assistenziale e sociale, con un drammatico impatto psicologico sulla persona malata e sulla sua famiglia. Tale complessità prospetta soluzioni multidisciplinari che coinvolgono settori diversi della sanità e del sociale e pertanto necessita in tutte le fasi di malattia di una forte integrazione tra le varie figure professionali della rete di assistenza ospedaliera e territoriale, nonché una forte integrazione sociosanitaria, sin dalle fasi iniziali di malattia. Una risposta organizzativa per la cura ottimizzata della persona con SLA è rappresentata dal Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), un modello caratterizzato da un approccio multidisciplinare e multiprofessionale in grado di porre in essere meccanismi di integrazione delle prestazioni sanitarie e sociali, sia territoriali che ospedaliere, sotto un'unica regia che possa garantire alla persona la migliore cura possibile, assicurando anche l'uniformità di cura e assistenza in tutto il territorio regionale.

La Regione Sardegna attraverso l'individuazione e applicazione di un PDTA intende fornire risposta alla complessità dei bisogni e dei percorsi assistenziali delle persone con SLA, definendo le linee di indirizzo per la corretta presa in carico integrata ed il governo della continuità assistenziale in tutto il territorio regionale. Mediante il presente modello organizzativo di presa in carico si intende coinvolgere e coordinare in percorsi unitari le numerose figure professionali impegnate nei diversi stadi della malattia, afferenti a diversi livelli (ospedale, cure intermedie, cure primarie) e comparti (area sanitaria e area socio-assistenziale), sostenendo una forte integrazione e interazione tra ospedale e territorio che preveda *in continuum*, il passaggio da un setting all'altro con la condivisione di funzioni, professionisti, flussi informativi, linguaggi e culture.

1.1 Epidemiologia ed etiopatogenesi

La SLA presenta dati di incidenza e prevalenza differenti nelle varie popolazioni, in relazione alle loro specifiche caratteristiche genetiche e alla metodologia utilizzata negli studi epidemiologici. In tutto il mondo nei prossimi decenni si prevede un trend in crescita del numero dei malati, in conseguenza soprattutto dell'incremento globale della aspettativa di vita, trattandosi di una patologia almeno in parte età-correlata (1). Nelle popolazioni occidentali, compresa l'Italia, si rileva una incidenza media di 2,16 /100.000 abitanti/anno e una prevalenza di 6-8 malati ogni 100.000 abitanti. Gli studi epidemiologici nella popolazione sarda mostrano dati più elevati, sia di incidenza (2,5-3,6/100.000 abitanti/anno) che di prevalenza (18/100.000 abitanti), stimando pertanto, al momento attuale, una popolazione complessiva di circa 300 malati (2-4). La malattia può esordire a qualunque età, la fascia più colpita è quella compresa tra 60 e 80 anni. Un esordio più precoce è osservato soprattutto nei malati che presentano familiarità per la malattia. La SLA prevale lievemente nel sesso maschile con un rapporto maschi/femmine di 1,5:1.

La SLA é determinata da una complessa interazione tra fattori individuali, in particolare la predisposizione genetica, e fattori ambientali che intervengono nel corso della vita dell'individuo. Oltre trenta geni diversi risultano implicati nel determinismo della malattia. Gli studi sui possibili fattori di rischio presenti nell'ambiente al momento non sono conclusivi. Vi sono evidenze di possibili correlazioni con gli stili di vita (fumo di sigaretta, fattori alimentari, attività fisica sostenuta), i traumatismi e l'esposizione a sostanze neurotossiche (pesticidi, insetticidi, metalli pesanti) (5).

Sebbene a tutt'oggi la causa della SLA non sia completamente nota, si hanno maggiori conoscenze relative ai meccanismi molecolari e cellulari attraverso cui si realizza la degenerazione dei motoneuroni. Tali meccanismi comprendono: alterazioni nel funzionamento del RNA; accumulo di aggregati di proteine anomale (inclusioni cellulari prevalentemente di TDP43); deficit nei meccanismi di smaltimento dei prodotti cellulari tossici; eccessivo stress ossidativo cellulare; neuroinfiammazione mediata dalle cellule gliali; alterazione del trasporto di sostanze lungo l'assone delle cellule; alterazioni del citoscheletro; eccitotossicità cellulare mediata dal glutammato (6-8).

2. Obiettivi e metodologia

Il PDTA è un processo di erogazione dei servizi che promuove forme di integrazione clinica, organizzativa e logistica al fine di garantire la migliore presa in carico possibile delle persone. Il PDTA descritto nel documento rappresenta il riferimento per garantire un modello assistenziale omogeneo nel territorio regionale al quale i diversi professionisti, le aziende sanitarie (pubbliche e private) ed i cittadini sono chiamati a riferirsi per avviare processi di miglioramento continuo della qualità delle cure.

Il PDTA è stato progettato sulla base delle seguenti ipotesi di lavoro:

- la SLA rappresenta un paradigma per le malattie croniche ad alta complessità che necessita del coinvolgimento di numerose competenze specialistiche, tecnologiche e l'accesso alla rete dei servizi territoriali;
- le scelte di organizzazione a rete dei servizi promossi dalla Regione e dalle Aziende Sanitarie è una condizione fondamentale per l'implementazione del PDTA.
- Esplicitare i livelli di garanzia assistenziale da assicurare, rende il PDTA uno strumento di *accountability*, rendendo trasparente e comprensibile alle persone malate e alle loro famiglie e ai cittadini in generale, le prestazioni assistenziali ed i servizi da garantire alle persone con SLA.
- Il PDTA prevede il monitoraggio della sua implementazione attraverso un set di indicatori.

La raccolta delle informazioni necessarie alla definizione del PDTA è stata svolta mediante una specifica tecnica di indagine qualitativa: il focus group, che fonda la propria efficacia sulla ricchezza informativa derivante dalla discussione che si genera all'interno del gruppo di portatori di interessi che rappresentano, sia i diversi saperi professionali coinvolti nella gestione del malato nelle diverse fasi di malattia, sia le associazioni dei malati, sia la direzione regionale e le aziende sanitarie. Questo metodo si fonda sul presupposto che l'interazione sociale, che si crea durante la realizzazione del focus group, costituisca una risorsa cruciale nella raccolta di dati, poiché la discussione di gruppo facilita l'espressione di opinioni e la raccolta di informazioni (9), focalizzando l'attenzione sulla dimensione qualitativa delle informazioni da raccogliere (10).

I documenti prodotti sono stati regolarmente condivisi con i partecipanti in modo da raccogliere le osservazioni. La raccolta delle osservazioni è stata organizzata in modo da mettere in evidenza: le attività che dovrebbero essere eliminate; le attività che dovrebbero essere aggiunte; le attività che sebbene presenti dovrebbero essere migliorate e/o implementate.

Prima di ciascun incontro, ai partecipanti è stato fornito il materiale aggiornato e selezionato sulla base dell'agenda di lavoro del focus group.

3. Diagnosi e decorsi clinici

3.1 Criteri diagnostici

La SLA o “Malattia del motoneurone” (MND) è una patologia neurodegenerativa cronica, determinata dalla perdita dei motoneuroni corticali (I motoneurone) e dei motoneuroni bulbari e spinali (II motoneurone). Sulla base delle attuali conoscenze scientifiche non esiste un esame, che da solo, permetta una diagnosi di certezza di SLA.

Per effettuare la diagnosi di SLA devono coesistere due condizioni:

- 1) la presenza di:
 - segni di degenerazione del secondo motoneurone all’esame clinico ed elettromiografico nei muscoli interessati, oppure al solo esame elettromiografico in muscoli clinicamente non interessati;
 - segni di degenerazione del primo motoneurone all’esame clinico;
 - progressiva diffusione di segni o sintomi nella stessa “regione” o in altre regioni all’esame clinico;
 - esordio a partire da una delle seguenti quattro “regioni”: bulbare, cervicale/brachiale, toracica, lombo-sacrale, e successiva diffusione alle altre.

- 2) l’assenza di reperti elettrofisiologici, radiologici o laboratoristici attribuibili a condizioni patologiche diverse dalla SLA che possono manifestarsi con segni di degenerazione del primo e/o secondo motoneurone. A tal fine devono essere effettuati una serie di accertamenti, dettagliati nell’ allegato 11.1.

3.2 Categorie diagnostiche

E’ possibile definire le “categorie diagnostiche” della SLA, integrando i criteri diagnostici di “El Escorial-Revised” (11) con i criteri elettrodiagnostici di Awaji (12,13):

- SLA clinicamente definita: segni clinici o evidenze elettrofisiologiche di primo motoneurone e di secondo motoneurone in almeno tre delle seguenti quattro “regioni”: bulbare; cervicale/brachiale; toracica; lombo-sacrale;

- SLA clinicamente definita con supporto di laboratorio: segni clinici di primo motoneurone e/o di secondo motoneurone in una regione in pazienti portatori di mutazione patogenetica nel gene SOD1;

- SLA clinicamente probabile: segni clinici o evidenze elettrofisiologiche di primo motoneurone e di secondo motoneurone in due regioni con alcuni segni di primo motoneurone rostrali rispetto ai segni di secondo motoneurone;

- SLA clinicamente possibile: segni clinici o elettrofisiologici di primo e di secondo motoneurone in una sola regione, o segni di primo motoneurone in almeno due regioni, o segni di primo motoneurone e di secondo motoneurone in due regioni senza segni di primo motoneurone rostrali rispetto ai segni di secondo motoneurone. Gli studi neuroradiologici e di laboratorio devono aver escluso altre diagnosi.

3.3 Decorsi clinici

La malattia si manifesta con una varietà di quadri clinici che hanno in comune la perdita progressiva e irreversibile della forza muscolare, determinata dalla degenerazione dei motoneuroni. I molteplici aspetti che riguardano la SLA sono trattati in specifiche rassegne (14-

19). Si rimanda all' allegato 11.2 per approfondimento delle varietà cliniche. All'esordio la malattia si presenta con interessamento di pochi gruppi muscolari in uno o più arti, oppure nel distretto cranico con sintomi bulbari. Nel tempo la debolezza muscolare si accentua e si diffonde ad altri muscoli, con differente progressione nei singoli malati, determinando la compromissione irreversibile di tutti i movimenti volontari fino ad una condizione di completa non-autosufficienza. L'interessamento della muscolatura bulbare provoca modificazione della voce, fino alla perdita del linguaggio verbale. Inoltre, è causa di disfagia con riduzione dell'apporto alimentare, perdita di peso e malnutrizione calorico-proteica. Le disfagia espone il malato a rischio di aspirazione di cibo nelle vie respiratorie e determina anche eccessivo accumulo di saliva nel cavo orale. Con il progredire dell'insufficienza della muscolatura respiratoria compaiono difficoltà nel sonno, impossibilità a riposare in posizione supina, perdita di efficacia della tosse (con accumulo di secrezioni nelle alte vie respiratorie), infine difficoltà respiratoria anche a riposo.

In una parte dei pazienti la compromissione motoria può essere preceduta, accompagnata o seguita dalla comparsa di deficit cognitivi e/o comportamentali, tipici della demenza fronto-temporale, che possono presentare diversi livelli di gravità (20,21).

E' possibile l'associazione con altri quadri neurodegenerativi, soprattutto di tipo parkinsoniano. Inoltre, possono coesistere segni di compromissione del sistema sensitivo e del sistema nervoso autonomo (componente cardiovascolare, vasomotoria periferica e sfinterica).

La progressione della malattia comporta lo scompenso della funzione respiratoria, la più frequente causa di morte. La durata media della malattia è di 2-5 anni dall'esordio; alcune forme presentano una progressione ancora più rapida ed altre invece hanno un decorso molto lento e sopravvivenza superiore ai dieci anni.

I malati che, in fase avanzata di malattia, scelgono di ricorrere alla ventilazione meccanica con tracheotomia e all'alimentazione artificiale, possono presentare sopravvivenza anche di molti anni. Sebbene la paralisi muscolare progredisca nel tempo, il malato può continuare a comunicare utilizzando i movimenti dei globi oculari, solitamente risparmiati fino alle fasi più avanzate di malattia, con l'ausilio di strumenti a crescente complessità tecnologica. Una volta perduta la motilità oculare volontaria, il malato entra nella condizione clinica definita "locked-in", in cui perde la possibilità di esprimere all'esterno il proprio pensiero.

3.4 Sospetto diagnostico ed inquadramento da parte del Medico di medicina generale

Il Medico di medicina generale è spesso il primo referente della persona con esordio di sintomi neurologici. All'esordio la malattia può presentarsi con pochi sintomi e pertanto non è semplice porre un sospetto diagnostico. Il Medico di medicina generale, quando visita una persona che presenta sintomi neurologici, deve:

a) osservare e cogliere i sintomi iniziali più frequenti, quali:

- perdita di destrezza e forza nei movimenti fini di uno o più arti accompagnati da spasticità e riflessi osteotendinei vivaci (segni del I motoneurone);
- atrofie muscolari distrettuali con debolezza muscolare, riflessi osteotendinei attenuati e fascicolazioni (segni del II motoneurone);
- cadute ripetute e ingiustificate spesso accompagnate da piede cadente;
- modificazione progressiva della voce e/o disartria;
- disfagia, allungamento del tempo del pasto e scialorrea;
- sindrome pseudo bulbare (disartria spastica, disfagia, paralisi dei muscoli facciali, riflessi patologici, labilità emozionale con riso e pianto spastico);
- sindrome del capo cadente (compromissione della muscolatura estensoria del collo);

- disturbi del sonno e sintomi da insufficienza respiratoria;
- marcato, rapido e ingiustificato calo ponderale;
- disturbi cognitivi e/o comportamentali;

b) inviare la persona al neurologo per completamento diagnostico

Il Medico di medicina generale che osserva uno o più dei segni e sintomi sopraelencati, persistenti e progressivi nel tempo, dopo aver escluso altre cause evidenti di natura non neurologica, deve indirizzare la persona presso il neurologo territoriale, le Unità Operative di Neurologia o direttamente al Centro Ospedaliero di riferimento per patologia,

3.5 Diagnosi differenziale

La diagnosi di SLA ha un grave impatto psicologico sulla persona e la sua famiglia, pertanto il neurologo prima di formulare una diagnosi di certezza deve acquisire tutti gli elementi necessari ad escludere una malattia diversa. La presenza di un quadro clinico incompleto, di sintomi poco comuni o di un decorso atipico nella progressione dei disturbi costituiscono elementi per ricercare una diagnosi alternativa alla SLA. Nella pratica clinica si riscontrano condizioni patologiche diverse, definite “ALS mimic” che possono in tutto o in parte simulare i segni e i sintomi della SLA.

Le più frequenti sono:

- la mielo-radicolopatia cervicale su base artrosica e la radicolopatia lombo-sacrale;
- la miosite a corpi inclusi, caratterizzata da progressiva ipostenia dei muscoli distali e bulbari, insufficienza respiratoria, elevato CPK, elettromiografia e biopsia muscolare dirimenti per la diagnosi;
- la miastenia, che può presentarsi con disturbi bulbari e presentare negatività degli anticorpi antirecettore e non chiara positività dei test di stimolazione ripetitiva;
- la neuropatia motoria multifocale, caratterizzata da elevati livelli di anticorpi anti-GM1, dimostrazione elettromiografica di blocchi di conduzione motoria e buona risposta terapeutica alle immunoglobuline per via endovenosa;
- le patologie encefaliche e midollari di natura compressiva (tumori), infiammatoria (sclerosi multipla) o vascolare, riconosciute attraverso le neuro immagini;
- alcune malattie sistemiche, infiammatorie o metaboliche che possono essere escluse attraverso gli esami ematochimici;
- la “sindrome da crampi e fascicolazioni benigne” differenziata attraverso esame clinico ed elettromiografico.

L'elenco completo delle patologie “ALS-mimic” che devono essere considerate in diagnosi differenziale con la SLA è riportato negli Approfondimenti in Allegato 11.3

3.6 Aspetti genetici

La SLA è una malattia con una componente genetica importante ma eterogenea, per cui si osservano rari casi in cui la malattia si manifesta con una marcata ereditabilità, prevalentemente associata a mutazioni patogenetiche del gene SOD1. Nella maggior parte dei casi la malattia si presenta invece in forma isolata con una ereditabilità ridotta di tipo oligofattoriale e multifattoriale, nella quale i geni giocano un ruolo di predisposizione verso la malattia. La ricerca genetica degli ultimi vent' anni ha permesso di identificare oltre 30 geni di predisposizione di cui i più importanti sono TARDBP, FUS, C9Orf72 e ATXN2 (22-25). Relativamente ai geni di cui è stata dimostrata una evidente associazione tra varianti genetiche e malattia, esiste la possibilità di eseguire un test per l'identificazione di mutazioni patogenetiche. Il test deve essere somministrato nell'ambito di una consulenza genetica, secondo le regole di appropriatezza diagnostica e le indicazioni

presenti nelle linee guida sui test genetici nella SLA proposte dalle Società Scientifiche nazionali e internazionali. Se sussistono le condizioni per effettuare il test, questo deve essere proposto attraverso una comunicazione multidisciplinare (genetista, neurologo e psicologo). Il test può avere due finalità: *diagnostica* nei malati e *predittiva* nei familiari asintomatici. Le due modalità non sono distinte e ai pazienti che intendono usufruire del test diagnostico deve essere sempre fornita una informazione chiara sulle conseguenze che il test potrebbe avere a livello familiare nel caso di positività per varianti causali o associate alla SLA.

Il test genetico deve essere sempre offerto quando sussiste una condizione di obiettivo vantaggio per il malato, in particolare quando la positività al test consente l'accesso a farmaci e terapie personalizzate, inclusa la partecipazione a trials terapeutici, e quando il test consente di ridurre significativamente il tempo che intercorre tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi.

Il test genetico nei familiari asintomatici (test predittivo di malattia) deve essere proposto solo nei casi di malattia associata a geni a penetranza completa (SOD1). Nei casi di pazienti con diagnosi di SLA associata a varianti TARDBP, C9orf72 o altri geni a penetranza incompleta il test predittivo deve essere sempre sconsigliato in quanto in questi casi, la ricerca della variante nei familiari asintomatici non permette di definire in modo appropriato il rischio di malattia nei portatori, né di escludere la malattia nei non-portatori.

3.7 Fattori prognostici

La SLA ha un decorso progressivo ma discontinuo e differente nei diversi malati. La sopravvivenza media varia tra i 20 ed i 48 mesi, tuttavia il 5-10% dei malati presenta una durata di malattia superiore ai 10 anni anche senza il ricorso alla tracheostomia.

Sono considerati fattori prognostici negativi: l'esordio bulbare, l'età avanzata e la presenza al momento della diagnosi di marcato calo ponderale, ridotta funzionalità respiratoria, elevato grado di disabilità, disturbo cognitivo/comportamentale, breve intervallo di tempo tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi.

Sono invece considerati indicatori di più lunga sopravvivenza: esordio al di sotto dei 40 anni con forma clinica a prevalenza piramidale, un lungo intervallo di tempo tra i primi sintomi e la diagnosi, la terapia con Riluzolo, la presa in carico multidisciplinare e l'utilizzo precoce di ventilazione non invasiva e di gastrostomia.

La prognosi può essere condizionata anche dal contesto personale, familiare e sociale del malato e dalla qualità dell'assistenza.

4. Comunicazione della diagnosi

La comunicazione della diagnosi è un processo complesso, graduale, che richiede diversi incontri per ogni singolo malato. E' un processo che coinvolge emotivamente oltre che il malato e la sua famiglia anche il professionista sanitario e rappresenta un momento cruciale nella relazione medico-paziente. Pertanto, è necessario che i professionisti abbiano acquisito una formazione specifica sulle modalità con cui va effettuata, in base alle linee guida e alle raccomandazioni esistenti sull'argomento (si rimanda al capitolo sul monitoraggio della malattia).

La comunicazione è solitamente effettuata dal neurologo che prende in carico il malato. Al colloquio possono essere presenti familiari, se il malato lo desidera, o altre persone di sua fiducia ed eventualmente anche lo psicologo, se ha già preso in carico il malato e la sua famiglia. Di grande importanza è infatti il supporto psicologico, che deve essere garantito già alla diagnosi e nelle fasi immediatamente successive, al fine di sostenere emotivamente il malato e la sua famiglia e aiutarli nell'elaborazione delle informazioni ricevute.

La diagnosi deve essere comunicata in presenza, mai al telefono o attraverso lettera, direttamente al malato, a meno che questi non abbia espressamente richiesto che la comunicazione sia fornita solo ai familiari, nel rispetto del diritto a non sapere. La comunicazione deve essere effettuata in un ambiente adeguato alla circostanza: silenzioso, confortevole e luminoso, in assenza di fattori di disturbo e con tempi adeguati. In questa fase è importante che il professionista sia consapevole di quanto il malato conosce e sospetta in relazione alla sua malattia e quali informazioni voglia realmente ricevere in quel momento. La comunicazione deve essere semplice e diretta, comprensibile per il malato ed empatica. Il malato deve poter esprimere le proprie emozioni e i propri dubbi e porre qualsiasi domanda ritenga opportuna.

E' necessario informare sulle caratteristiche della malattia, sul decorso cronico, sull'impossibilità di guarigione e sull'esistenza di trattamenti terapeutici, anche sperimentali.

La comunicazione degli aspetti prognostici deve essere graduale e modulata nel tempo, in relazione alla progressione della malattia e alla comparsa di nuovi sintomi. Gli elementi più delicati della comunicazione riguardano la perdita di autonomia motoria, la capacità di esprimersi, le difficoltà respiratorie, di nutrizione e la riduzione dell'aspettativa di vita.

Un fattore di complessità nella comunicazione potrebbe essere la presenza o la successiva insorgenza di disturbi di tipo cognitivo o comportamentale. In questo caso è necessario effettuare la comunicazione in presenza di una figura di riferimento (caregiver, amministratore di sostegno). E' fondamentale che nella comunicazione siano presenti sempre elementi di speranza come la possibilità che si tratti di una forma a evoluzione lenta, i continui progressi della ricerca e l'opportunità di partecipare a sperimentazioni cliniche. Il malato deve essere rassicurato della sua costante presa in carico durante tutto il decorso della malattia e sul fatto che le sue decisioni relativamente ai trattamenti terapeutici proposti saranno sempre rispettate. E' importante informare sull'esistenza di associazioni di malati e di gruppi di auto-aiuto e promuovere l'inserimento del malato e della famiglia nel processo di presa in carico complessiva. Dopo la comunicazione della diagnosi la visita successiva deve avvenire nel più breve tempo possibile. Se il malato lo desidera, è opportuno favorire una seconda opinione diagnostica.

5. Linee guida e monitoraggio della progressione di malattia

Il management del malato con SLA richiede una serie di interventi che vengono attuati lungo il corso della malattia e sono tratteggiati da linee guida internazionali, periodicamente aggiornate (26-30). La progressione della SLA nel singolo malato viene monitorata attraverso periodiche valutazioni clinico-strumentali che esaminano le principali aree funzionali interessate nel corso della malattia: motricità, respirazione, nutrizione, linguaggio e comunicazione, sfera cognitivo-comportamentale (vedi approfondimenti in Allegato 11.5). A tal fine vengono utilizzate scale specifiche per ciascuna area funzionale, scale di disabilità e scale di valutazione della qualità di vita e del vissuto psicologico del malato e dei caregivers. La scala ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale Revised) (31) esplora quattro ambiti funzionali ed è utilizzata per la sua semplicità, rapidità di esecuzione e la possibilità di valutare la progressione della malattia (vedi Allegato 11.6). Per la stadiazione della malattia vengono impiegati attualmente il "King's College staging system" (32) ed il "MiTOs functional staging" (33).

6. Approcci terapeutici

Nel corso degli ultimi decenni sono stati effettuati oltre 40 studi clinici alla ricerca di un trattamento farmacologico che avesse un significativo effetto sulla progressione della malattia o sulla sopravvivenza del malato. Tuttavia, al momento non è stato individuato alcun farmaco in grado di guarire la malattia (34). Il cardine della presa in carico terapeutica rimane l'approccio

multidisciplinare nella gestione delle macro aree cliniche interessate dalla malattia: motricità, deglutizione e mantenimento dello stato nutrizionale, disartria e comunicazione, supporto della funzione respiratoria e il trattamento dei sintomi (35-37).

6.1 Terapia neuroprotettiva

Il Riluzolo è l'unico farmaco che in ampi studi clinici versus placebo abbia dimostrato di prolungare la sopravvivenza, mediamente di 3-6 mesi (38,39). In Italia il farmaco viene dispensato con prescrizione (RRL- ricetta ripetibile limitativa) redatta dai Centri di riferimento per la patologia (vedi allegato 11.7). Un altro farmaco ad azione anti-ossidante, l'Edaravone (40,41), è stato utilizzato per alcuni anni anche in Italia ma è attualmente escluso dall'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della L.648/96 (Determina AIFA 70990 del 25/6/2020). Nella pratica clinica vengono ampiamente utilizzati il farmaco L-Acetilcarnitina (42), diverse classi di integratori e nutraceutici (palmitoiletanolamide, antiossidanti, neurotrofici e fitoterapici) che si ritiene intervengano sui vari meccanismi patogenetici della malattia.

6.2 Terapia genica e cellule staminali

Le crescenti conoscenze sui meccanismi genetici alla base della SLA e lo sviluppo nell'ambito della ingegneria genetica e delle cellule staminali sono alla base dei notevoli progressi compiuti dalla ricerca, con iniziali applicazioni nelle sperimentazioni cliniche (43). L'utilizzo degli oligonucleotidi antisense diretti contro specifiche mutazioni rappresenta un campo di applicazione promettente e in crescente espansione e si prefigge di individuare trattamenti quanto più specifici possibile per i singoli malati (44).

6.3 Trattamenti sintomatici

Nel corso della malattia si presentano numerosi altri sintomi, sotto elencati, che incidono quotidianamente sulla qualità di vita del malato e richiedono una serie di trattamenti specifici, farmacologici e non farmacologici:

- Eccesso di saliva nel cavo orale o scialorrea (vedi Allegato 11.8)
- Accumulo di secrezioni dense nelle vie respiratorie
- Dolore
- Spasticità, crampi, fascicolazioni
- Blocchi articolari, retrazioni muscolo-tendinee
- Labilità emozionale e sindrome pseudobulbare
- Spasmi laringei
- Reflusso gastro-esofageo
- Tremore o chiusura serrata della mandibola (trisma)
- Difficoltà di svuotamento intestinale
- Urgenza urinaria e pollachiuria
- Depressione, ansia, disturbi comportamentali e/o cognitivi
- Disturbi del sonno
- Edemi declivi, trombosi venosa profonda
- Fatica cronica, debolezza muscolare
- Sintomi nella fase terminale, con insufficienza respiratoria (agitazione, dispnea, dolore)
- Disturbi che compaiono nel tempo, nel malato tracheostomizzato (infezioni ricorrenti, anemia e alterazioni metaboliche, lesioni trofiche della cute, alterazioni del controllo pressorio, secchezza e altre complicanze oculari)

6.4 Sostegno psicologico

La SLA è una patologia che coinvolge drammaticamente l'intero nucleo familiare della persona malata. Ciò amplifica le dinamiche preesistenti all'interno del nucleo e mette in crisi gli equilibri costruiti fino a quel momento. Per questo motivo non è possibile prescindere da un approccio psicologico all'intero sistema di salute della famiglia, per dare centralità alla qualità delle relazioni e dei legami familiari. La SLA è una patologia di 'lutti' che vengono sperimentati, oltre che dalla persona malata, anche dall'intero nucleo familiare. La perdita delle capacità di movimento, di autonomia, di autosufficienza avviene nel corso del tempo e ogni singola perdita di competenza e di capacità, come anche il cambiamento o la perdita del proprio ruolo all'interno della famiglia, del lavoro e delle relazioni sociali, rappresentano una perdita, un 'lutto'. La malattia costringe il malato e la sua famiglia all'elaborazione di continui cambiamenti organizzativi nel proprio stile di vita che rivoluzionano tutto il pregresso e che alterano la stessa visione del mondo. Le strategie di intervento e supporto psicologico devono perciò coinvolgere l'intero nucleo familiare, fin dalla comunicazione della diagnosi, durante il decorso della malattia ed anche successivamente al fine di garantire il sostegno alla famiglia. Deve crearsi una relazione di fiducia fra famiglia e psicologo, pertanto la presa in carico è preferibile che sia garantita dallo stesso professionista, salvo differenti volontà del malato e dei suoi familiari.

L'intervento psicologico, oltre che al supporto psicologico o psicoterapeutico, quando necessario, deve essere rivolto a un'azione di lettura e comprensione in un'ottica unitaria e globale dei bisogni del malato e dei familiari. Inoltre, l'intervento deve favorire e sostenere la conoscenza e l'orientamento relativi al sistema delle cure. Devono essere attivate specifiche strategie di *coping*, per migliorare la resilienza del sistema e del processo di aiuto, tenendo conto della specificità della situazione personale e familiare, di quella comunitaria ed istituzionale (rete dei servizi), nonché delle modifiche apportate dalla patologia al contesto di vita e di relazioni dei soggetti coinvolti. L'obiettivo generale dell'intervento è il miglioramento della qualità della vita della persona dal punto di vista psicologico, sociale e relazionale. Quanto detto assume una particolare rilevanza se le capacità cognitive della persona sono integre, poiché è costretto ad assistere scientemente alla sua progressiva invalidità e dipendenza dagli altri. Tali strategie di *coping* favoriscono un miglior adattamento alle condizioni imposte dalla malattia ed aiutano il malato, in modo particolare nelle fasi decisionali più critiche, come la scelta di accettare o rifiutare l'alimentazione artificiale, la tracheotomia. È ben evidente come queste costituiscano le scelte fra il continuare a vivere, andando però incontro a tutte le conseguenze che la malattia comporta o la decisione di una morte inevitabile. In questa fase la persona deve essere accompagnata e sostenuta psicologicamente nel processo di scelta affinché venga maturata in piena consapevolezza e autonomia, anche indipendentemente dalla volontà di familiari e *caregiver*, che potrebbero averne una differente rispetto a quella del malato. Altrettanto importante e delicato è il supporto nella corretta formulazione della Pianificazione Condivisa delle Cure, in un documento che contenga la massima personalizzazione delle volontà, che deve essere garantita nell'intero percorso. Infine il supporto psicologico deve essere esteso costantemente al *caregiver* e ai familiari allo scopo di promuovere il sistema di *caregiving* e migliorare il processo comunicativo-relazionale fra équipe-malato-famiglia nonché quello di favorire l'elaborazione di vissuti personali per prevenire possibili problematiche da *burn-out*.

Il supporto psicologico è garantito al paziente, ai familiari e al caregiver dal Dipartimento di psicologia di Cure primarie che opera all'interno del Distretto. Lo psicologo referente del caso è parte del Nucleo di presa in carico.

6.5 Cure palliative

L'approccio palliativo pone al centro della cura la persona malata e il suo nucleo familiare e consente loro di attuare una transizione meno dolorosa verso livelli crescenti di disabilità, mantenendo un grado soddisfacente di autonomia e dignità, sulla base di una pianificazione anticipata e condivisa delle cure. L'intervento del palliativista deve inserirsi già in fase precoce nella presa in carico multidisciplinare. Il setting di intervento varia in rapporto alle fasi della malattia: è inizialmente ambulatoriale, per il controllo dei segni e sintomi associati, ma può successivamente coinvolgere il domicilio, l'ospedale e l'hospice per la gestione di sintomi di più difficile controllo e in corso di eventi significativi nella storia della malattia. Le cure palliative assumono particolare rilevanza nella fase avanzata e nella gestione delle problematiche inerenti i trattamenti di fine vita (vedi capitolo sul Consenso alle cure). Il diritto di accesso alle cure palliative è sancito dalla legge 15 marzo 2010, n. 38 ("Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore"). Sono disponibili diversi documenti che contengono linee di indirizzo specifiche (45-47).

6.6 Trattamento riabilitativo

L'obiettivo del trattamento riabilitativo è consentire il mantenimento del più elevato livello di autonomia possibile, nonostante la progressione della disabilità (48). La valutazione funzionale viene effettuata attraverso scale che esplorano la forza muscolare (Motricity Index e altre), la spasticità (scala Ashworth), la motilità generale (Fatigue Severity Scale e altre), la disabilità (Disability Rating Scale e altre), il grado di autonomia nelle attività quotidiane (Barthel Index, IADL, ADL e altre). Il Progetto Riabilitativo Individualizzato rappresenta lo strumento operativo che definisce: obiettivi, operatori coinvolti, interventi specifici con tempi, modalità di erogazione e loro verifica.

Negli stadi iniziali e intermedi della malattia il trattamento deve essere di intensità moderata, evitando lo sforzo eccessivo con affaticamento del malato. L'obiettivo è migliorare la forza muscolare residua, rallentare l'atrofia muscolare da ridotto uso, ridurre le contratture e la spasticità, diminuire la fatica nelle attività quotidiane, prevenire l'instaurarsi di comorbidità (accorciamento di tendini o legamenti, osteoporosi, rigidità articolare). Il trattamento ha una rilevanza positiva sul mantenimento delle autonomie residue e quindi sullo stato psicologico del malato e sulla sua qualità di vita.

Nelle fasi successive della malattia il programma riabilitativo va modulato in base alla progressione della disabilità. Il trattamento è rivolto anche alla conservazione dell'efficacia della meccanica respiratoria mediante esercizi di coordinazione dei muscoli respiratori utili anche a facilitare la rimozione delle secrezioni e mantenere una tosse efficace. Deve essere associato il trattamento logopedico per le funzioni della deglutizione e della fonazione e la terapia occupazionale. In questa fase il malato necessita anche della prescrizione di ausili.

Nelle fasi più avanzate il trattamento assume una valenza conservativa sul tono e trofismo dei muscoli e delle articolazioni e preventiva rispetto alle complicazioni legate alla immobilità. Devono essere inseriti ausili ed ortesi di maggiore complessità e sviluppate le strategie per la mobilitazione del malato ed il mantenimento della autonomia, addestrandolo anche il caregiver. In questa fase possono essere necessari strumenti di comunicazione aumentativa-alternativa. Inoltre in considerazione dell'evolversi della tecnologia potrebbero essere necessari adattamenti strutturali dell'ambiente di vita mediante ricorso a domotica e mezzi informatici che utilizzano sistemi di teleriabilitazione.

7. Consenso alle cure

La persona affetta da SLA che nel corso della malattia mantiene le proprie capacità di critica e di giudizio acquisisce nel tempo conoscenza, coscienza e consapevolezza dell'evolversi della malattia, della perdita delle funzioni basilari di autonomia primaria (respirazione e deglutizione) e della vita di relazione (movimento e comunicazione). Nella relazione di cura tra malato e curante, la comunicazione deve essere veritiera, coerente, graduale, e deve promuovere un rapporto di alleanza terapeutica, di confidenza e fiducia, tesa a valorizzare l'autonomia del malato e ad incoraggiarne l'espressione di desideri, bisogni, valori. (49,50). La libertà nelle scelte da parte del malato rappresenta l'elemento fondamentale per un valido consenso a qualunque trattamento, e trova la sua espressione nella Pianificazione Condivisa delle Cure (PCC) (51-53). La legge n. 219 del 22 dicembre 2017 "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento" tutela il diritto alla vita, alla salute, alla dignità e all'autodeterminazione della persona e stabilisce che nessun trattamento sanitario può essere iniziato o proseguito se privo del consenso libero e informato della persona interessata, tranne che nei casi espressamente previsti dalla legge". L'articolo 5 della legge esplicita la PCC. Come già sottolineato in precedenza, una parte dei malati con SLA può presentare all'esordio o nel corso della malattia disturbi della sfera cognitiva e/o comportamentale di differente gravità, per cui la PCC deve procedere attraverso una attenta valutazione del grado di intendere e volere del malato da parte del clinico e l'utilizzo degli strumenti diagnostici, legali e amministrativi a riguardo.

Relativamente ai trattamenti di fine vita si rimanda per approfondimento all'allegato 12.9.

8. Presa in carico

La complessità e varietà dei quadri clinici di SLA determina bisogni assistenziali eterogenei durante il decorso della malattia e pertanto impone che la presa in carico dell'unità malato/famiglia sia personalizzata e differenziata sulla base del contesto individuale e del variabile livello di disabilità. Al fine di garantire una corretta continuità assistenziale è necessario che siano soddisfatti i seguenti criteri:

- l'integrazione degli interventi, che devono essere organizzati in modo da costituire flussi di un processo unitario, coerente e condiviso di presa in carico fra tutti i professionisti coinvolti;
- il coordinamento fra soggetti, strutture e servizi, secondo la modalità di rete integrata e di presa in carico globale, multidisciplinare e multidimensionale della persona, sia a livello orizzontale (territorio) che verticale (ospedale - territorio).

8.1 I soggetti coinvolti

In questo quadro, i soggetti chiamati a concorrere alla costruzione e realizzazione di progetti personalizzati che tengano conto delle specificità di ciascuna persona con SLA sono:

- **Centri di Riferimento Regionali per Patologia (CRP).** La Regione Sardegna, con DGR 44/35 del 22.09.2017, ha riorganizzato la "Rete regionale delle malattie rare", individuando, per la SLA e la SLP (sclerosi laterale primaria: variante della SLA con interessamento esclusivo del primo motoneurone), tre Centri di Riferimento per Patologia (CRP): la U.O.C. di Neurologia della AOU di Cagliari-Policlinico di Monserrato; la Neurologia dell'Ospedale S. Francesco della ASL di Nuoro; la U.O.C. di Neurologia della AOU di Sassari. I CRP rappresentano i referenti specializzati nella diagnosi e cura della SLA, in essi si concentrano le conoscenze e le risorse multiprofessionali di riferimento per la malattia. I CRP svolgono compiti specifici: definizione della diagnosi e stadiazione della

malattia; comunicazione della diagnosi; redazione dei piani terapeutici; consulenza genetica; presa in carico ospedaliera, con monitoraggio clinico e strumentale nelle aree funzionali interessate dalla malattia; interventi sanitari in ambito ospedaliero; supporto psicologico e inserimento del malato nel percorso socio-assistenziale territoriale; certificazioni di malattia necessarie per gli accertamenti medico-legali, per l'esenzione alla contribuzione della spesa sanitaria, per l'accesso a progetti socio-assistenziali regionali; supporto nel percorso di pianificazione condivisa delle cure; attività di formazione del personale sanitario, del malato e dei caregivers; collaborazione con associazioni e terzo Settore. Il CRP è inoltre riferimento per la ricerca sulla malattia e per le sperimentazioni cliniche di nuove terapie, la raccolta di dati epidemiologici, biologici e clinici, lo sviluppo di tecnologie per l'assistenza ai malati e di telemedicina. Rappresenta anche il principale riferimento per la costruzione e realizzazione del Registro di malattia.

- **Distretto Sociosanitario.** Il Distretto è l'articolazione territoriale dell'Azienda socio-sanitaria locale (ASL). Il Distretto svolge un ruolo di gestione e coordinamento funzionale ed organizzativo della rete dei servizi sociosanitari e rappresenta per il cittadino la porta di accesso ai servizi erogati sul territorio. Deve svolgere un ruolo strategico di facilitatore dell'integrazione sanitaria e sociosanitaria nei percorsi di cura al fine di garantire una risposta coordinata e appropriata ai bisogni di salute delle persone. Al suo interno operano professionisti con competenze multidisciplinari: Medici di medicina generale (MMG), Pediatri di Libera scelta (PLS), Medici di continuità assistenziale (MCA), Specialisti ambulatoriali, psicologi, infermieri e assistenti sociali.

I MMG rappresentano la principale forma di assistenza extraospedaliera, essi hanno funzione di filtro nell'accesso alle cure specialistiche erogate dalle strutture del SSN. In realtà, ad oggi, risultano essere una figura non ancora adeguatamente coinvolta nel trattamento e nel monitoraggio della SLA, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, ed entrano in gioco tardivamente nel processo di presa in carico della persona malata.

In ogni Distretto è presente il Punto Unico di Accesso (PUA), struttura organizzativa e luogo di attivazione della rete socio-sanitaria territoriale. Il PUA garantisce la continuità e la tempestività delle cure alle persone con problemi socio-sanitari semplici e complessi, assicura adeguate informazioni sull'offerta dei servizi e promuove una valutazione multidimensionale e un progetto personalizzato attraverso le Unità di Valutazione Territoriale (UVT) multidisciplinari.

- **Rete riabilitativa.** Assicura la presa in carico riabilitativa precoce e durante tutto il decorso della malattia, in regime ambulatoriale, domiciliare o residenziale, attraverso il progetto riabilitativo individuale attuato da team multidisciplinari, coordinati dal fisiatra. E' costituita da strutture riabilitative del SSN e private accreditate.

- **Rete delle cure domiciliari di area critica**

Le Unità Operative di Rianimazione e di Anestesia delle ASL della Sardegna assicurano nel territorio di competenza la presa in carico integrata del malato SLA di concerto con il distretto sociosanitario, sia in regime domiciliare che presso le strutture residenziali (RSA) in alcuni territori. I teams costituiti da anestesisti rianimatori e infermieri di area critica partecipano alle valutazioni multidimensionali per la decodifica dei bisogni del malato e della sua famiglia. Inoltre, svolgono un ruolo di informazione necessario a garantire le scelte di autodeterminazione relativamente al supporto delle funzioni vitali, quali la ventilazione non

invasiva, la ventilazione meccanica tramite tracheostomia, nonché la nutrizione artificiale, tramite PEG/PEJ, sondino nasogastrico. Attraverso la pianificazione condivisa delle cure i professionisti garantiscono le scelte di cura del malato: il sostegno delle funzioni vitali e/o le scelte di cure palliative sino alla sedazione palliativa profonda. Durante il decorso della malattia assicurano costantemente il monitoraggio delle funzioni vitali e della tecnologia di sostegno, la prescrizione dei ventilatori, degli aspiratori e del materiale d'uso connesso. Nell'ambito della nutrizione artificiale, provvedono alla prescrizione dei nutrienti specifici nonché di tutti i device necessari (tipo di sonda, PEG, PEJ, pompe peristaltiche etc). Inoltre, provvedono a prescrivere le pompe per infusione della terapia del dolore ed il materiale necessario. Collaborano alla formazione continua dei familiari, degli assistenti e caregivers nelle tecniche di assistenza alla persona e nel corretto uso degli elettromedicali. Garantiscono e aggiornano costantemente le scelte di cura e autodeterminazione del malato e l'interruzione dei trattamenti di sostegno vitale ai malati che abbiano espresso tale volontà.

- **Comuni e Ambiti PLUS (Piani Locali Unitari dei Servizi alla Persona - PLUS).** I comuni rappresentano sul territorio gli enti titolari delle funzioni amministrative concernenti la programmazione, realizzazione e valutazione del sistema integrato. Negli Ambiti territoriali le ASL, il Distretto Socio Sanitario e gli Enti Locali collaborano al fine di assicurare la sistematica applicazione della Legge Regionale n. 23/2005 "Sistema integrato dei servizi alla persona" mediante la gestione integrata, sia a livello economico- finanziario che operativo, dei programmi socio assistenziali. La Conferenza dei Servizi con l'Azienda Socio Sanitaria Locale, i Comuni e l'Ufficio di Piano adottano protocolli operativi, attivano e gestiscono i tavoli tematici permanenti, per dare attuazione ai piani regionali, ministeriali ed europei prestando particolare attenzione alle specificità del territorio di riferimento e dei suoi bisogni, nell'attuazione di progetti personalizzati e nella gestione associata degli interventi integrati (es: Ritornare a casa PLUS, Dopo di Noi etc.)
- **Strutture residenziali:** nei casi in cui non possa essere garantita la permanenza a domicilio in condizioni adeguate, vengono attivate soluzioni residenziali nel rispetto dei principi della Convenzione ONU per i diritti delle persone con disabilità (L. 18/2009);
- **Familiari e caregivers:** per caregiver familiare si deve intendere, in conformità a quanto stabilito dall'articolo 1, comma 255, della legge 27 dicembre 2017, n. 205, "la persona che assiste e si prende cura del coniuge, dell'altra parte dell'unione civile tra persone dello stesso sesso o del convivente di fatto ai sensi della legge 20 maggio 2016, n. 76, di un familiare o di un affine entro il secondo grado, ovvero, nei soli casi indicati dall'articolo 33, comma 3, della legge 5 febbraio 1992, n. 104, di un familiare entro il terzo grado che, a causa di malattia, infermità o disabilità, anche croniche o degenerative, non sia autosufficiente e in grado di prendersi cura di sé, sia riconosciuto invalido in quanto bisognoso di assistenza globale e continua di lunga durata ai sensi dell'articolo 3, comma 3, della legge 5 febbraio 1992, n. 104, o sia titolare di indennità di accompagnamento ai sensi della legge 11 febbraio 1980, n. 18.

La famiglia, i conviventi, gli amici, gli assistenti del malato di SLA hanno un ruolo centrale fin dalle prime fasi della malattia e assolvono alla funzione di caregiver e di sostegno. L'attività di cura resa dal caregiver deve essere espressamente riportata nel PAI/progetto personalizzato.

Il malato deve affrontare una sequenza rapida e progressiva di cambiamenti che sconvolgono la propria sfera fisica, psicologica, spirituale, familiare, le relazioni, l'identità

di ruolo, gli aspetti lavorativi ed economici. Ogni singola famiglia presenta specifiche peculiarità di bisogni in relazione alle proprie reti di sostegno, risorse culturali ed economiche. Sin dalle fasi iniziali, la famiglia necessita di essere supportata attraverso una presa in carico psicosociale, formata e guidata nell'accesso ai percorsi sociosanitari. Inoltre, la famiglia partecipa attivamente al sistema di assistenza ma non deve per questo essere intesa come elemento sostitutivo del sistema pubblico di assistenza sociosanitaria. Si rende necessaria un'azione forte di coordinamento sanitario e sociale, azioni che si integrano e si fondono insieme al fine di delineare il carico assistenziale e consentire la permanenza della persona malata di Sla nel proprio contesto di vita in condizioni di dignità, sicurezza e comfort, riducendo il rischio di isolamento sociale e il ricorso ad ospedalizzazioni non strettamente necessarie.

- **Terzo settore e associazione di malati.** Il terzo settore (legge delega 106/2016 e d. lgs. 117/2017), privato e pubblico, concorre in modo complementare alla gestione dei servizi e degli interventi sociosanitari territoriali.

Le associazioni dei malati svolgono un ruolo fondamentale in termini di sostegno, rappresentanza, *advocacy*. Partecipano alla promozione, co-progettazione, facilitazione e verifica di adeguatezza dei percorsi clinico diagnostici-terapeutici. Curano programmi di formazione e informazione continua sulla malattia e l'assistenza al malato, rivolti agli operatori e alle famiglie, anche attraverso l'accesso al proprio sito web. Organizzano iniziative di informazione, solidarietà, auto-aiuto, eventi culturali e momenti di interscambio di esperienze tra malati e familiari, contribuendo a migliorarne la qualità di vita. Aiutano le famiglie ad individuare assistenti familiari formati.

8.2 Il processo

Al momento attuale l'insieme di questi soggetti opera prevalentemente in condizioni di limitata integrazione con una serie di criticità legate anche alla carenza di risorse umane ed alla mancata integrazione, nonostante percorsi e processi definiti nei documenti di programmazione regionale. In particolare, i principali elementi di criticità del sistema sono rappresentati dal mancato governo dei processi dove il ruolo del MMG deve risultare strategico. Pertanto, è necessario calare il modello organizzativo regionale definito con la DGR 24 marzo 2022, n. 9/22 nel percorso di assistenza alla persona con SLA, valorizzando il ruolo strategico che la rete territoriale deve offrire nel modello organizzativo, in linea con gli obiettivi del processo di riforma del Sistema Sanitario Regionale, avviato attraverso la legge Regionale n. 24/2020, e con gli obiettivi strategici della missione 6 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) e i "Modelli e standard per lo sviluppo dell'Assistenza Territoriale (DM 77/2022 - GU n. 144 del 22/06/2022), che prevedono la riorganizzazione della rete territoriale di assistenza e della medicina del territorio.

8.3 Il nucleo integrato di presa in carico

La presa in carico della persona con SLA, che esprime bisogni complessi in ogni fase del decorso di malattia, deve necessariamente prevedere in prossimità del suo ambiente di vita un punto di riferimento certo che integri sia la componente professionale ospedaliera (CRP e Rianimazioni) che territoriale (Distretto). D'altra parte, il territorio rappresenta in ultima istanza il domicilio della persona, il luogo privilegiato di cura e assistenza nel quale meglio si può attuare la personalizzazione degli interventi, in relazione alle caratteristiche cliniche della malattia, alla progressione della disabilità, all'evenienza di complicanze, al particolare contesto familiare, sociale e ambientale nel quale la persona vive. Pertanto, nel modello organizzativo del processo di presa in carico della SLA il distretto sociosanitario, nel quale realmente avviene l'integrazione

fra assistenza sanitaria e sociale, rappresenta lo snodo cruciale nel sistema di coordinamento dell'intero percorso di cura sin dalla diagnosi, in coerenza con il processo di riforma del SSR nel quale sarà potenziato il distretto nel suo ruolo di riferimento per il cittadino rispetto alla complessità della rete dei servizi.

L'attivazione all'interno del distretto di un innovativo modello organizzativo di team multidisciplinare, denominato "Nucleo integrato di presa in carico", rappresenta la costituzione della cabina di regia della intera rete integrata sanitaria, sociosanitaria e sociale. Nel Nucleo di presa in carico si realizza l'integrazione tra l'ospedale ed il distretto nel governo del processo di presa in carico della persona con SLA. Il CRP più prossimo alla residenza della persona, nel quale si concentrano le conoscenze e le risorse professionali di riferimento per la malattia, continua a mantenere e rafforzare il suo ruolo strategico di regia, referente specializzato nella diagnosi e cura della SLA e nella conoscenza dei suoi bisogni assistenziali. Tuttavia, solo attraverso un processo di integrazione delle competenze e attività del CRP e del Distretto Sociosanitario, mediato dal Nucleo integrato di presa in carico, può essere correttamente governato l'intero percorso che dalla diagnosi passa poi alla cura e assistenza della persona con SLA.

Il Nucleo integrato di presa in carico è composto da un team multidisciplinare in grado di identificare, valutare e quindi prendere in carico i bisogni che la persona esprime, al fine di definire e pianificare un progetto di cura condiviso con la persona stessa e la sua famiglia, che coinvolga anche le reti di supporto. Il progetto di cura personalizzato rappresenta un patto con e per la persona e comporta la definizione di problemi, l'individuazione di soluzioni alternative e la presa di decisioni secondo criteri di valutazione che devono sempre tenere in conto il principio di autodeterminazione della persona.

La rete del Nucleo di presa in carico è integrata in quanto costituita sia da professionisti del CRP, il neurologo e l'infermiere, che da professionisti del distretto: il medico di medicina generale (MMG), il neurologo, il fisiatra, il fisioterapista, lo pneumologo, l'anestesista, il medico esperto di cure palliative, lo psicologo, l'infermiere, l'assistente sociale, il logopedista, il nutrizionista e tutte le altre figure specialistiche necessarie presenti nel distretto, la persona con SLA e/o il suo caregiver.

Il MMG è, secondo quanto confermato dal DM 77 del 22/6/2022, il referente principale del paziente con SLA, in quanto titolare del rapporto di fiducia con il singolo assistito, relativamente agli aspetti diagnostico-terapeutici in tutte le fasi della vita.

Infatti, il MMG, che nel nostro SSN è il responsabile clinico della salute della persona, è il professionista del team che durante tutto il decorso della malattia è costantemente presente: dalla fase pre-diagnostica, indirizzando la persona ai professionisti deputati a porre diagnosi, alla fase terminale di malattia, quando altre figure professionali entrano in gioco nella presa in carico. Per tale ragione, è il professionista del team che può garantire coerenza nel processo assistenziale, assicurando, di concerto con gli altri attori coinvolti nella presa in carico, volta per volta, nelle varie fasi di malattia, il setting di cura più appropriato.

L'infermiere di famiglia o di comunità, in coerenza con il DM 77; svolge all'interno del team, in qualità di *case manager* di ogni singolo caso, il ruolo di facilitatore nel governo dell'intero processo di presa in carico multidisciplinare e multidimensionale della persona e della sua famiglia, attivando le varie professionalità e risorse, al fine di garantire un'assistenza personalizzata e continuativa, promuovendo anche l'educazione al corretto uso delle risorse e dei servizi disponibili, oltre che quella terapeutica. Si attiva per facilitare e monitorare percorsi di presa in carico e di continuità dell'assistenza avvalendosi dei percorsi di inserimento che verranno garantiti dalle COT e in raccordo con le altre figure professionali del territorio.

Attraverso la metodologia del care management è possibile migliorare il processo di cura per le persone con SLA. Il care management è una metodologia di approccio al sistema delle cure finalizzata ad ottenere un miglioramento dell'efficienza dell'assistenza sanitaria, basata sulla logica di coordinamento delle risorse più appropriate da utilizzare tra le diverse strutture ed organizzazioni del sistema sanitario. Nel care management il case manager è un professionista, che può essere sanitario o sociale, che gestisce all'interno di un percorso predefinito diversi casi a lui affidati attraverso un rapporto diretto e continuativo, al quale la persona malata può fare riferimento per ogni problematica.

Per ciascuna persona viene redatto dall'UVT competente, su proposta del Nucleo di presa in carico, integrata da tutti i professionisti rilevanti per la presa in carico del caso in esame, il progetto assistenziale individualizzato (PAI), sulla base dei bisogni specifici con l'indicazione della rete dei professionisti che costituiscono il nucleo di presa in carico e successivamente vengono attivati tutti i percorsi assistenziali necessari, che sono differenti per ogni singolo individuo (psicologico, riabilitativo, medico-legale, terapeutico, sociale, prescrizione dei sistemi di comunicazione, pianificazione condivisa delle cure, cure domiciliari integrate, RSA, etc..). Il PAI viene modificato e integrato dall'UVT a seconda del bisogno, in coerenza con le mutate esigenze del paziente, su proposta dei professionisti coinvolti nel suo percorso di cura, del paziente o della sua famiglia.

Al fine di consentire l'omogeneizzazione della metodologia utilizzata nei PAI occorre definire linee di indirizzo condivise con l'Ente locale, per la definizione del processo di costruzione di un PAI integrato che rappresenti tutti gli interventi da porre in essere e i professionisti coinvolti, anche con l'uso di una piattaforma informativa che gestisca la condivisione del documento.

I percorsi possono essere attivati in maniera simultanea o differita nel tempo, secondo i bisogni della persona ed in relazione sia allo stadio della malattia che al percorso di vita individuale.

La persona con SLA e la sua famiglia partecipano attivamente al percorso di presa in carico individualizzato, monitorandone il relativo processo e fungendo da connettore di dati attinenti ai singoli percorsi attivati. Nel corso del tempo, il team integrato e la persona con SLA con la sua famiglia partecipano alla rimodulazione del progetto di cura e le strategie di attuazione dello stesso sulla base dei mutati bisogni della persona.

Inoltre, in questo modello organizzativo le associazioni dei malati svolgono un ruolo fondamentale attraverso il lavoro sinergico con il Nucleo integrato di presa in carico, affiancando e sostenendo le persone con SLA nei percorsi di cura, svolgendo una funzione di valutazione dei percorsi, contribuendo all'elaborazione degli stessi con l'obiettivo di apportare un miglioramento all'intero sistema, attivando reti informali di assistenza ed esperienze di consulenze tra pari / gruppi di mutuo aiuto. Anche il terzo settore deve contribuire attivamente attraverso progetti specifici, co-progettati, pianificati e coordinati in ambito PLUS.

La presenza di un nucleo integrato di presa in carico assicura nella rete di cura una reale integrazione degli interventi dei vari attori coinvolti nel processo, favorendo lo scambio di informazioni tra CRP, altre U.O. ospedaliere, distretto, familiari, associazione di pazienti e terzo settore e consente all'intero sistema di:

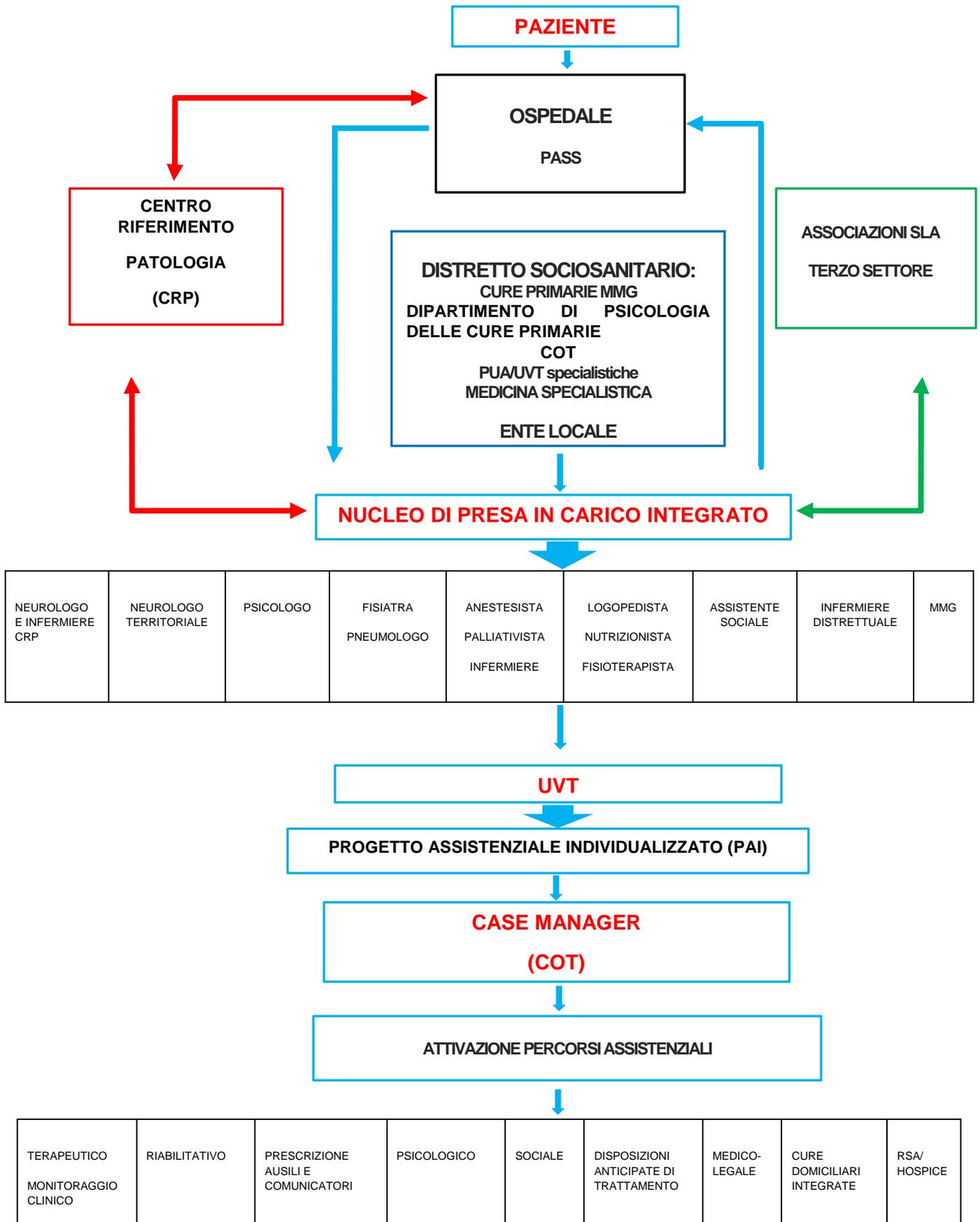
- recepire correttamente e tempestivamente i bisogni e il loro mutare nel tempo;
- attivare una valutazione multidisciplinare e multidimensionale degli stessi, non solo sul piano sanitario ma anche in quello psico-socio-assistenziale;
- redigere un progetto unitario di presa in carico, condiviso e personalizzato, centrato sui bisogni specifici, articolato per fasi di vita, intensità di cura/assistenza e integrato con i vari percorsi attivati;
- attivare i percorsi e gli interventi sociosanitari necessari.

In questo modo, in ogni fase di malattia, il nucleo integrato di presa in carico propone alle UVT il setting assistenziale più idoneo al caso specifico (ospedale, ambulatorio, domicilio, RSA, etc.) e promuove l'utilizzo appropriato delle risorse e dei servizi.

In particolare, quando si manifesta una condizione di emergenza e la persona con SLA viene ospedalizzata, il nucleo integrato di presa in carico, attraverso la figura del case manager provvede a facilitare il flusso di informazioni fra i vari attori della rete integrata al fine di garantire una corretta presa in carico. Infine, il nucleo integrato di presa in carico opera in raccordo con la COT alla pianificazione della dimissione dall'ospedale, predisponendo tutte le azioni necessarie per un rientro al proprio domicilio o qualora ciò non fosse possibile in altre strutture territoriali.

In conclusione, affinché il processo di presa in carico si attivi correttamente, la persona subito dopo la diagnosi deve essere indirizzata da parte del CRP e del MMG verso il Punto Unico di Accesso (PUA) del Distretto Sociosanitario, nel quale le richieste ed i bisogni della persona vengono primariamente filtrate da parte di operatori che possiedono le competenze necessarie per realizzare una prima valutazione del caso. Successivamente, la persona viene presa in carico dal nucleo di presa in carico secondo le modalità descritte.

Il nuovo modello di processo di presa in carico integrata della persona con SLA viene schematizzato come segue:



9. Applicazione, monitoraggio, valutazione del percorso e indicatori del PDTA

La Regione Sardegna si impegna a garantire una adeguata diffusione del PDTA presso le strutture e gli operatori e a predisporre e sostenere adeguati programmi di informazione e formazione dei professionisti. La Regione affida il mandato alle Direzioni delle strutture preposte per l'assunzione dei conseguenti atti di programmazione e organizzazione e provvede a monitorarne il livello di attuazione ed a valutare i risultati a partire dagli indicatori definiti. In tale processo viene assicurata adeguata partecipazione delle Associazioni di rappresentanza delle persone con SLA.

L'attuale Commissione Regionale rappresenta il comitato tecnico deputato a monitorare l'applicazione del PDTA attraverso gli indicatori di seguito indicati e l'aggiornamento continuo dello stesso.

10 INDICATORI E LIVELLI STANDARD DI EFFICACIA DEL PDTA

ASPETTI DEL PERCORSO	INDICATORI	LIVELLI STANDARD DI EFFICIENZA
<u>DIAGNOSI.</u> Effettuare una corretta diagnosi il più precocemente possibile consente di attivare già nella fase iniziale della malattia gli interventi terapeutici e riabilitativi e la presa in carico globale del malato e della famiglia	Tempo intercorrente tra il sospetto clinico e la conferma dell'ipotesi diagnostica.	Entro 12 mesi dal primo sintomo viene confermata l'ipotesi diagnostica nell' 80% dei casi.
<u>PRESA IN CARICO OSPEDALIERA (CRP).</u>	Tempo intercorrente tra la segnalazione del malato da parte del MMG o di altro specialista e primo accesso al CRP.	Entro 21 giorni dalla segnalazione.
<u>CERTIFICAZIONE neurologica malattia rara (Cod. RF0100 o RF0110.</u> Consente l'accesso gratuito alle prestazioni terapeutiche e di monitoraggio della malattia.	Tempo intercorrente tra conferma diagnostica e rilascio della certificazione/essenze malattia/ piano terapeutico.	Entro 10 giorni dalla diagnosi per il 100% dei malati.
<u>PRESA IN CARICO TERRITORIALE (Distretto)</u>	Tempo intercorrente tra la segnalazione del malato da parte del CRP al distretto e presa in carico (PUA/UVT) per la valutazione dei bisogni.	Entro 10 giorni dalla segnalazione del malato al distretto.
<u>ATTIVAZIONE DEL NUCLEO INTEGRATO DI PRESA IN CARICO (Integrazione ospedale-territorio).</u>	Tempo intercorrente per l'attivazione del Nucleo di Presa in carico. Tempo intercorrente per l'attivazione del PAI.	entro 5 giorni. entro 20 giorni.

<p><u>PRESA IN CARICO RIABILITATIVA:</u> il percorso che coinvolge diversi aspetti della Riabilitazione (FKT, logopedia, terapia occupazionale...) va intrapreso quanto più precocemente possibile e ne deve essere garantita la continuità, utilizzando la rete territoriale.</p>	<p>Tempo intercorrente tra la segnalazione del malato e la prima presa in carico fisiatrica.</p>	<p>Entro 20 giorni dalla segnalazione del malato.</p>
<p><u>PRESCRIZIONE DEGLI AUSILI:</u> accompagna la progressione della disabilità, per cui va aggiornata in relazione ai tempi di progressione della malattia, differenti nei diversi malati.</p>	<p>Tempo intercorrente tra l'indicazione clinica ad un ausilio e la sua disponibilità.</p>	<p>Entro 30 giorni dall'indicazione clinica.</p>
<p><u>FORNITURA PER DISPOSITIVI MEDICI E PRESIDI</u></p>	<p>Tempo intercorrente tra l'indicazione clinica ad un ausilio e la sua disponibilità.</p>	<p>Entro un periodo compreso, di norma, tra i 15 e i 30 giorni dall'indicazione clinica.</p>
<p><u>FORNITURA DEI FARMACI</u></p>	<p>Consegna, di norma, entro 15 giorni dalla prescrizione se medicinali presenti nei contratti.</p>	
<p><u>VALUTAZIONE DEL PAI E DEI PERCORSI DI CURA PIU' ADEGUATI AL SINGOLO MALATO E ALLA FAMIGLIA IN BASE ALL'EVOLUZIONE DELLA MALATTIA.</u></p>	<p>La tempistica è variabile secondo il comportamento della malattia nel singolo malato e richiede modulazione degli interventi necessari da parte del Nucleo integrato di presa in carico.</p>	<p>Rivalutazione mediamente ogni 3 mesi.</p>
<p><u>AUTONOMIA DI SCELTA DEL MALATO:</u> sulla base del principio di autonomia decisionale nelle scelte terapeutiche, va garantita un'informazione e una presa in carico psico-sociale costante che favorisca</p>	<p>Numero di malati che esprimono la formulazione della Pianificazione Condivisa delle Cure, che può richiedere modulazioni e aggiornamenti nel tempo.</p>	<p>Presenza per ogni malato della proposta di stesura della Pianificazione Condivisa delle Cure, con i tempi e le modalità a lui più adatte.</p>

la Pianificazione Condivisa delle Cure.		
GRADO DI SODDISFAZIONE per quanto riguarda la tempestività, l'efficacia e la qualità degli interventi nelle diverse fasi del processo.	Soddisfazione del malato, famiglia e caregivers valutate mediante appositi questionari.	Tutti i malati, i familiari e i caregivers ricevono semestralmente il questionario di valutazione dei servizi.
REGISTRO: L'attivazione di un Registro dei malati di SLA nel territorio regionale consente di migliorare le conoscenze sulla malattia, la sua distribuzione e i fattori di rischio, e valutare più correttamente il carico socio-assistenziale.	Attivazione del registro.	Entro il 31 12 2023 attivazione del registro.

11. Riferimenti bibliografici

- 1. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis.** Marin B, Boumédiene F, Beghi E et al. *Int J Epidemiol* 2017 Feb 1;46(1):57-74. doi: 10.1093/ije/dyw061.
- 2. ALS in Sardinia: epidemiologic features from 1957 to 2000.** Giagheddu M, Puggioni G, Tacconi P et al. *Acta neurol Scand.* 2012; DOI: 10.1111/j.1600-0404.2012.01705-x.
- 3. ALS in Sardinia, insular Italy, 1995–2009.** Maura Pugliatti, Leslie D. Parish, Paola Cossu, et al. *J Neurol* 2012; DOI 10.1007/s00415-012-6681-5.
- 4. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Sardinia, Italy: age–sex interaction and spatial–temporal variability.** Giuseppe Borghero, Vincenzo Pierri, Rosario Vasta, Tommaso Ercoli, Giulia Primicerio, Francesca Pili, Angelo Fabio Gigante, Lorenzo Rocchi, Adriano Chiò & Giovanni Defazio. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2022. doi.org/10.1080/21678421.2022.2041670.
- 5. Risk Factors and Emerging Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis.** Natalia Nowicka , J Wojtkiewicz et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 2616; doi:10.3390/ijms20112616.
- 6. Amyotrophic Lateral Sclerosis.** Orla Hardiman, Ammar Al-Chalabi, Adriano Chio, Leonard H. van den Berg et al. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Oct 5; 3:17071. doi: 10.1038/nrdp.2017.71.
- 7. All Roads Lead to Rome: Different Molecular Players Converge to Common Toxic Pathways in Neurodegeneration.** Shirel Argueti-Ostrovsky, A Israelson et al. *Cells* 2021, 10, 2438. <https://doi.org/10.3390/cells10092438>
- 8. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis.** Sara Zarei, Karen Carr, Angel China et al. *Surgical Neurology International*, 2015; Wolters Kluwer. doi: 10.4103/217806.169561.

9. **I focus group.** Zammuner Vanda Lucia, *Edit il Mulino*, 2003.
10. **Focus group in azione.** L'utilizzo in campo educativo e psicosociale. Baldry Anna Costanza. Editore Carocci, 2005.
11. **El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.** Brooks BR, Miller R, Swash M, Munsat TL. *Amyotroph Lateral Scler* 2000;1:293-9.
12. **Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review.** Costa J, Swash M, de Carvalho M. *Arch Neurol* 2012;69:1410-6.
13. **Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: A prospective study.** Schrooten M, Van Damme P et al. *Ann Neurol* 2011;70:79-83.
14. **Amyotrophic Lateral Sclerosis.** Kiernan MC, Vucic S et al. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):942-55. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61156-7.
15. **Amyotrophic Lateral Sclerosis.** Brown RH, Al-Chalabi A. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):162-172. doi: 10.1056/NEJMra1603471.
16. **ALS. Disease state overview.** Hulisz D. *Am J Manag Care*. 2018 Aug;24(15 Suppl):S320-S326.
17. **ALS.** van Es MA, Hardiman O, Chiò A, et al. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2084-2098. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31287-4.
18. **Clinical spectrum of ALS.** Grad LI, Rouleau GA, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017 Aug 1;7(8):a024117. doi: 10.1101/cshperspect.a024117.
19. **Amyotrophic Lateral Sclerosis.** Masrori P, Van Damme P. *Eur J Neurol*. 2020 Oct;27(10):1918-1929. doi: 10.1111/ene.14393.
20. **The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study.** Phukan J, Elamin M, Hardiman O, et al. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012; 83:102–108.
21. **Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria.** *Amyotr Lat Scl Front Deg*. 2017 May;18(3-4):153-174. doi:10.1080/21678421.2016.1267768.
22. **A Systematic Review of Genotype–Phenotype Correlation across Cohorts Having Causal Mutations of Different Genes in ALS.** Connolly O, Duguez S et al. *J. Pers. Med*. 2020, 10, 58; doi:10.3390/jpm10030058
23. **A large proportion of ALS cases in Sardinia are due to a single founder mutation of the TARDBP gene.** Chiò A, Borghero G, Pugliatti, Brunetti M, Murru MR, Floris G, Cannas A, Traynor BJ, Restagno et al G. ITALSGEN, Consortium. *Arch. Neurol*. 2011; 68:594–598.
24. **High frequency of the TARDBP p.Ala382Thr mutation in Sardinian patients with amyotrophic lateral sclerosis.** Orrù S, Manolakos E et al. *Clin. Genet*. 2012; 81:172–178.
25. **Genetic architecture of ALS in Sardinia.** Borghero G, Pugliatti M, Marrosu F, Marrosu MG, Murru MR, Floris G, Traynor BJ, Restagno G, Chiò A et al. ITALSGEN and SARDINALS Consortia. *Neurobiol. Aging*. 2014; 35:2882.e7–2882.e12.

26. **Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.** Miller RG, et al., Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009 Oct 13;73(15):1218-26.
27. **Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.** Miller RG, et al., Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009 Oct 13;73(15):1227-33.
28. **EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis.** Andersen PM, Abrahams S, et al. *European Journal of Neurology*. 2012;19(3):360-375.
29. **Motor neuron disease: assessment and management (NG42).** National Institute for Healthcare and Excellence (NICE). London, England, February 24, 2016.
30. **Canadian best practice recommendations for the management of Amyotrophic Lateral Sclerosis.** C Shoesmith, L Zinman et al. *CMAJ* 2020 Nov 16;192(46):E1453-E1468.doi: 10.1503/cmaj.191721
31. **The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function.** Cedarbaum J.M et al. *Journal of the Neurol Sciences* 169 (1999) 13–21.
32. **A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis.** Jose C. Roche, E. Shaw, Ammar Al-Chalabi et al. *Brain* 2012: 135; 847–852.
33. **Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis.(MiTo).** Chiò A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, Filippini G. *J NeurolNeurosurgPsychiatry*. 2015 Jan;86(1):38-44. doi: 10.1136/jnnp-2013-306589.
34. **Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): an unexpected evolving scenario.** Silani V. *Arch Ital Biol*. 2017 Dec 1;155(4):118-130. doi: 10.12871/00039829201747.
35. **A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland.** Rooney J, Byrne S, Heverin M, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:496-501.
36. **Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population-based study, 1996-2000.** Traynor BJ, Alexander M, Corr B, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1258-61.
37. **Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS.** Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, et al. *Neurology* 2005;65:1264-7.
38. **Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND).** Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(3):CD001447.

39. **Long-Term Use of Riluzole Could Improve the Prognosis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: A Real-World Cohort Study in China.** Chen L, Liu X, Tang L, Zhang N, Fan D. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:246.
40. **Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** *Lancet Neurol.* 2017 Jul;16(7):505-512.
41. **Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis.** Witzel S, Ludolph AC et al. German Motor Neuron Disease Network (MND-NET). *JAMA Neurol.* 2022 Feb 1;79(2):121-130. doi:10.1001/jamaneurol.2021.4893.
42. **Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for ALS.** Beghi E, Pupillo E et al. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2013; 14: 397–405
43. **Gene therapy for ALS: A review.** Amado DA, Davidson BL. *Mol Ther.* 2021 Dec 1;29(12):3345-3358. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.04.008.
44. **Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS.** Miller T, Cudkowicz et al. *N. Engl J Med.* 2022 Sep 22;387:1099-1110. DOI: 10.1056/NEJMoa2204705
45. **Le cure palliative nel malato neurologico.** Documento intersocietario Società Italiana Cure palliative-Società Italiana di Neurologia. 2018.
46. **Cure palliative in Ospedale.** DocumentiMinisterodella salute; 2021.
47. **A consensus review on the development of palliative care for patients with chronic and progressive neurological disease.** D. J. Olivera, G. D. Borasio, et al. *European Journal of Neurology* 2016, 23: 30–38 doi:10.1111/ene.12889.
48. **MND guideline development group. Guidelines for the physiotherapy management of motor neuron disease. 1st edition, Sept 2014.**
49. **Dignity and the essence of medicine: the A,B,C, and D of Dignity conserving care.** Harvey Max Chochinov. *BMJ.* 2007;335;184-187 doi:10.1136/bmj.39244.650926.47.
50. **Percorso assistenziale e scelte terapeutiche nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA).** Mario Sabatelli. *Medicina e Morale* 2018/2: 157-174.
51. **AISLA: Le scelte terapeutiche della persona affetta da SLA, documento di consenso della Commissione tecnico-scientifica di Aisla-Onlus.** Ottobre 2014, aggiornamenti su: www.aisla.it.
52. **AISLA Position Paper: la persona con SLA e la revoca del consenso informato ai sensi della legge 219/2017.** Giugno 2020
53. **AISLA Position Paper: la persona con SLA in dipartimento di emergenza-urgenza.** Ottobre 2020.

12 Allegati

12.1 Accertamenti ed esami diagnostici

Elettromiografia (EMG) e studio delle velocità di conduzione nervosa sensitiva e motoria (ENG)	Deve essere sempre effettuata, utilizzando icriteri elettrofisiologici di Awaji.
Stimolazione magnetica transcranica con registrazione di potenziali evocati motori (PEM)	Non sempre evidenza di dati patologici.
Esami radiologici	RMN encefalo- RMN midollo e rachide in toto; TAC torace e addome (ultracinquantenni, fumatori e/o con sospetta o nota neoplasia)
Esami ematochimici	Esami di primo livello: Creatinfosfochinasi (CPK) Latticodeidrogenasi(LDH) Emocromo Funzionalità epatica Funzionalità renale ed elettroliti Elettroforesi sieroproteine Assetto glicemico VES e proteina C-reattiva Screening per forme autoimmuni Funzionalità tiroidea e paratiroidea (almeno TSH e PTH) Dosaggio di vitamina B12, folati e vitamina D Esami di secondo livello: Immuno-elettroforesi Anticorpi anti ganglioside e anti MAG Anticorpi anti-recettore Acetilcolina ed anti MUSK Anticorpi verso Borrelia burgdorferi Anticorpi contro virus neurotropi Anticorpi per la celiachia Screening per forme paraneoplastiche Anticorpi onco-neurali Test per la sifilide (TPHA , eventualmente VDRL) Anticorpi per HIV Ricerca (anche nelle urine) di metalli pesanti (cadmio, piombo, mercurio, manganese) ed esteri organofosforici Esosaminidasi A e B Acidi grassi a catena molto lunga Anticorpi anti canali al potassio voltaggio dipendenti
Rachicentesi con esame del liquor	Indicato per alcune diagnosi differenziali.
Biopsia muscolare e biopsia di nervo	In casi selezionati per la diagnosi differenziale
Test neuropsicologici	Necessari per valutare la componente cognitivo-comportamentale eventualmente associata.

Analisi genetica	La presenza di mutazioni in uno dei principali geni correlati alla SLA (C9orf72; TARDBP; SOD1; FUS) supporta il sospetto diagnostico in presenza di sintomatologia clinica suggestiva, in particolare soprattutto in familiarità nota per patologia neurodegenerativa
------------------	---

Elettromiografia (EMG) ed elettroencefalografia (ENG): fondamentale per la diagnosi, deve attenersi ai più recenti criteri elettrofisiologici di Awaji. Va eseguito da operatore esperto ed eventualmente ripetuto nel tempo per confermare la diagnosi e valutare la progressione della malattia. L'EMG può documentare l'interessamento del secondo motoneurone in regioni che non presentano segni clinici, pertanto ha significato equivalente a questi ai fini della diagnosi. Inoltre, conferma l'interessamento del secondo motoneurone nelle regioni in cui sono presenti segni clinici della malattia. L'EMG nella SLA deve evidenziare: 1) segni di denervazione attiva, attraverso la registrazione di potenziali di fibrillazione e potenziali positivi di denervazione (positive sharpwaves) o fascicolazioni; 2) segni di reinnervazione collaterale in denervazione cronica, con potenziali di unità motoria di durata e ampiezza aumentate, a morfologia polifasica, e ridotto reclutamento delle unità motorie con elevata frequenza di scarica nello sforzo massimale. Il coinvolgimento della muscolatura paravertebrale e/o del muscolo genioglosso è fortemente suggestivo della malattia. Lo studio della conduzione nervosa (ENG) mostra solitamente una ridotta ampiezza dei potenziali evocati motori con normalità o modesta riduzione della conduzione motoria. Alla ENG la velocità di conduzione motoria e la latenza distale motoria sono nella norma o lievemente ridotte. Ai fini della diagnosi differenziale è utile rilevare normale conduzione sensitiva e l'assenza di blocchi di conduzione lungo le fibre motorie. Pertanto, EMG e ENG consentono di escludere altri processi patologici (neuropatie).

Stimolazione magnetica transcranica con la registrazione di potenziali evocati motori: può documentare, anche in fase preclinica, l'interessamento del primo motoneurone attraverso un rallentamento nella conduzione motoria centrale (30%) e un ridotto arruolamento dei potenziali di unità motoria, in assenza di anomalie nelle vie sensitive.

Esami neuroradiologici: la RMN encefalo e del rachide cervicale, toracico, lombo-sacrale escludono patologie compressive, infiammatorie o infiltrative, che possono causare segni di interessamento del primo o secondo motoneurone. La RMN dell'encefalo può evidenziare lesioni lungo le vie motorie piramidali, come la iperintensità del fascio cortico-spinale nelle immagini pesate in T2, la cui interpretazione deve essere integrata con i dati clinico-anamnestici. Altre tecniche di neuroimmagine (RM per diffusione, trattografia, spettroscopia, misure di atrofia cerebrale e PET) sono disponibili presso alcuni centri ad elevata specializzazione.

Esami ematochimici: indispensabili per l'esclusione di altre condizioni patologiche. Gli esami di primo livello devono essere eseguiti sempre, quelli di secondo livello in casi selezionati. Se è presente una lesione neoplastica e soprattutto se i sintomi neurologici sono comparsi in forma subacuta e con alterazione della sensibilità, devono essere ricercati gli anticorpi onconeurali, in particolare gli anticorpi anti-Hu. La misura dei livelli degli acidi grassi a catena molto lunga è utile per escludere una adrenomieloneuropatia, se presente insufficienza surrenalica. Nei casi di SLA ad esordio giovanile con caratteristiche cliniche atipiche (demenza precoce, crampi, tremori) va misurata l'attività degli enzimi Esosaminidasi A e B.

Rachicentesi con esame del liquor: non indispensabile per la diagnosi ma utile nella diagnosi differenziale di processo infettivo o infiltrativo (linfoma), meningite basale, sclerosi multipla, polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP). In futuro potrebbe diventare strumento routinario diagnostico e prognostico (dosaggio di biomarcatori come i Neurofilamenti e i miRNAs).

Biopsia muscolare e biopsia di nervo: in caso di sospetto di altre patologie neuromuscolari.

Test neuropsicologici: la batteria dei test neuropsicologici deve valutare i diversi domini cognitivi: memoria, attenzione, funzioni esecutive, linguaggio, abilità visuospaziali. Inoltre, devono essere valutati gli aspetti comportamentali (manifestazioni di tipo frontale e/o di tipo psicotico) e affettivi.

Analisi genetica: si rimanda per dettagli all'allegato D.

Allegato 12.2- Varietà cliniche di SLA

- **SLA classica:** è la forma di gran lunga più frequente che si presenta in tre varianti: a) *Tipo Charcot:* esordio spinale (arti), segni di compromissione del II motoneurone associati a lievi o moderati segni piramidali. Entro sei mesi dall'esordio possono manifestarsi anche segni bulbari; b) *Pseudopolinevritica:* all'esordio compromissione delle estremità distali degli arti, con prevalenti segni di II motoneurone; c) *Cachettica:* marcato calo ponderale, che precede la comparsa dei segni motoneuronali.
- **SLA bulbare o Paralisi Bulbare Progressiva (PBP):** esordio con disartria, disfagia e atrofia con fascicolazioni della lingua senza interessamento spinale nei primi sei mesi. Frequentemente associata a segni pseudobulbari.
- **Flail arm:** paresi degli arti superiori (esordio prevalentemente prossimale) fino alla diplegia brachiale amiotrofica per interessamento del II motoneurone spinale. Possibili moderati segni piramidali (riflessi vivaci patologici ai quattro arti o segno di Hoffman agli arti superiori, ma non ipertono e clono). Compromissione motoria limitata agli arti superiori per almeno dodici mesi dall'esordio.
- **Flailleg:** paresi degli arti inferiori (esordio distale con piede cadente), spesso inizio monolaterale o asimmetrico ed andamento progressivo. Possibili riflessi vivaci patologici o segno di Babinski agli arti inferiori, ma non ipertono e clono. L'esordio della paresi alla muscolatura prossimale degli arti inferiori, senza associato interessamento distale, è invece classificato come SLA classica. Nella forma "Flailleg" l'interessamento funzionale rimane confinato agli arti inferiori per almeno dodici mesi dall'esordio clinico.
- **SLA a prevalenza piramidale:** predominanza di segni di I motoneurone (severa paraparesi spastica), associata ad uno o più dei seguenti segni: Babinski e/o Hoffmann, iperreflessia osteotendinea, eloquio disartrico e altri segni pseudobulbari. Dall'esordio della malattia presenti anche segni del II motoneurone (ipostenia, atrofie muscolari, denervazione attiva in almeno due muscoli differenti in EMG).
- **SLA ad esordio respiratorio:** interessamento respiratorio dall'esordio (ortopnea o dispnea da sforzo o a riposo). Nei primi sei mesi di malattia i segni spinali e bulbari sono modesti. I segni di interessamento del I motoneurone sono di grado lieve
- **Sclerosi laterale primaria (SLP, esclusivo interessamento del I motoneurone):** severa para/tetraparesi spastica, segni di Babinski e/o di Hoffmann, iperreflessia osteotendinea, eloquio disartrico e altri segni pseudobulbari. I segni clinici ed elettrofisiologici di interessamento del II motoneurone devono essere assenti per almeno cinque anni per poterla differenziarla da una SLA a prevalenza piramidale. La prognosi è migliore rispetto a quella della SLA classica. L'interessamento di un solo emilato configura la "variante emiplegica di Mills".
- **Atrofia muscolare progressiva (esclusivo interessamento del II motoneurone):** coinvolgimento del II motoneurone spinale su base clinica ed elettrofisiologica. Esordio focale o diffuso e progressione nel tempo, anche verso l'insufficienza respiratoria. Raro il coinvolgimento bulbare. Devono essere assenti i segni clinici di interessamento del I motoneurone e deve essere effettuata un'attenta diagnostica differenziale con altre condizioni neurologiche.
- **SLA associata a demenza Fronto-temporale (DFT):** quadro clinico di SLA, preceduto o associato nel tempo a disturbi cognitivi e/o comportamentali tipici della DFT. Possibili differenti

combinazioni di segni delle due condizioni neurologiche. Nel 50% dei malati SLA si riscontrano alterazioni nei test neuropsicologici con gradi diversi di compromissione. Il 5-15% dei malati presenta un quadro clinico compatibile con la diagnosi di DFT.

Allegato 12.3- Patologie che possono simulare la SLA (“Als-mimic”)

Malattie muscolari	Miosite a corpi inclusi. Miopatie distali. Miopatie infiammatorie. Miopatia degli estensori del collo. Miopatia nemalinica dell’adulto. Distrofia oculofaringea.
Malattie della giunzione neuro-muscolare	Miastenia gravis con o senza positività degli Anticorpi anti recettore acetilcolina. Miastenia con positività degli Anticorpi anti MUSK.
Malattie dei nervi periferici e delle radici	Neuropatie motorie: con o senza blocchi di conduzione (in particolare la Neuropatia Motoria Multifocale). Neuropatie motorie prevalentemente assonali. Poliradicoloneuropatie infettive (Malattia di Lyme, Sifilide, HIV, Brucellosi, West Nile). Neuropatie motorie paraneoplastiche (Malattie linfo-proliferative) FOSMN (facial onset sensory and motor neuronopathy). Poliradicoloneuropatia cronica demielinizzante (CIDP) a prevalenza motoria. Poliradicoloneuropatia diabetica. Radicolopatia lombo-sacrale. Radicolopatia indotta dalle radiazioni. Plessopatie (Amiotrofia nevralgica). Multinevriti dei nervi cranici. Sindromi canalari periferiche (es tunnel carpale).
Malattie delle corna anteriori	Atrofia muscolare spinale (SMA) nelle forme ad espressione dell’adulto. Atrofia muscolare bulbo-spinale (Malattia di Kennedy). Amiotrofie focali (Atrofia monomielica; tipo Hirayama; tipo O’Sullivan-McLeod;) Neuronopatie motorie paraneoplastiche. Sindrome post-poliomielitica. Deficit di Esosaminidasi A. Malattie del motoneurone ad espressione in età infantile-adolescenziale (es Paralisi Bulbare Progressiva con sordità neurosensoriale, ecc).
Malattie midollari	Mielopatia spondilogenetica.

	<p>Sclerosi multipla (soprattutto forma primaria progressiva).</p> <p>Malformazioni della cerniera atlanto-occipitale.</p> <p>Siringomielia.</p> <p>Mielopatie metaboliche : Carezza di vitamina B12 e folati.</p> <p>Adrenoleucomieloneuropatia.</p> <p>Paraparesi spastica familiare.</p> <p>Mielopatia da HTLV-1.</p>
Malattie del sistema nervoso centrale	<p>Sclerosi Laterale Primaria</p> <p>Atrofia multisistemica (MSA) e altri Parkinsonismi atipici.</p> <p>Sclerosi multipla.</p> <p>Gliomi del tronco encefalico.</p> <p>Tumori della base cranica e del forame magno.</p> <p>Siringobulbia e siringomielia.</p> <p>Vasculopatia cerebrale cronica con sindrome pseudo bulbare.</p> <p>Complesso Park-Dem-SLA dell'Isola di Guam e altri foci nel Pacifico Occidentale.</p>
Malattie sistemiche	<p>Iperparatiroidismo, ipotiroidismo.</p> <p>Iperparatiroidismo.</p> <p>Malattie reumatologiche (soprattutto S.Sjogren) e vasculiti.</p> <p>Gammopatie monoclonali.</p> <p>Malattie linfo-proliferative.</p> <p>Malattia di NiemannPick di tipo C.</p> <p>Intossicazione da metalli pesanti (piombo, mercurio, cadmio e manganese).</p> <p>Intossicazione da esteri fosforici (pesticidi).</p>
Altre condizioni	<p>Neuromiotonia (sindrome di Isaacs-Mertens; sindrome di Morvan)</p> <p>Sindrome delle fascicolazioni benigne.</p> <p>Sindrome dei crampi e fascicolazioni benigne.</p> <p>Malattie genetiche rare (Adultpolyglucosan body disease. Sindrome della Tripla A).</p> <p>Tumori della lingua e distretto faringo-laringeo.</p>

Allegato 12.4 - Valutazione clinico-strumentale della progressione della malattia

Monitoraggio della funzione motoria volontaria

La valutazione della forza muscolare e il suo monitoraggio nel tempo vengono effettuati utilizzando il dinamometro oppure l'esame clinico, attraverso la scala MRC (Medical Research Council), che assegna un punteggio secondo l'entità del movimento o il grado di resistenza che può essere raggiunto dal malato per ciascun gruppo muscolare esaminato. La scala prevede 5 gradi di forza:

- 0: assenza di contrazione muscolare visibile
- 1: visibili e/o palpabili deboli contrazioni del muscolo, senza spostamento segmentario
- 2: movimento possibile, ma non contro gravità
- 3: movimento possibile contro gravità, ma non contro resistenza
- 4: movimento eseguibile in tutta l'ampiezza, ma non contro il massimo della resistenza;
- 5: movimento completo, possibile anche contro il massimo della resistenza (forza integra).

Monitoraggio della funzione respiratoria e opzioni di trattamento

Il decorso della malattia è caratterizzato da un progressivo peggioramento della funzione respiratoria che pertanto necessita di un monitoraggio costante nel tempo. La valutazione della funzione respiratoria di base, nelle fasi iniziali della malattia, prevede l'esecuzione di alcuni test:

- saturimetria notturna (a domicilio)
- spirometria (Capacità Vitale in clinostatismo e ortostatismo)
- indice apnea/ipopnea valutate con polisonnografia
- massima pressione inspiratoria ed espiratoria (MIP e MEP)
- pressione di sniff al naso (SNIP)
- pressione di fischio alla bocca (Whistle)
- emogasanalisi
- picco di flusso espiratorio durante la tosse

E' indicato effettuare una valutazione della funzionalità respiratoria ogni tre mesi se la Capacità Vitale (CV) è >80% del valore teorico, ogni due mesi se la CV è <80% del teorico.

Tuttavia, la presenza di sintomi respiratori riferiti dal paziente in qualunque momento del percorso clinico richiede l'effettuazione di visita pneumologica e spirometria.

L'insufficienza respiratoria nei pazienti affetti da SLA interviene come diretta conseguenza della progressiva paresi dei muscoli respiratori e può essere aggravata dal deficit di deglutizione, perdita del riflesso della tosse, da episodi di aspirazione endobronchiale di alimenti o saliva, da broncopolmoniti e da stasi delle secrezioni bronchiali.

L'insufficienza respiratoria è caratterizzata clinicamente da:

SINTOMI	SEGNI
dispnea da sforzo o verbale	tachipnea
frequenti risvegli notturni	uso dei muscoli respiratori accessori
eccessiva sonnolenza diurna	diminuzione del movimento del torace
ortopnea	movimento paradossso dell'addome
astenia	tosse inefficace
difficoltà ad eliminare le secrezioni	sudorazione

scarso appetito	tachicardia
cefalea mattutina	perdita di peso
deficit di concentrazione e/o memoria	apatia
depressione	allucinazioni e confusione
difficoltà ad eliminare le secrezioni	secchezza delle fauci

Ventilazione non invasiva (NIV):

La progressiva compromissione respiratoria comporta il ricorso all'utilizzo della ventilazione non invasiva (NIV). La NIV migliora i sintomi dell'insufficienza respiratoria, la qualità della vita del malato e ne prolunga la sopravvivenza. E' necessario che i familiari e/o caregiver siano informati del carico gestionale che la NIV comporta e pertanto abbiano volontà e capacità di collaborare in maniera adeguata, previo addestramento.

La prescrizione e l'adattamento alla NIV deve essere effettuato in regime di ospedalizzazione, preferibilmente in un reparto di Pneumologia.

I criteri proposti per l'inizio della NIV comprendono almeno uno dei seguenti sintomi e segni:

1. Dispnea
2. Ortopnea
3. Sonno disturbato non a causa del dolore
4. Cefalea mattutina
5. Scarsa concentrazione
6. perdita di appetito
7. Eccessiva sonnolenza diurna (ESS>9)
8. SNP <40 cm H₂O
9. CV <80%
10. Desaturazione notturna significativa
11. pCO₂> 6,5 Kpa. = 50 mmHg

La corretta prevenzione e gestione delle complicanze respiratorie deve prevedere l'attivazione di un percorso assistenziale da parte di un team multidisciplinare al fine di garantire nel tempo: test di funzionalità respiratoria, controllo delle secrezioni, manutenzione della NIV, le emergenze cliniche nelle 24 ore.

Assistenza alla tosse:

Per malati che hanno perso il riflesso della tosse sono indicate in prima istanza tecniche manuali che aumentano il flusso espiratorio durante la tosse, quali la tosse assistita manualmente con compressioni della parete toracica e/o addominale sincronizzate con la tosse del paziente o altre tecniche simili. Quando queste non sono più efficaci è necessario ricorrere all'utilizzo di dispositivi meccanici di assistenza alla tosse e all' aspiratore meccanico per la rimozione delle secrezioni.

Ventilazione meccanica invasiva (VMI):

Quando la NIV risulta inefficace o insufficiente a garantire un adeguato supporto ventilatorio è necessario proporre al paziente il supporto ventilatorio meccanico invasivo mediante tracheostomia (VMI).Al momento attuale non esistono Linee Guida sull'indicazione alla VMI mediante tracheostomia. Tale trattamento dovrebbe essere proposto nelle seguenti condizioni:

- la NIV viene rifiutata;
- inefficacia della NIV;

- utilizzo della NIV per più di 18 ore/die e incapacità a mantenere una saturazione di O₂ > 90% o una pCO₂ < a 50 mmHg;
- mancata gestione delle secrezioni;
- in caso di emergenza per una crisi respiratoria.

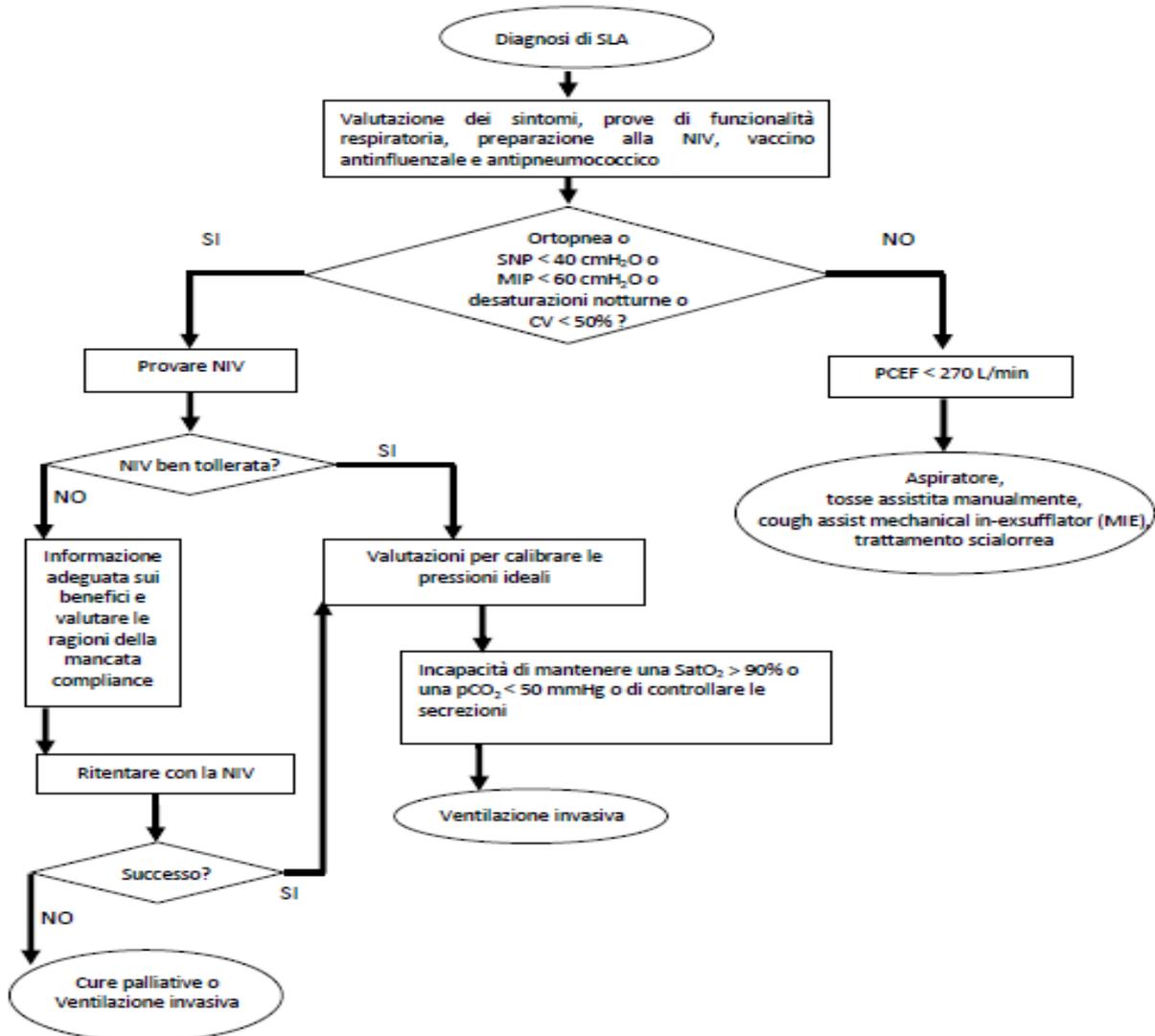
La VMI prolunga la sopravvivenza e può migliorare la qualità di vita dei pazienti ma comporta un gravoso impegno organizzativo, economico e assistenziale, nonché un importante carico di lavoro per i familiari e/o caregiver. La tracheostomia dovrebbe quindi essere effettuata solo dopo adeguata informazione/formazione del malato e dei caregivers.

VANTAGGI DELLA VMI	SVANTAGGI DELLA VMI
prevenire l'aspirazione interfaccia ventilatore-paziente più sicuro capacità di fornire pressioni di ventilazione maggiori	maggiore produzione di secrezioni rischio di compromettere la deglutizione aumentato rischio di aspirazione aumento del rischio di infezioni fistola tracheoesofagea stenosi tracheale o tracheomalacia costi importanti necessità di assistenza 24h/die

Il piano di gestione domiciliare dei pazienti tracheostomizzati e dipendenti dal ventilatore deve prevedere:

- la gestione e la manutenzione degli ausili per la ventilazione,
- la gestione della broncoaspirazione e della cannula tracheale.
- la programmazione del cambio cannula tracheale ogni 30-45 giorni circa.

Figura 1: Flow chart respiratoria dei pazienti con SLA



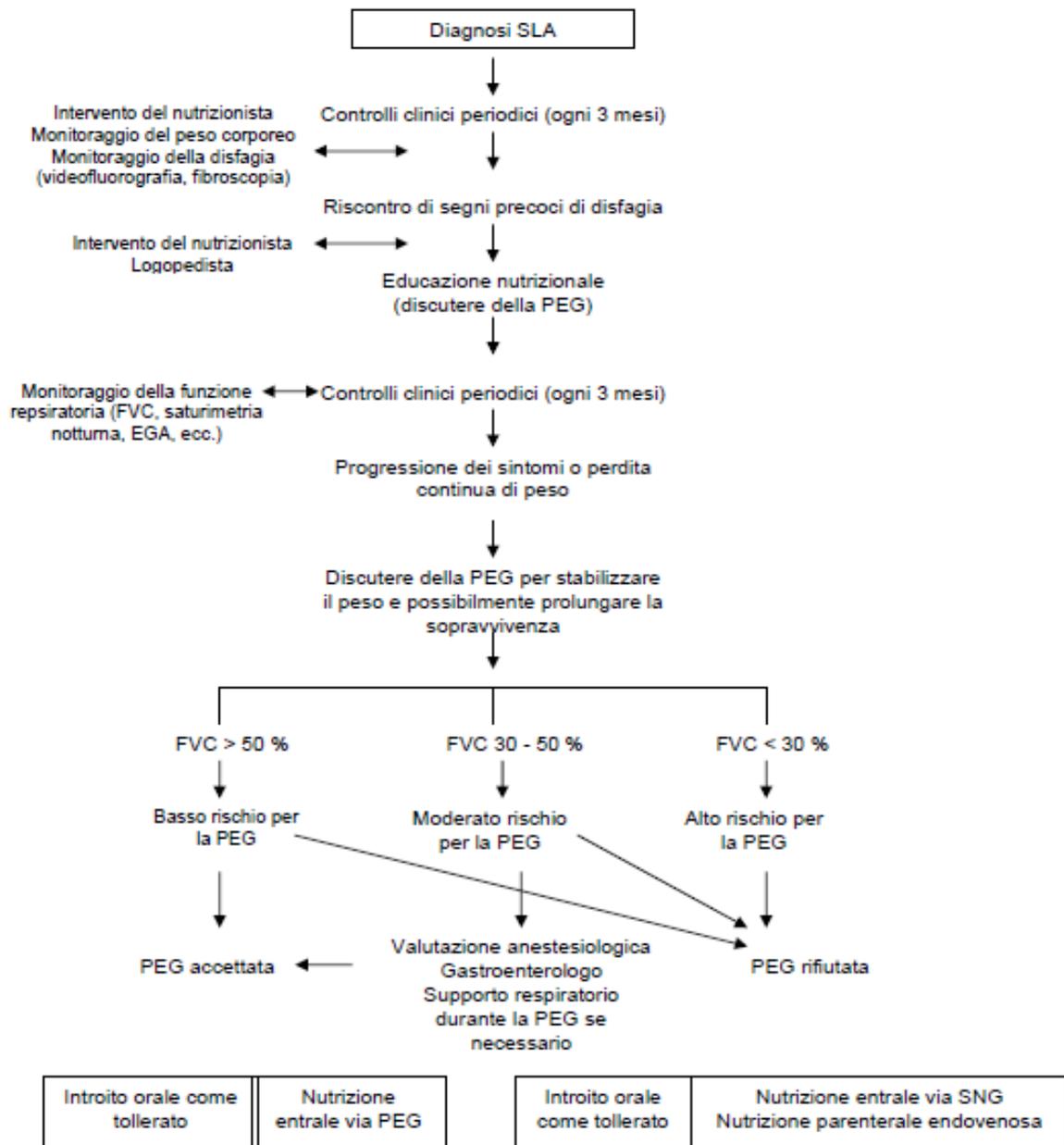
Monitoraggio dello stato nutrizionale, strategie ed interventi di supporto

In tutte le varietà della malattia può manifestarsi una compromissione della muscolatura deputata alla masticazione ed alla deglutizione. Al momento della diagnosi è necessaria una valutazione logopedica, finalizzata a testare la validità della funzione masticatoria e deglutitoria. Il logopedista, dopo anamnesi accurata, volta a conoscere il tipo di alimentazione, i gusti alimentari, la presenza di segni di disfagia, deve valutare le prassie labiolinguuali, la capacità di tossire in maniera efficace ed effettuare test di screening della deglutizione. La valutazione clinica può essere completata da fibrolaringoscopia, effettuata dallo specialista otorino. Inoltre è necessaria una valutazione nutrizionale sulla base delle informazioni cliniche e dei dati obiettivi: patologie in grado di condizionare l'alimentazione, variazioni ponderali recenti o pregresse, tipo di alimentazione, eventuale necessità di aiuto nell'alimentarsi, indice di massa corporea, misurazione della plica tricipitale e circonferenza del braccio. Gli esami ematochimici utili a definire il profilo nutrizionale sono: sideremia, transferrina, ferritina, albumina, prealbumina, proteine totali, vitamina B12, acido folico, elettroliti sierici, elettroforesi delle proteine, glicemia, funzionalità epatica e renale, conta dei linfociti. Gli specialisti nutrizionista e logopedista pianificano di concerto una strategia di

intervento atto al mantenimento di un corretto stato nutrizionale, di una adeguata idratazione e di una deglutizione priva di rischi.

La valutazione logopedica e nutrizionale deve essere ripetuta almeno ogni tre mesi. Se la disfagia è assente o di lieve entità è sufficiente garantire un corretto apporto nutrizionale e proteico con eventuale introduzione di integratori iperproteici. In caso di disfagia di media entità, è importante modificare la consistenza dei cibi, evitare le consistenze multiple e gli alimenti friabili con persistenza di residui e preferire cibi di consistenza omogenea. Possono essere introdotti supplementi nutrizionali già pronti per l'uso, in forma liquida, cremosa o in polvere, che possono integrare la dieta o sostituirla completamente. Per quanto riguarda i liquidi è raccomandato l'utilizzo di addensanti e dell'acqua gelificata. Deve essere inoltre effettuata una scrupolosa e corretta igiene orale. È fondamentale l'addestramento del malato e dei suoi familiari alle tecniche di deglutizione.

Quando la disfagia diventa moderata o severa aumenta il rischio di grave malnutrizione e di polmonite ab ingestis, secondaria ad aspirazione e penetrazione del cibo nelle vie respiratorie. In questa fase diventa necessario valutare insieme al malato l'opportunità di inserire una nutrizione artificiale, preferibilmente per via enterale, attraverso il confezionamento di una gastrostomia percutanea per via endoscopica (PEG). Il malato deve essere informato sulle modalità, i vantaggi e i rischi della procedura, al fine di fornire un valido consenso. Vi sono condizioni che costituiscono controindicazioni al posizionamento della PEG: aspettativa di vita inferiore ai 30 giorni, dialisi peritoneale, condizioni anatomiche particolari che coinvolgono la parete gastrica e addominale (cicatrici chirurgiche, interposizione di visceri), ascite massiva, ipertensione portale con varici esofagee, ulcera gastrica o fistola gastroenterica, paresi della muscolatura gastrica, coagulopatie non suscettibili di correzione. La procedura di confezionamento della PEG è più rischiosa in presenza di insufficienza respiratoria, a causa del rischio collegato alla sedazione per l'intervento, pertanto la procedura è sconsigliata se la capacità vitale è inferiore al 50%. Alternative alla PEG sono: a) digiunostomia, indicata nei malati con specifiche patologie gastriche; b) sondino naso-gastrico, indicato nei malati che rifiutano la PEG o che sono in attesa di posizionarla e quelli in fase avanzata, nei quali la sedazione necessaria per il posizionamento della PEG comporta un elevato rischio respiratorio; c) alimentazione per via parenterale, da attuarsi possibilmente attraverso catetere venoso di lunga durata (PICC, Midline o altro). Segue una flow chart sulla gestione nutrizionale del malato con SLA.



Monitoraggio foniatrico-logopedico e della comunicazione

Nelle fasi iniziali l'alterazione del linguaggio può essere solo soggettiva, ma con il progredire della malattia il disturbo dell'articolazione della parola diventa evidente e sempre più grave, sino alla completa perdita della comunicazione verbale. La disartria può essere: a) di tipo flaccido, per compromissione dei neuroni motori a livello bulbare, con interessamento della lingua (atrofia, compromissione dei movimenti e fascicolazioni), della muscolatura labiale e buccale, del riflesso faringeo (torpido o assente), del velo palatino (rinolalia); b) di tipo spastico, per compromissione del primo motoneurone (fascio cortico-bulbare) con riflessi patologici (masseterino, palmomentoniero), riduzione dei movimenti della lingua in assenza di atrofia e fascicolazioni, eloquio rallentato e distorto, riflesso faringeo aumentato, incontinenza emozionale. Nelle diverse varianti e nella progressione di malattia i due tipi di disartria descritti possono essere associati.

La valutazione del linguaggio, da parte del logopedista o foniatra, mediante esame clinico e test standardizzati, deve essere effettuata al momento della diagnosi ed ogni 3-6 mesi. La

riabilitazione si avvale di specifiche tecniche di rieducazione, con l'obiettivo di mantenere per il maggior tempo possibile la comunicazione verbale. Nella fase in cui il malato non è più in grado di comunicare in maniera efficace devono essere introdotti sistemi di "comunicazione aumentativa alternativa" (CAA). La CAA rappresenta l'insieme di strategie, nozioni, ausili, che possono aumentare le capacità comunicative nel caso siano ridotte, o costituire una alternativa al linguaggio nel caso in cui il malato non sia più in grado di esprimersi verbalmente. I sistemi di CAA sono numerosi e per la scelta del corretto ausilio è necessario tenere conto delle capacità residue linguistiche, motorie (funzionalità degli arti superiori), sensoriali (vista e udito), nonché delle abilità cognitive e del livello culturale del singolo malato. Le tipologie della CAA sono numerose: semplici tavole alfabetiche, lavagne trasparenti e tastiere, ausili più complessi, come i PC con puntatore oculare, dotati di sintetizzatore vocale, che sfruttano la capacità del malato di fissare con lo sguardo i diversi simboli presenti sullo schermo e li trasformano in suono.

Monitoraggio dello stato cognitivo-comportamentale

La somministrazione di test neuropsicologici su ampie coorti ha dimostrato che circa la metà dei malati presenta la compromissione di almeno un dominio cognitivo e che nel 15% di essi può svilupparsi una vera e propria demenza fronto-temporale. Anche i disturbi di tipo comportamentale sono frequenti in tutti gli stadi della malattia e si esprimono con: apatia, disinibizione, comportamento ossessivo-compulsivo, disturbo del pensiero. Tali disturbi si aggravano nel decorso della malattia e comportano un ulteriore carico per i caregivers.

La valutazione neuropsicologica deve essere effettuata nelle fasi iniziali di malattia al fine definire il profilo cognitivo-comportamentale e ripetuta periodicamente. Le batterie di test disponibili studiano: le Funzioni esecutive, la Fluenza verbale, il Linguaggio, la Memoria, l'Attenzione, le Abilità visuo-spaziali.

I Principali test utilizzati nella SLA per la valutazione cognitivo-comportamentale sono:

- Scala Edinburgh Cognitive Behavioural ALS Screen (ECAS, versital, Poletti e al 2013)
- Frontal Assessment Battery (FAB, Dubois 2000)
- Mini Mental State Examination (MMS, Magni e al 1996)
- Mental Deterioration Battery (BDM, Carlesimo e al 1996)
- Test di fluenza verbale fonemica
- Test di fluenza verbale semantica
- Denominazione (Della Sala et al 1996)
- Digit span diretto e inverso (Monaco et al 2012)
- Memoria di prosa (Carlesimo, 2002)
- Stroop (Caffarra e al 2002)
- Frontal Behavioural Inventory (FBI, Kertesz 1997)
- Scale di valutazione psichiatrica: scala HAD (Hospital Anxiety Scale) e Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings e al 1994).

La coesistenza di disturbi cognitivi nel malato con SLA ha implicazioni su:

- a) modalità di comunicazione sia della diagnosi di SLA che della possibile progressione del disturbo cognitivo;
- b) pianificazione delle cure, scelte terapeutiche, consenso informato, secondo le disposizioni della legge del 22 dicembre 2017, n. 219;
- c) possibilità di utilizzo dei comunicatori a controllo oculare;
- d) consenso alle indagini genetiche.

Allegato 12.5- La Scala ALS Functional Rating Scale Revised (ALSFRS-R)

<p>1. LINGUAGGIO Normale processo fonatorio. Alterazione evidenziabile del linguaggio. Intelligibile con ripetizioni. Linguaggio associato a comunicazione non vocale. Perdita di linguaggio utile.</p>	<p>4 3 2 1 0</p>
<p>2. SALIVAZIONE Normale. Lieve ma definito eccesso di saliva nella bocca; può avere una perdita notturna. Saliva moderatamente eccessiva; può avere una perdita minima. Marcato eccesso di saliva con una certa perdita. Marcata perdita; richiede costantemente l'uso di fazzoletti.</p>	<p>4 3 2 1 0</p>
<p>3. DEGLUTIZIONE Normali abitudini alimentari. Iniziali problemi alimentari – occasionalmente va per traverso. Modificazioni della consistenza della dieta. Necessita di alimentazione enterale supplementare. Non in grado di deglutire (alimentazione esclusivamente parenterale o enterale).</p>	<p>4 3 2 1 0</p>
<p>4. SCRIVERE A MANO Normale. Rallentato o approssimato: tutte le parole sono leggibili. Non tutte le parole sono leggibili. In grado di afferrare la penna ma incapace di scrivere. Incapace di afferrare la penna.</p>	<p>4 3 2 1 0</p>
<p>5. TAGLIARE IL CIBO E USARE UTENSILI (pazienti senza gastrostomia) Normale. Talvolta rallentato e goffo, ma non richiede aiuto. Può tagliare la maggior parte dei cibi, anche se in modo rallentato e goffo; è necessario un certo aiuto. Il cibo deve essere tagliato da altri, ma riesce ancora a portarsi il cibo alla bocca da solo. Deve essere nutrito.</p>	<p>4 3 2 1 0</p>
<p>5bis. TAGLIARE IL CIBO E USARE UTENSILI (pazienti con gastrostomia) Normale. Maldestro ma in grado di eseguire tutte le manipolazioni da solo. Necessario un certo aiuto con dispositivi di fissaggio. Fornisce una minima assistenza a chi lo aiuta. Incapace di eseguire qualsiasi aspetto di questi compiti.</p>	<p>4 3 2 1 0</p>
<p>6. VESTIRSI E IGIENE</p>	

Funzione normale.	4
Bada a se stesso in modo indipendente e completo con sforzo e ridotta efficienza.	3
Assistenza intermittente o metodi sostitutivi.	2
Necessita di aiuto per la cura del sé.	1
Dipendenza totale.	0
7. GIRARSI NEL LETTO E AGGIUSTARE LE COPERTE	
Normale.	4
Talvolta rallentato e goffo; ma non è necessario aiuto.	3
Può girarsi da solo o mettere a posto le coperte ma con grande difficoltà.	2
Può iniziare il movimento, ma non girarsi o mettere a posto le coperte da solo.	1
Necessita di aiuto totale.	0
8. CAMMINARE	
Normale.	4
Iniziali difficoltà di deambulazione.	3
Cammina con assistenza (qualsiasi ausilio per la deambulazione comprese ortesi caviglia).	2
Solo movimenti funzionali che non portano alla deambulazione.	1
Nessun movimento utile degli arti inferiori.	0
9. SALIRE LE SCALE	
Normale.	4
Rallentato.	3
Lieve instabilità o fatica.	2
Necessita di assistenza (compreso il mancorrente).	1
Non può farlo.	0
10. DISPNEA	
Nessuna.	4
Dispnea quando cammina.	3
Dispnea nelle attività della vita quotidiana (mangiare, lavarsi vestirsi).	2
Dispnea a riposo, difficoltà a respirare da seduti o sdraiati.	1
Dispnea rilevante, considerare l'uso di supporto respiratorio meccanico.	0
11. ORTOPNEA	
Nessuna.	4
Qualche difficoltà nel dormire la notte, non usa più di due cuscini.	3
Necessità di un cuscino aggiuntivo per dormire (più di due cuscini).	2
Può dormire solo seduto.	1
Non riesce a dormire.	0
12. INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	
Nessuna.	4
Uso intermittente di BiPAP.	3
Uso continuo di BiPAP la notte.	2
Uso continuo di BiPAP la notte e il giorno.	1

Ventilazione meccanica invasiva mediante intubazione o tracheotomia.	0
Punteggio totale:	/48

La scala esplora 4 ambiti funzionali: bulbare, destrezza motoria, forza globale, respirazione e studia 12 funzioni: dalla I alla III quelle bulbari (linguaggio, salivazione, deglutizione), dalla IV alla IX quelle spinali (scrivere, uso di utensili per mangiare, deambulazione, salire le scale, autonomia nel vestirsi e nell'igiene, capacità di girarsi nel letto); dalla X alla XII quelle respiratorie (dispnea, ortopnea, insufficienza respiratoria). Per ciascuna funzione il punteggio va da 4 (funzione integra) a 0 (massima compromissione), pertanto il punteggio massimo di 48 corrisponde a tutte le funzioni conservate e 0 al massimo grado di disabilità. La somma dei punteggi parziali ottenuti nelle singole aree (bulbare, spinale, respiratoria) evidenzia la sede in cui prevale la disabilità.

Allegato 12.6 – Riluzolo

Il trattamento con Riluzolo deve essere iniziato il più precocemente possibile e non vi sono linee guida che stabiliscano la durata e l'eventuale sospensione del trattamento, ad esempio dopo la tracheostomia. Prima di intraprendere il trattamento con Riluzolo devono essere effettuati gli esami ematochimici, in particolare la funzionalità epatica. Nel corso del trattamento devono essere controllati: transaminasi ed emocromo una volta al mese per i primi tre mesi, poi ogni tre mesi per il primo anno, poi periodicamente. Se le transaminasi aumentano di oltre 5 volte, il trattamento va sospeso. Solitamente il farmaco è ben tollerato, gli eventi avversi più frequenti sono: disturbi gastro-intestinali (soprattutto nausea, dolore addominale e diarrea), astenia, capogiro, tachicardia, parestesie alla lingua, polmonite interstiziale, neutropenia. Devono essere prese in considerazione potenziali interazioni con altri farmaci a metabolismo epatico (citocromo CYP1A2). La posologia del Riluzolo a pieno regime è di 100 mg al giorno per os, suddiviso in due somministrazioni. Per ridurre la comparsa di effetti collaterali è consigliabile iniziare con 25 mg (mezza cp) al giorno la prima settimana, incrementando di mezza cp ogni settimana fino a raggiungere la dose di una cp due volte al giorno nell'arco di un mese. L'assorbimento del farmaco è ridotto se viene assunto in concomitanza di pasti ricchi di grassi o associato a fumo di sigaretta. E' disponibile anche la preparazione del riluzolo in sospensione orale che presenta diversi vantaggi: la possibilità di utilizzarlo nel malato disfagico; farmacocinetica migliore (in particolare l'assorbimento non è modificato dai grassi del cibo); migliore biodisponibilità anche con la somministrazione tramite PEG; riduzione di alcuni effetti collaterali dati dalla preparazione in compresse.

Allegato 12.7 - La scialorrea e il suo trattamento

La progressiva difficoltà nella deglutizione provoca accumulo di saliva nella cavità orale (scialorrea) e può causare difficoltà respiratorie che vanno dal passaggio di saliva in trachea fino al rischio di soffocamento. E' pertanto essenziale ridurre la scialorrea e, in caso di eccessiva viscosità della saliva cercare di renderla meno densa. Quale terapia farmacologica è indicato il trattamento con tossina botulinica, iniettata nelle ghiandole salivari. In caso di iperviscosità salivare, devono essere sospese le terapie farmacologiche che possono accentuare tale fenomeno e deve essere garantita una buona idratazione, una corretta igiene orale e l'umidificazione dell'ambiente. Altre misure sono rappresentate dalle strategie deglutitorie e posturali, dall'utilizzo dell'aspiratore meccanico della saliva e dagli interventi chirurgici sulle ghiandole salivari.

Allegato 12.8 - Cure condivise e trattamenti di fine vita

Relativamente alle decisioni sui trattamenti nella fase avanzata di malattia, è necessario raggiungere un equilibrio tra il punto di vista del medico, che valuta l'indicazione, l'efficacia e l'appropriatezza delle terapie, e il punto di vista del malato, che esprime le condizioni soggettive del proprio vissuto, i limiti di sopportazione del dolore, le soglie di tolleranza all'invasività tecnologica sul proprio corpo, il desiderio di un fine vita dignitoso, che comprenda eventualmente anche la sedazione farmacologica. Soltanto la persona malata può valutare se gli interventi che le vengono proposti siano proporzionati alla propria condizione e quindi non lesivi della dignità e del concetto di qualità della vita, che rimangono sempre ed esclusivamente individuali. Il medico deve informare il malato ed ottenere il suo consenso o dissenso alle procedure proposte. In accordo con i principi etici e deontologici, e nel quadro di una Pianificazione Condivisa delle Cure, l'équipe medica è tenuta a rispettare la volontà del malato in merito a quei trattamenti che egli intende accettare e a quelli che invece intende rifiutare, eventualmente già espressa nelle DAT o attraverso il giudizio sostitutivo.

Nei malati con insufficienza respiratoria che rifiutano i trattamenti invasivi, e nei malati ventilati in modo non invasivo che decidono la sospensione di questo trattamento, gli interventi devono essere diretti a trattare la sofferenza fisica, psicologica e spirituale. In questa fase si interviene attraverso farmaci analgesici e sedativi (ansiolitici/ipnotici e morfinici), il cui dosaggio può venire progressivamente incrementato, fino a raggiungere riduzione della vigilanza e la perdita della coscienza. Tale sedazione consente di ridurre o abolire la percezione di sintomi refrattari ed incoercibili, non altrimenti risolvibili e pertanto intollerabili, e di mettere fine, su richiesta del malato, allo stato di sofferenza profonda e priva di speranza, evitando così di prolungare la vita ad oltranza con trattamenti ritenuti aggressivi e sproporzionati. La sedazione farmacologica (palliativa/palliativa profonda continua) e l'analgesia al termine della vita sono eticamente doverose e clinicamente appropriate. Il setting della sedazione può essere il domicilio, l'ospedale, l'hospice.

Nei malati già ventilati in modo invasivo e alimentati artificialmente, il piano terapeutico deve essere costantemente rivalutato. Il malato infatti può ritenere che quei mezzi, in precedenza da lui accettati, non siano più proporzionati e adeguati alla sua condizione, e pertanto può revocare il consenso precedentemente accordato. Secondo il principio della proporzionalità terapeutica, la sospensione della alimentazione e idratazione e della ventilazione invasiva, previa "sedazione palliativa profonda continua nell'imminenza della morte", è lecita quando queste ultime diventano intollerabili e non più utili per lo scopo per le quali erano state attivate.