

**MINISTERO DELLA SALUTE**

*Commissione per lo studio delle problematiche concernenti la diagnosi, la cura e  
l'assistenza dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica*

*D.M. 10 Aprile 2003*

**RAPPORTO DI LAVORO**

## INTRODUZIONE

*Il Ministro della Salute, Prof. Girolamo Sirchia, ha istituito, con Decreto del 10.4.2003, la Commissione per lo Studio delle problematiche concernenti la diagnosi, la cura e l'assistenza dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica, (SLA) con il compito di:*

- *Definire l'attuale stato delle conoscenze sulla Sclerosi Laterale Amiotrofica sotto il profilo epidemiologico, diagnostico e terapeutico, ivi compresi eventuali protocolli terapeutici innovativi;*
- *Delineare un modello organizzativo basato su un approccio multidisciplinare, in grado di corrispondere ai reali bisogni di cura e di assistenza del paziente;*
- *Individuare forme di coinvolgimento attivo del volontariato e, in particolare, delle associazioni dei familiari dei pazienti nel processo assistenziale;*
- *Formulare indirizzi per le attività di ricerca.*

*Al termine dei suoi lavori, la Commissione ha elaborato il presente documento che, oltre ad un'analisi della situazione italiana, identifica interventi mirati alla ottimizzazione delle risorse già disponibili ed a delineare nuovi modelli organizzativi in grado di rispondere ai reali bisogni di cura e di assistenza dei pazienti, nonché alle problematiche socio-assistenziali che essi e le loro famiglie debbono affrontare. Inoltre, si prospetta l'istituzione di una rete multicentrica e multidisciplinare nazionale degli operatori che si occupano di SLA, che sviluppi una massa critica in grado di proporre e coordinare nuovi interventi, anche riguardo le nuove proposte terapeutiche, e di monitorarne l'impatto sul territorio.*

## ***Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)***

La SLA, nota anche come malattia di Charcot o malattia del motoneurone, è una malattia neurodegenerativa progressiva, che colpisce i motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale, il tronco cerebrale e la corteccia cerebrale motoria. Il deficit motorio all'esordio si manifesta nel 40% dei casi agli arti superiori, nel 30% agli arti inferiori, nel 30% nei muscoli del distretto cranico.

La SLA è una malattia a prognosi infausta: in un quarto dei casi il paziente muore entro due anni dall'esordio del primo sintomo, nella metà dei casi entro tre anni; poco meno di un quarto dei pazienti sopravvive otto o più anni. Il decesso si verifica, in genere, per insufficienza respiratoria.

## **Diagnosi**

La diagnosi della SLA è clinica e neurofisiologica. Lo studio elettromiografico (EMG) svolge un ruolo diagnostico fondamentale, poiché non esiste alcun marker biologico che permetta di porre diagnosi di certezza ad eccezione delle mutazioni della superossidodismutasi 1 (SOD1) nel 15-20% dei casi familiari, che a loro volta rappresentano il 5-10% dei casi totali di SLA (Majoor-Krakauer et al. 2003).

Per la mancanza di un marker biologico e il limitato coinvolgimento motorio nelle fasi iniziali, la diagnosi differenziale della malattia, alla luce della gravità della prognosi, assume particolare rilievo.

## Terapia

Non esiste a tutt'oggi una cura che consenta di guarire dalla SLA. Esiste in commercio dal 1996 una molecola (riluzolo) che tende a rallentare la progressione della malattia (Bensimon et al. 1996).

La malattia, pertanto, necessita soprattutto di provvedimenti assistenziali, mirati al mantenimento di una accettabile qualità di vita nonché all'allungamento della sopravvivenza.

Il trattamento della SLA (Howard & Orrell, 2002) prevede attualmente la combinazione di:

- A) Terapie farmacologiche approvate per la malattia: riluzolo.
- B) Terapie farmacologiche sintomatiche per scialorrea, spasticità, insonnia, agitazione, etc
- C) Procedure atte alla correzione dei deficit nutrizionali (PEG, RIG/PRG) e respiratori (ventilazione non invasiva, ventilazione invasiva)
- D) Fisiokinesiterapia
- E) Prescrizione di ausili e ortesi (ad es. collare, cyclette, molle di Codivilla, deambulatore, seggiolino per vasca da bagno, carrozzina e accessori, montascale, aspiratore, lettino ortopedico, comunicatore).

Sono tuttavia in fase di sperimentazione nuovi approcci terapeutici (nuove molecole farmacologiche, cellule staminali, terapia genica, farmaci trasportati da vettori virali).

## CAPITOLO I

### RIFERIMENTI NORMATIVI

Già il **DPR 23 luglio 1998 “Approvazione del Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1998-2000”**, individuava, tra le azioni da compiere nell'ambito dell'Obiettivo V " Portare la sanità in Europa", l'avvio della sorveglianza delle patologie rare con gli obiettivi seguenti:

- Ottenere una diagnosi appropriata e tempestiva;
- Facilitare l'accesso ai programmi terapeutici presso centri specialistici;
- Avviare l'attività di prevenzione;
- Sostenere la ricerca scientifica nello sviluppo di nuove terapie.

Per questa ragione, il PSN individuava alcuni interventi "prioritari":

- L'identificazione di centri nazionali di riferimento per patologie e la costituzione di una rete di presidi ospedalieri, ad essi collegati, per la diagnosi ed il trattamento di patologie rare (singole o gruppi);
- L'avvio di un programma nazionale di ricerca finalizzato al miglioramento delle modalità di prevenzione, diagnosi precoce e assistenza, nonché all'identificazione di nuovi approcci terapeutici;
- Lo sviluppo di interventi diretti al miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da patologie rare;
- La realizzazione di programmi di informazione ai pazienti ed alle loro famiglie;
- La facilitazione nell'acquisizione dei farmaci specifici, allo scopo di agevolarne l'approvvigionamento presso i pazienti e i loro familiari.

Il riordino della disciplina delle esenzioni dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie, prevista dal **decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124**

**stabilisce che siano fissate condizioni di esenzione per tutte le prestazioni in relazione a particolari condizioni di malattia - malattie croniche ed invalidanti e malattie rare** - da individuarsi con 2 distinti regolamenti del Ministro della Sanità (vedi di seguito DM n.329/99 e DM 279/2001).

Con **D.M. 28.5.99, n.329** “**Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi** dell’art.5, comma 1, lettera a) del decreto legislativo 29 aprile 98, n.124”, vengono individuate le condizioni e le malattie croniche e invalidanti che danno diritto all’esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni sanitarie incluse nei livelli essenziali di assistenza.

La **L.8.11.2000, n.328** “**Legge quadro per la realizzazione del sistema integrato di interventi e servizi sociali**” all’art.1 stabilisce: che venga assicurato alle persone e alle famiglie un sistema integrato di interventi e servizi sociali, che vengano promossi interventi per garantire la qualità della vita, pari opportunità, non discriminazione e diritti di cittadinanza, che si prevengano, eliminino o riducano le condizioni di disabilità, di bisogno e di disagio individuale e familiare, derivanti da inadeguatezza di reddito, difficoltà sociali e condizioni di non autonomia, in coerenza con gli articoli 2, 3 e 38 della Costituzione.

Il **DPCM del 14.2.2001** “**Atto di indirizzo e coordinamento in materia di prestazioni socio-sanitarie**”, all’art.1 stabilisce che “L’assistenza socio-sanitaria viene prestata alle persone che presentano bisogni di salute che richiedono prestazioni sanitarie ed azioni di protezione sociale, anche di lungo periodo, sulla base di progetti personalizzati redatti sulla scorta di valutazioni multidimensionali. Le regioni disciplinano le modalità ed i centri di definizione dei progetti assistenziali personalizzati”.

Le previsioni del Piano Sanitario Nazionale e quelle della disciplina delle esenzioni sono state poi integrate nel **D.M. 18 maggio 2001, n. 279** “**Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi** dell’articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124”.

Tale regolamento oltre ad individuare 284 malattie e 47 gruppi di malattie rare che danno diritto all'esenzione, prevede l'istituzione di una rete assistenziale dedicata e istituisce il Registro Nazionale delle Malattie Rare presso l'Istituto Superiore di Sanità, con lo scopo di centralizzarne la sorveglianza.

**L'Accordo Stato-Regioni dell'11 luglio 2002 istituisce un gruppo tecnico interregionale** permanente cui partecipano il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità che assicura il coordinamento ed il monitoraggio delle attività assistenziali per le malattie rare, al fine di ottimizzare il funzionamento delle reti regionali e salvaguardare il principio di equità per l'assistenza a tutti i cittadini.

**Il DPR 23 maggio 2003 "Approvazione del Piano sanitario nazionale 2003-2005"**, nella parte dedicata a "Le malattie rare" riprende interamente i contenuti del PSN precedente e ribadisce le disposizioni contenute nel D.M. n. 279/2001.

## **CAPITOLO II**

### **EPIDEMIOLOGIA DELLA SLA, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AGLI SPORTIVI PROFESSIONISTI**

#### **Epidemiologia e fattori di rischio**

Le caratteristiche epidemiologiche della SLA sono state studiate in modo approfondito già a partire dagli anni ottanta dell'ultimo secolo, in modo particolare nel nostro Paese.

#### **Mortalità.**

Il tasso di mortalità per SLA in Italia (calcolato in base ai dati ISTAT relativi alla causa di morte principale), analizzato per il periodo 1957-1996, presenta un progressivo e costante aumento da 0,6/100.000 a 1,5/100.000 abitanti/anno nel corso di tutto il periodo esaminato (Chiò et al. 2000). Il tasso appare in crescita in modo particolare nelle classi di età più anziane (oltre 65 anni) e nel sesso femminile (con un corrispondente calo del rapporto maschi:femmine da 1,6:1 a 1,3:1). Le cause di questo aumento non sono certe, e in parte si possono ascrivere a un miglioramento della compilazione dei certificati di morte e un affinamento delle diagnosi cliniche di SLA. Non esistono dati pubblicati che dimostrino con certezza una differenza di distribuzione di mortalità per SLA nel territorio nazionale.

#### **Incidenza.**

Disponiamo di numerosi studi sul tasso di incidenza per SLA in Italia, eseguiti in varie aree del Paese. I dati più recenti e attendibili si riferiscono a registri prospettici di malattia attivati in Piemonte e Valle d'Aosta (PARALS,

2001), Puglia (SLAP, in corso di stampa) e parte della Lombardia, che riportano nel complesso dati omogenei, con un tasso complessivo di 2-2,5/100.000 abitanti/anno e una lieve preponderanza maschile (1,2-1,3:1). In entrambe le aree non sono state riscontrate differenze significative fra le varie province. Questi valori si collocano ai livelli più alti fra quelli riportati in letteratura relativamente ai Paesi Occidentali. Non vi sono dati sull'andamento temporale dell'incidenza della SLA valutati con metodiche di registro. Le informazioni relative a studi epidemiologici eseguiti con metodiche descrittive tradizionali (retrospettive) sembrano indicare un aumento dell'incidenza fra gli anni Ottanta e gli anni Novanta. Anche in questo caso, come per il tasso di mortalità, questo dato va accolto con cautela e potrebbe essere dovuto al miglioramento delle diagnosi correlato alla migliore conoscenza della malattia fra i medici e i neurologi in particolare.

### **Prevalenza**

Il tasso stimato di prevalenza per SLA in Italia è di 6-8/100.000 abitanti.

### **Età di esordio**

L'età media di esordio negli studi basati sulla metodica di registro è intorno a 63 anni, senza differenze significative fra i due sessi.

### **Sopravvivenza**

La SLA è una malattia quasi sempre mortale. La durata media di malattia dall'esordio, secondo lo studio prospettico PARALS, è di 2,5 anni. Fattori prognostici favorevoli sono un esordio in età inferiore a 50 anni, sintomi di presentazione a livello spinale, una più tardiva compromissione respiratoria e l'assistenza da parte di centri specializzati per la malattia (Chiò et al. 2002).

### **Ritardo diagnostico**

Vi è concordanza nella letteratura mondiale sull'esistenza di un ritardo diagnostico medio di 12 mesi fra l'esordio clinico e la diagnosi della SLA. Tale ritardo è in parte imputabile alle difficoltà diagnostiche in fase iniziale di malattia, ma anche certamente alla scarsa conoscenza della malattia da parte dei medici di famiglia e di molti specialisti non neurologi che spesso vedono in prima battuta il paziente con sintomi motori dovuti alla SLA. Questo ritardo diagnostico ha rilevanti implicazioni per il paziente e la sua famiglia (mancato inizio delle terapie farmacologiche specifiche e sintomatiche, non attivazione di interventi di sostegno, ritardo nell'ottenere benefici sociali, etc.) e talora è aggravato da rilevanti errori diagnostici, che portano a trattamenti scorretti, anche di tipo chirurgico, sulla colonna vertebrale o sui nervi periferici (Belsh e Schiffman 1996; Chiò 1999)

### **Ereditarietà**

Circa il 5-10% dei pazienti con SLA presenta una familiarità per la malattia, che nella maggior parte dei casi è a trasmissione autosomico-dominante. Il primo gene individuato, che corrisponde al 10-20% delle forme familiari, codifica per la proteina superossido dismutasi 1 (SOD-1 o Cu-Zn SOD), un enzima ubiquitario, citosolico, che interviene nel metabolismo degli ioni superossido. La mutazione di un secondo gene (definito alsina o ALS2) identifica una variante clinica ad esordio giovanile originariamente descritta in Nord Africa. Altri due geni sono stati recentemente identificati in altre forme familiari a dimostrazione di quanto sia attiva la ricerca scientifica che mira a identificare anche geni predisponenti per le forme sporadiche nell'ambito dei polimorfismi (Majoor-Krakauer et al. 2003).

### **Fattori di rischio**

La causa della SLA sporadica rimane sconosciuta anche se si tratta verosimilmente di una sindrome a eziopatogenesi multifattoriale. Sono stati indagati diversi fattori per il potenziale eziopatogenetico. Fra i fattori di rischio

sono annoverati: attività professionali (agricoltura, allevamento, saldatura, concia), esposizione prolungata a sostanze tossiche (metalli, insetticidi organofosforici), traumi agli arti o alla colonna vertebrale, attività sportiva agonistica (Armon 2003). Di recente è stato segnalato un eccesso significativo di casi di SLA fra militari che erano stati impegnati nella prima Guerra del Golfo; tuttavia non sono state identificate chiare correlazioni patogenetiche (Horner et al. 2003).

### **Dati sugli sportivi professionisti**

Benché l'eziologia della SLA rimanga ignota, il trauma meccanico è stato chiamato in causa, almeno come fattore favorente l'esordio clinico della malattia. La letteratura in proposito è ricca di casi aneddotici di malati che hanno riferito di essersi dedicati prima dell'esordio di malattia ad attività sportive che espongono a traumi (acrobati, ginnasti, lavoratori del circo, sollevatori di pesi, ecc).

Dopo che sportivi professionisti di fama mondiale sono stati diagnosticati affetti da SLA, è nata una forte attenzione verso l'attività fisica strenua come fattore di rischio per lo sviluppo della SLA. Sono stati condotti alcuni studi epidemiologici in proposito, con risultati contrastanti. Vi è da considerare che non è facile quantizzare grado, quantità e durata di attività fisica svolta in passato. Uno studio caso-controllo molto recente ha evidenziato che la magrezza e la storia di attività fisica intensa durante o dopo gli anni scolastici sono associate significativamente con la SLA.

I dati italiani in proposito sono scarsi. E' stato condotto uno studio epidemiologico retrospettivo su 24.000 giocatori di calcio, nei quali è stata rilevata la causa di morte e sono stati calcolati i Rapporti Proporzionali Standardizzati di Mortalità (SPMR). La mortalità per malattie del motoneurone (ICD IX 335.2) tra il 1960 ed il 1996 è risultata essere significativamente più elevata dell'atteso (SPMR: 11,6 verso 0,69). I casi osservati sotto i 59 anni erano

oltre il doppio di quelli osservati nella popolazione generale (Beretta et al. 2003).

Sono state poste numerose ipotesi sulla natura di questa associazione. Lo studio retrospettivo osservazionale richiede una conferma con uno studio epidemiologico ad hoc.

## **CAPITOLO III**

### **PROPOSTE D'INTERVENTO PER PROMUOVERE, SOSTENERE E INCENTIVARE LA RICERCA SCIENTIFICA PER LO STUDIO DELLA SLA**

#### **Obiettivi**

Obiettivo principale della ricerca sulla SLA è di identificare i meccanismi responsabili della degenerazione dei motoneuroni onde sviluppare approcci terapeutici efficaci per la cura della malattia.

#### **La ricerca dovrebbe svilupparsi su 4 linee generali d'indagine:**

- 1- Indagine epidemiologica sui fattori di rischio genetici (con definizione eventuale di nuovi geni candidati) e ambientali per la SLA al fine di indirizzare la ricerca verso nuove ipotesi utili a capire l'eziologia della malattia.
- 2- Studio dei meccanismi patogenetici che vedono coinvolti i motoneuroni e cellule associate (cellule gliali e microgliali) in vitro su modelli cellulari e in vivo su modelli animali (Raoul et al, 2002; Tortarolo et al. 2003).
- 3- Individuazione di marcatori biologici in grado di favorire una rapida diagnosi della malattia per un intervento terapeutico più tempestivo attraverso analisi genomica, proteomica e metabolomica (Lockhart et al. 2000; Morrison et al. 2002; Weckwerth et al. 2003).
- 4- Sviluppo di nuove terapie farmacologiche o di nuovi approcci terapeutici (cellule staminali, terapia genica, terapia con vettori virali)

attraverso una sperimentazione preclinica approfondita (Silani et al. 2003; Kaspar et al. 2003).

- 5- Studi controllati su interventi terapeutici, incluse le terapie palliative e i modelli organizzativi dell'assistenza.

### Ricerca di base per lo studio della SLA: finalità

- 1) Studio delle interazioni tra geni potenzialmente implicati e tra tali geni e fattori di rischio ambientali al fine di individuare una potenziale predisposizione genetica allo sviluppo della malattia. Tale studio prevede:

- Indagini epidemiologiche sulla popolazione affetta da SLA con screening genetico di eventuali geni candidati già conosciuti, es. SOD1, neurofilamenti, etc., o nuovi geni candidati.
- Studio di linkage genetico su forme familiari di malattia del motoneurone e identificazione di geni candidati associati all'espressione fenotipica della malattia.
- uso di linee cellulari facilmente trasfettabili nelle quali è possibile valutare l'interazione tra geni potenzialmente tossici.
- uso di modelli in vivo per lo studio di geni candidati: attraverso l'incrocio di animali geneticamente modificati e/o mediante la loro esposizione a fattori di rischio ambientali (es. tossine alimentari, tossine ambientali, eventi traumatici, eccessivo esercizio fisico, etc).

- 2) Studio dei meccanismi di vulnerabilità selettiva dei motoneuroni e della loro interazione con le cellule circostanti attraverso:

- modelli di colture primarie singole e/o in co-cultura
- modelli animali della patologia

3) Studio delle disfunzioni molecolari e proteiche per mezzo di:

- indagini biochimiche su segnali intra- e inter-cellulari
- analisi genomica strutturale
- interazioni proteiche
- analisi metabolomica

#### Ricerca applicata per lo studio della SLA: finalità

1) Ricerca di interazioni e sinergie tra farmaci già in uso e sviluppo di nuovi farmaci potenzialmente neuroprotettivi attraverso:

- rapido screening dei farmaci su linee cellulari in vitro
- verifica dell'efficacia in modelli animali

2) Nuovi approcci terapeutici:

cellule staminali, terapia genica, terapia con vettori virali da valutare rigorosamente in modelli cellulari e animali in fase pre-clinica.

Per la sperimentazione pre-clinica di strategie terapeutiche innovative e non è necessario stabilire criteri procedurali che garantiscano una corretta valutazione dell'efficacia terapeutica (uso di controlli appropriati, fase della malattia all'inizio del trattamento) e la verifica della sicurezza del trattamento (mancanza di tossicità del farmaco, della possibile formazione di neoplasie con il trapianto di cellule staminali o delle possibili infezioni con uso di vettori virali).

#### **Necessità**

In considerazione di quanto sopra esposto si ritiene necessario:

1. L'istituzione di registri regionali della popolazione affetta da SLA, in collaborazione con il registro nazionale delle malattie rare, per lo studio dell'evoluzione e dei fattori prognostici della malattia.
2. L'identificazione di centri di riferimento per la raccolta di materiale clinico (campioni di plasma, liquor, DNA, tessuti biotipici e autotipici), corredato dei dati anamnestici e clinici dei pazienti che possano svolgere ricerca autonomamente o in collaborazione con gruppi di ricerca di base previa definizione di programmi di ricerca. Il progetto avrebbe lo scopo di evitare sovrapposizioni ma di stimolare una collaborazione effettiva tra i diversi gruppi interessati al fine di ottenere risultati rilevanti in modo più rapido garantendone la replicabilità.
3. Un maggiore interscambio di informazioni tra i centri che indagano su casi familiari di SLA nel paese e promozione di collegamenti con i centri internazionali attraverso la creazione di una banca dati, sui casi familiari e sui polimorfismi genetici che sia di facile accesso per tutti i centri nazionali e internazionali che si occupano di malattie del motoneurone.
4. Lo sviluppo di un centro/centri di attività non profit per lo sviluppo, il mantenimento e l'allevamento di nuovi modelli animali transgenici e/o con mutazioni genetiche indotte e/o spontanee, e l'allevamento di quelli già disponibili, utili allo studio delle malattie del motoneurone. A tali centro/i devono poter accedere gruppi di ricerca previa presentazione di progetti di ricerca ed ottenimento delle relative sovvenzioni. Negli Stati Uniti un centro simile è rappresentato da "Jax Research System" della Jackson Laboratory di Bar Harbor, ME, USA (<http://jaxmice.jax.org>).
5. L'identificazione di centri specializzati nell'analisi genomica, proteomica e/o metabolomica in grado di fornire in tempi relativamente brevi ai

gruppi di ricerca clinica e/o di base, informazioni utili per un'indagine più approfondita sulla diagnosi della malattia e sui meccanismi patogenetici.

6. Prevedere finanziamenti a lungo termine (3-5 anni) per progetti multicentrici di eccellenza che siano valutati da revisori nazionali e internazionali.
7. Promozione di ricerche per interventi terapeutici sui malati, incluse quelle sulle terapie palliative, e sui modelli organizzativi dell'assistenza.

### **Organizzazione e training**

Si ritiene, inoltre, opportuno provvedere a quanto segue:

1. Sviluppare una rete multicentrica e multidisciplinare coordinata attraverso internet, tra i differenti gruppi accademici, laboratori di ricerca sia di base che clinica e le strutture prettamente cliniche, che si occupano di SLA. Per questo è necessario lo sviluppo di programmi informatici di facile accesso e interpretazione tali da rendere più attiva la partecipazione dei diversi gruppi.
2. Sviluppare una massa critica scientifica coordinata nel paese e promuovere collegamenti con la ricerca internazionale attraverso il sito internet e l'organizzazione di workshop nazionali e internazionali dedicati.
3. Promuovere il training di giovani ricercatori con possibilità di interscambio tra laboratori a livello nazionale e internazionale attraverso l'istituzione di borse di studio dedicate.

## **CAPITOLO IV**

### **PIANO ASSISTENZIALE**

#### **Introduzione**

Con D.M. 18.5.2001, n.279 è stata prevista, come già detto, l'istituzione di una Rete Nazionale delle Malattie Rare, peraltro ancora non attuata in molte regioni e che, anche laddove attuata, non sempre risulta in grado di fornire i servizi previsti.

In particolare, per quanto concerne la SLA, le Regioni che attualmente hanno provveduto all'istituzione dei centri sono le seguenti: Friuli Venezia Giulia, Veneto, Lombardia, Liguria, Emilia Romagna, Marche, Molise, Basilicata, Calabria, Sicilia e Sardegna.

Nell'ambito di tali strutture, si ritiene utile identificare Presidi SLA di 1° e 2° livello, aventi specifiche competenze e specifico modello organizzativo.

#### **Definizione di un Presidio SLA di riferimento**

I Presidi di riferimento per la diagnosi e il trattamento della SLA dovrebbero essere identificati nelle Unità Operative Neurologiche in grado di fornire corretta diagnosi alla luce delle più moderne conoscenze e di poter offrire al paziente non solo la terapia farmacologica più adeguata, ma anche una équipe polispecialistica dedicata in grado di rispondere alle diverse esigenze del paziente e del parente che presta assistenza diretta (caregiver), garantendo inoltre che abbia una adeguata competenza in cure palliative (Traynor et al. 2003).

Relativamente alla diagnosi, la SLA viene internazionalmente definita in accordo ai criteri di El Escorial (WFN, 1990; Brooks et al. 2000) secondo cui: le evidenze cliniche di interessamento del I e II motoneurone da ricercarsi in quattro

distretti unitamente ai rilievi neurofisiologici di denervazione attiva in più muscoli in diversi segmenti; la negatività degli accertamenti neuroradiologici mediante impiego della risonanza magnetica (RM); la negatività degli esami ematologici e liquorali; l'eventuale conferma bioptica muscolare indicante denervazione permettono di diagnosticare il paziente quale affetto da SLA possibile, probabile con supporto di laboratorio, probabile, definita. La recente introduzione della sottoclasse SLA familiare definita con supporto di laboratorio (Brooks et al 2000), è legata alla definizione di un gruppo di forme familiari di SLA quali mutate per il gene SOD1.

Ne consegue che, per la corretta diagnosi, un Presidio SLA deve poter garantire le seguenti competenze:

- Inquadramento clinico secondo El Escorial ed applicazione di scale di progressione di malattia (ALS-FRS);
- Laboratorio di Neurofisiologia con adeguata apparecchiatura per EMG;
- Servizio di Neuroradiologia con RM;
- Laboratorio per analisi ematiche e liquorali;
- Laboratorio di Neuropatologia per analisi del prelievo bioptico muscolare ed, eventualmente, del nervo periferico;
- Laboratorio di Biologia Molecolare per definizione delle mutazioni della SOD1 e, in futuro, di altri geni sia nelle forme familiari che sporadiche.

### **Presidio di 2° livello**

Un Presidio con tale potenzialità diagnostica viene definito di 2° livello quando eroga anche le seguenti prestazioni:

- Dispone di strutture cliniche con Ambulatorio dedicato, DH, degenza nell'ambito di una struttura polispecialistica dedicata in cui sono rappresentate le diverse figure specialistiche necessarie per la corretta gestione del paziente (neurologo coordinatore, pneumologo, nutrizionista, gastroenterologo, radiologo interventista, otorinolaringoiatra/foniatra, anestesista/rianimatore, neuropsicologo,

psicologo, psichiatra, fisiatra, terapeuta della riabilitazione, logoterapista, personale infermieristico dedicato, coordinatore di trial clinici);

- E' in grado di eseguire una diagnosi differenziale complessa;
- Possiede un database clinico;
- Possiede comprovata esperienza in trial clinici internazionali;
- Appartiene ad una rete europea/internazionale dedicata alla SLA;
- Possiede una banca per DNA, siero, liquor, prelievi bioptici (muscolo, nervo);
- Ha accesso ad un Servizio di Anatomia Patologica;
- Possiede un Laboratorio Sperimentale dedicato alla SLA;
- E' in grado di erogare cure palliative e di curarsi della qualità della vita del paziente;
- Assicura un supporto al caregiver;
- E' in grado di prescrivere con competenza gli ausili;
- E' in grado di svolgere attività formativa per operatori sanitari, famiglie e pazienti;
- Vede almeno 20 nuovi pazienti/anno e segue oltre 50 pazienti affetti da SLA/anno.

### **Presidio di 1° livello**

Il **Presidio di 1° livello** ha le seguenti caratteristiche:

- Dispone di strutture cliniche analogamente al Presidio di 2° livello fornendo un Laboratorio di Neurofisiologia, un Servizio di Neuroradiologia con RM, un Laboratorio Analisi per sangue e liquor;
- E' in stretto rapporto con un Presidio di 2° livello per il completamento dell'iter diagnostico molecolare e bioptico;
- Dispone di un'équipe multidisciplinare meno ampia del Presidio di 2° livello, ma garantisce comunque l'approccio multidisciplinare in grado di gestire le esigenze mediche del paziente;

Ne consegue che sul territorio nazionale dovrebbero essere identificati Presidi di 2° livello sulla base delle prestazioni attualmente erogate, mentre le U.O. di Neurologia dovrebbero adeguarsi ai requisiti richiesti ad un Presidio di 1° livello per formulare diagnosi di SLA.

I Presidi di 2° livello potrebbero pertanto coincidere con i Centri Regionali o Interregionali di riferimento proprio per l'apporto sia teorico che pratico per la diagnosi e la gestione totale del paziente affetto da SLA, in accordo con i dettami internazionali e nazionali di rete.

### **Modello organizzativo di un Presidio SLA**

Il Presidio dedicato SLA, generalmente Presidio di 2° livello secondo definizione del paragrafo precedente, dovrebbe prevedere misure mediche ed assistenziali interdisciplinari con personale dedicato per ottemperare alle diverse esigenze del paziente via via che esse si presentano in una sequenza paradigmatica come in nessun'altra patologia neurologica. Infatti, altamente prevedibile è il decorso della malattia con le diverse esigenze nutrizionali e respiratorie, anche se l'arco temporale di assistenza può variare. Il Presidio dedicato SLA è per definizione un centro interdisciplinare in cui il coordinamento è affidato al neurologo, che rappresenta la figura centrale del trattamento, ampiamente riconosciuta dalla letteratura internazionale. Il paziente tende ad identificare la struttura neurologica che ha formulato diagnosi anche quale riferimento per qualsiasi esigenza medica e non.

Il modello proposto è, quindi, quello di una interdisciplinarietà dedicata con afferenza di diversi specialisti. In particolare dovrebbero far parte del Presidio dedicato SLA:

- Neurologo
- Pneumologo
- Nutrizionista
- Gastroenterologo/Chirurgo

- Radiologo interventista
- Otorinolaringoiatra/Foniatra
- Anestesista/Rianimatore
- Neuropsicologo
- Psicologo
- Psichiatra
- Fisiatra
- Logoterapista
- Terapista della riabilitazione
- Personale infermieristico dedicato
- Coordinatore di trial clinici

I destinatari del Presidio interdisciplinare sono in primo luogo i pazienti SLA ed i familiari che vi trovano un riferimento per assistenza e cure, in secondo luogo il Servizio Sanitario che meglio si trova ad evadere le richieste specifiche dei pazienti e familiari nonché le Associazioni dei pazienti, che possono trovare nel modello interdisciplinare dedicato un riferimento per tutte le esigenze.

La costituzione di un modello interdisciplinare dedicato ai pazienti SLA viene a configurare una nuova modalità assistenziale caratterizzata da tempestività di diagnosi ed intervento terapeutico/curativo, con notevole snellimento delle diverse fasi assistenziali (PEG, NIV, etc.) e minor carico per medici di base e altri specialisti neurologi. Notevole appare inoltre la ricaduta con rilocalizzazione di risorse per quelle U.O. di Neurologia che molto saltuariamente si trovano a seguire pazienti SLA e per le U.O. di Terapia Intensiva che si trovano a gestire un paziente adeguatamente controllato dal punto di vista ventilatorio e nutrizionale. Trattasi questa della miglior condizione per una procedura di intervento d'elezione per ventilazione invasiva (tracheotomia) in accordo con la volontà del paziente stesso.

Il modello interdisciplinare implica, inoltre, una stretta collaborazione con il caregiver che si trova quindi a condividere le informazioni e a meglio indirizzare il processo assistenziale anche a livello domiciliare.

Appare auspicabile, quindi, l'integrazione tra i diversi Presidi per la gestione omogenea dei pazienti SLA con una proiezione sul territorio.

Il modello interdisciplinare dedicato alla SLA rappresenta un'applicazione pragmatica, efficace ed economica per l'assistenza del paziente SLA. Tale modello può costituire, inoltre, un esempio di organizzazione assistenziale per altre patologie neurodegenerative.

## **Assistenza domiciliare, aspetti socioeconomici e ruolo del volontariato e delle associazioni**

### **1) Assistenza domiciliare**

Il riconoscimento della necessità di interventi di assistenza domiciliare nasce dalla constatazione che con la progressione della malattia si realizza una frattura assistenziale fra l'équipe medica centrata sull'ospedale e il paziente. Questi, non essendo più in grado di recarsi presso la struttura ospedaliera per l'aggravarsi della compromissione motoria, viene, nella migliore delle ipotesi, seguito telefonicamente, talora, ma non sempre, con la collaborazione del medico di famiglia. Tutti gli sforzi volti alla creazione e al mantenimento di un gruppo assistenziale multidisciplinare risultano di conseguenza vanificati.

Si possono ipotizzare tre modelli di assistenza domiciliare:

- a) un modello basato sull'ospedalizzazione a domicilio (home hospital), che prevede la creazione di un'équipe costituita da medici e infermieri appartenenti all'ospedale, che riproduce a domicilio l'intervento

ospedaliero, mantenendo un rapporto di continuità assistenziale con il paziente;

- b) l'assistenza domiciliare specialistica integrata;
- c) un modello basato su visite domiciliari da parte dei membri dell'équipe multidisciplinare, che operano in stretta collaborazione con il medico di famiglia e tutte le altre strutture assistenziali esistenti sul territorio.

Il modello dell'ospedalizzazione a domicilio è difficile da attuare e probabilmente ha costi elevati, poiché necessariamente prevede la creazione di un'équipe medico-infermieristica altamente specializzata specificamente costituita per tale servizio. Inoltre, il paziente con SLA non necessita in realtà di assistenza medica continua ma solo continuativa.

Il modello dell'assistenza domiciliare specialistica integrata, pur genericamente valido, non prevede il mantenimento della continuità assistenziale con l'équipe interdisciplinare basata sull'ospedale e pone problemi di competenza specifica per le problematiche uniche poste dalla SLA.

Il modello delle visite domiciliari programmate presenta alcuni elementi di vantaggio, non solo per i minori costi, ma anche perché permette di utilizzare nel modo migliore le strutture assistenziali esistenti sul territorio, in particolare il medico di famiglia e i servizi di assistenza domiciliare integrata (ADI).

Il progetto di lavoro del gruppo interdisciplinare è di:

- a) determinare i bisogni assistenziali del paziente;
- b) educare gli operatori che agiscono a livello territoriale sulla malattia e sugli interventi necessari;
- c) identificare l'offerta assistenziale potenzialmente presente nel territorio e cercare di attivare le risorse disponibili;
- d) organizzare cicli di visite domiciliari specialistiche delle varie figure sanitarie coinvolte, adattate ai bisogni del paziente, in stretto coordinamento con il medico di base e le altre figure operanti sul territorio.

Nel complesso questo modello ha il vantaggio di cercare di utilizzare quanto viene offerto a livello territoriale, non sovrapponendosi ad esso, ma integrandone le carenze, sia in termini di informazione ed educazione, sia dal punto di vista dei servizi (ad es., fisioterapia domiciliare, servizi di dietologia e logopedia di pertinenza dell'ASL di residenza del paziente, servizi di rianimazione o pneumologia, etc.), con una conseguente sostanziale riduzione di costi. Un altro vantaggio è la limitazione della necessità di ricoveri ospedalieri.

**Hospice.** Spesso è impossibile per la famiglia gestire il paziente con SLA in fase terminale. D'altra parte, la rete ospedaliera non costituisce, anche per motivi di costi, un luogo adatto per l'accoglienza a lungo termine di questi pazienti. La recente istituzione di strutture per malati terminali (Hospice) non ha risolto il problema per la SLA, perché la maggior parte di questi è dedicata a pazienti oncologici. Dovrebbe pertanto essere prevista l'istituzione di Hospice specializzati nelle cure palliative di pazienti terminali con malattie neurologiche e in particolare SLA (Carter et al. 1999). In alternativa si dovrebbero adeguare gli Hospice esistenti in modo da poter garantire l'assistenza palliativa e di supporto anche ai pazienti affetti da SLA e da altre malattie neurologiche. Ciò anche attraverso una specifica preparazione del personale alle particolari esigenze di questo tipo di pazienti.

**Case manager.** L'attivazione delle risorse socio-assistenziali disponibili sul territorio è spesso ardua. Il paziente e la sua famiglia si trovano impreparati di fronte a una malattia che evolve rapidamente causando gravi disabilità e necessità assistenziali incalzanti. La guida che può essere fornita dai medici e dal personale ospedaliero è spesso modesta, anche a causa dell'estrema diversificazione territoriale dei servizi e della modalità di accesso a questi. Riteniamo necessaria la presenza di una figura professionale (Case Manager) che, basandosi sulla conoscenza diretta della problematiche specifiche del paziente e della famiglia, sia in grado di aiutare ad attivare le risorse sociali, sanitarie e assistenziali

esistenti sul territorio e rappresenti l'interfaccia ideale fra i pazienti e l'équipe interdisciplinare.

## **2) Aspetti socio-assistenziali**

Le problematiche socio-assistenziali che i pazienti con SLA e le loro famiglie devono affrontare sono assai complesse. Essi includono: l'esenzione dalla spesa sanitaria, il riconoscimento di invalidità civile, il riconoscimento di assegno di accompagnamento, il riconoscimento dell'inabilità lavorativa per i pazienti ancora attivi, il riconoscimento della gratuità di alcuni farmaci abitualmente utilizzati nel trattamento, l'abbattimento delle barriere architettoniche del domicilio, etc.

a) **Esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria** (ticket). Questo aspetto è stato in parte risolto dal D.M. 18.5.2001, n.279, meglio citato nel Cap. I. In realtà restano da definire aspetti tecnici, almeno in alcune regioni, ad esempio quali sono i presidi di rete cui viene demandato il compito di certificare il diritto di esenzione. Purtroppo la soluzione scelta da alcune regioni, cioè quella di definire alcuni centri neurologici di riferimento, finisce per penalizzare i pazienti SLA, che talora, dopo aver ricevuto la diagnosi nella divisione neurologica più vicina al loro domicilio, sono costretti a spostarsi in centri lontani per una conferma, che spesso si riduce a una rapida visita "burocratica." Nel complesso si può affermare che la diagnosi di SLA può essere adeguatamente fatta presso la maggior parte delle divisioni di neurologia di questo Paese e che quindi per quanto riguarda il documento di esenzione sia corretto decentrare l'erogazione. Analoghe considerazioni si possono fare per la fornitura di farmaci esclusivamente ospedalieri, come il Rilutek.

b) **Riconoscimento dell'invalidità civile e benefici correlati.** E' necessario ovviare alla sfasatura che spesso si crea fra i tempi burocratici dell'accertamento dell'invalidità da parte delle commissioni preposte e i tempi di evoluzione

peggiorativa della malattia. Accade spesso, infatti, che dopo un primo riconoscimento di invalidità con assegnazione di un certo valore percentuale, si verifichi un repentino peggioramento a cui corrisponde un più elevato grado di invalidità, che, tuttavia, non può essere certificato tempestivamente (privando il soggetto della possibilità di usufruire dei benefici correlati) per via dei tempi dell'iter burocratico: domanda di aggravamento - nuova visita da parte della commissione ASL - passaggio alla commissione periferica di verifica.

A fronte di ciò si sollecitano i dicasteri della Salute e dell'Economia e Finanze a trovare soluzioni che consentano a queste persone, già provate dalle gravi conseguenze della malattia, di accedere ai benefici previsti dalle norme, nei tempi più tempestivi possibili, in risposta ai propri bisogni. Considerando le caratteristiche della patologia ad andamento progressivo ed irreversibile, sembrerebbe opportuno dare istruzioni alle commissioni preposte di limitare al massimo a due i momenti accertativi collegiali: uno per la diagnosi "probabile" e l'altro per la diagnosi "definita", diagnosi effettuate da parte di centri di riferimento.

**c) Assegno di accompagnamento.** Anche il riconoscimento del diritto all'erogazione dell'assegno di accompagnamento presenta notevoli ritardi (e spesso l'erogazione inizia dopo il decesso del paziente). In considerazione della gravità e della rapidità dell'evoluzione clinica della SLA si potrebbe pensare a un percorso facilitato per le pratiche burocratiche e ad un'accelerazione dei tempi di esecuzione della visita collegiale.

**d) Pensione di inabilità.** Il primo problema relativo alla pensione di inabilità è l'informazione dei pazienti, data la scarsa conoscenza dell'istituto che rappresenta un indubbio vantaggio per persone relativamente giovani e colte dalla malattia nel pieno della loro vita lavorativa. Per il resto, le problematiche burocratiche e le possibili soluzioni non si differenziano da quanto già indicato al punto 2b.

e) **Il superamento delle barriere architettoniche nel domicilio** garantisce una migliore qualità di vita. L'équipe multidisciplinare deve disporre di una figura specializzata nel progettare interventi di questo tipo, con le necessarie competenze legislative nazionali, regionali e comunali, relative alle sovvenzioni pubbliche.

f) **Leggi a favore delle famiglie che devono assistere pazienti con SLA.** Negli ultimi anni sono state emanate diverse leggi nazionali (104/92, 328/00, 162/98, 53/00 in particolare), che hanno voluto fornire un aiuto alle famiglie per l'assistenza di malati con malattie croniche e disabilitanti. E' fondamentale che gli interessati siano informati dell'esistenza di tali leggi e che sia in ogni modo favorita la possibilità di utilizzarne i benefici.

### **3) Ruolo del volontariato e delle associazioni laiche**

Il volontariato e le associazioni laiche hanno un ruolo fondamentale per i pazienti e le famiglie con SLA, che si deve esplicare con una stretta collaborazione con i medici e le altre figure professionali coinvolte nell'assistenza dei pazienti. Spesso il volontariato e le associazioni si trovano a dover supplire a carenze del sistema sanitario e hanno una funzione di pungolo per il continuo miglioramento dell'assistenza dei pazienti da parte delle équipe specializzate.

Compiti fondamentali delle associazioni di volontariato sono:

- a) favorire i **contatti** fra i malati di SLA, i loro familiari, i soci, i medici e i volontari impegnati nell'assistenza;
- b) svolgere opera di **informazione** sulla malattia, la ricerca, i possibili interventi terapeutici e ogni aspetto dell'assistenza e dei diritti dei pazienti e delle loro famiglie;

- d) promuovere ogni attività utile per **migliorare le condizioni** dei malati di SLA sotto i profili sanitario, sociale, culturale ed economico;
- e) raccogliere **fondi** da utilizzare per l'assistenza e la ricerca
- f) svolgere opera di **sensibilizzazione** dell'opinione pubblica.

## CAPITOLO V

### COSTI SOCIALI ED ECONOMICI DELLA SLA

**Per la compilazione di questo capitolo è stato riportato integralmente il documento elaborato dall'Istituto "C.Besta" di Milano sullo studio QuaC-SLA, promosso dal Ministero della Salute, dal titolo: "Qualità assistenziale e valutazione dei costi di modelli alternativi di gestione della Sclerosi Laterale Amiotrofica".**

#### **Obiettivo principale**

Una valutazione prospettica della qualità e dei costi della assistenza ai pazienti con sclerosi laterale amiotrofica (SLA) basata sullo studio QuaC.

#### **Questioni:**

- Le unità di cura multidisciplinari forniscono benefici e miglioramento di esiti clinici rilevanti superiori rispetto alle unità di cura tradizionali ?
- Come si confrontano unità multidisciplinari e unità tradizionali in termini di uso delle risorse?
- Quante risorse assorbe mediamente un paziente con sclerosi laterale amiotrofica?
- Come si distribuiscono queste risorse nei differenti stati della malattia?
- Come differisce l'assistenza tradizionale da quella dedicata in termini di consumi di risorse?
- L'assistenza dedicata è più o meno cost-effective rispetto a quella tradizionale?

## **La malattia**

- La SLA è una malattia degenerativa progressiva che causa una perdita rapida e progressiva di molte funzioni
- Le misure di esito oltre ad essere valide, riproducibili e responsive ai trattamenti, devono includere lo spettro completo dei domini interessati
- Vi è un uso consistente di risorse anche al di fuori dell'ospedale.

## **Assistenza multidisciplinare verso assistenza tradizionale**

La definizione adottata in questo studio è derivata in parte da una analisi post-hoc delle caratteristiche dei centri partecipanti, raccolte mediante un questionario costruito ad hoc per verificare il loro processo specifico di assistenza ai pazienti con SLA.

- **Multidisciplinare:** l'assistenza è programmata e fornita da un gruppo multidisciplinare il cui lavoro è coordinato attraverso periodiche riunioni. Il gruppo ospedaliero può avere, o non avere, una collaborazione continuativa con i servizi territoriali e i medici curanti.
- **Tradizionale:** l'assistenza è fornita in ospedale senza un regolare input multidisciplinare.

## **Il campione in studio**

- 130 pazienti inclusi consecutivamente negli 11 centri partecipanti
- Follow up di un anno (controlli ogni 4 mesi)
- Periodo: metà 2001-metà 2002
- Femmine 57, Maschi 73
- Età  $60 \pm 11$
- Età all'esordio  $58 \pm 11$
- Durata di malattia  $2.5 \pm 2$
- Tempo dalla diagnosi  $1.4 \pm 1.5$

- Diagnosi (classificazione di El Escorial):
  - definitiva 83 (64.0%)
  - probabile 18 (14.0%)
  - probabile con supporto di laboratorio 29 (22.0%)
- Tipo di esordio:
  - spinale 86 (66.0%)
  - bulbare 38 (29.0%)
  - spinale e bulbare 6 (5.0%)

### **Misure di esito**

Sono state raccolte all'inclusione, a 4, 8 e 12 mesi dopo l'inclusione.

- ALSFRS (scala funzionale)
- Qualità della vita (QOL)  
(multidimensionale: fisica, psicologica, sociale; autosomministrata dal paziente)
  - SF-36 (QOL associata allo stato di salute)
  - SEIQOL-DW (QOL individuale)
  - EuroQOL

### **Costi**

- Rilevazione prospettica (2001-2002) su 130 pazienti osservati in 5 stati diversi della malattia per 12 mesi
- Costi diretti sostenuti all'interno e all'esterno delle strutture sanitarie (farmaci, trattamenti, esami, visite, riabilitazione), assistenza a domicilio.
- Prezzi riferiti a 2001-2002
- Prospettiva del SSN, del paziente e complessiva (vedi categorie di costi 1 e 2)

**Misure di esito all'inclusione**

ALSFRS	24.5 ± 9.7 (0-40)
SF-36 PCS	30.5 ± 10.3 (0-100)
SF-36 MCS	43.3 ± 12.3 (0-100)
SEIQoL	57.6 ± 21.7 (0-100)

**Stadi di malattia osservati in un anno dalle unità di assistenza**

Stadio	unità multidisciplinari	unità tradizionali	totale
0	52 35%	94 65%	146
1	65 49%	68 51%	133
2	56 74%	20 26%	76
3	19 61%	12 39%	31
4	45 78%	13 22%	58
5	24 47%	27 53%	51
morte persi	15 60%	10 40%	25
totale	276 53%	244 47%	520

Le unità tradizionali assistono una proporzione maggiore di pazienti negli stadi iniziali di malattia (0 e 1) rispetto alle unità multidisciplinari, che invece assistono una maggior proporzione di pazienti negli stadi avanzati della malattia (2, 3 e 4).

## Costi totali in Euro per paziente (anno)

	<b>N. Paz</b>	<b>Media</b>	<b>(Min-Max)</b>	<b>D. standard</b>
<b>farmaci</b>	130	3211, 81	(0-7418,76)	2178,17
<b>ricoveri</b>	130	2512, 85	(0-40896,16)	5870,44
<b>esami</b>	130	112, 34	(0-1025,92)	160,99
<b>trattamenti</b>	130	409, 95	(0-2572,40)	603,28

Nella attuale fase dell'analisi il consumo di risorse sembra rappresentato in larga parte dall'utilizzo di farmaci e dai ricoveri.

### Farmaci. Costi per stato (SSN, 1 ciclo)

STATO	OSSERVAZIONI	Media (€)	IC 95%	Minimum	Maximum
0	146	684,6	(550,9-818,3)	0	3054,6
1	133	881,2	(738,9-1023,5)	0	3174,7
2	76	998,9	(813,1-1184,8)	0	2427,7
3	31	1057	(779,8-1334,2)	0	2414,8
4	58	994,6	(766,4-1222,8)	0	2900,8
5	51				

Il consumo di farmaci sembra crescere negli stati iniziali della malattia per poi stabilizzarsi.

### Ricoveri. Costi per stato (SSN, 1 ciclo)

STATO	OSSERVAZIONI	Media (€)	IC 95%	Minimum	Maximum
0	146	175,7	(-109,2-460,6)	0	20685,4
1	133	651,1	(292,1-1010,0)	0	10162,84
2	76	1067,4	(377,9-1756,8)	0	19657,4
3	31	1478,6	(183,1-2774)	0	15572,7
4	58	1508,1	(-113,6-3129,9)	0	40896,2
5	51				

Il costo per ricoveri cresce negli stati progressivi per stabilizzarsi nel terzo e quarto.

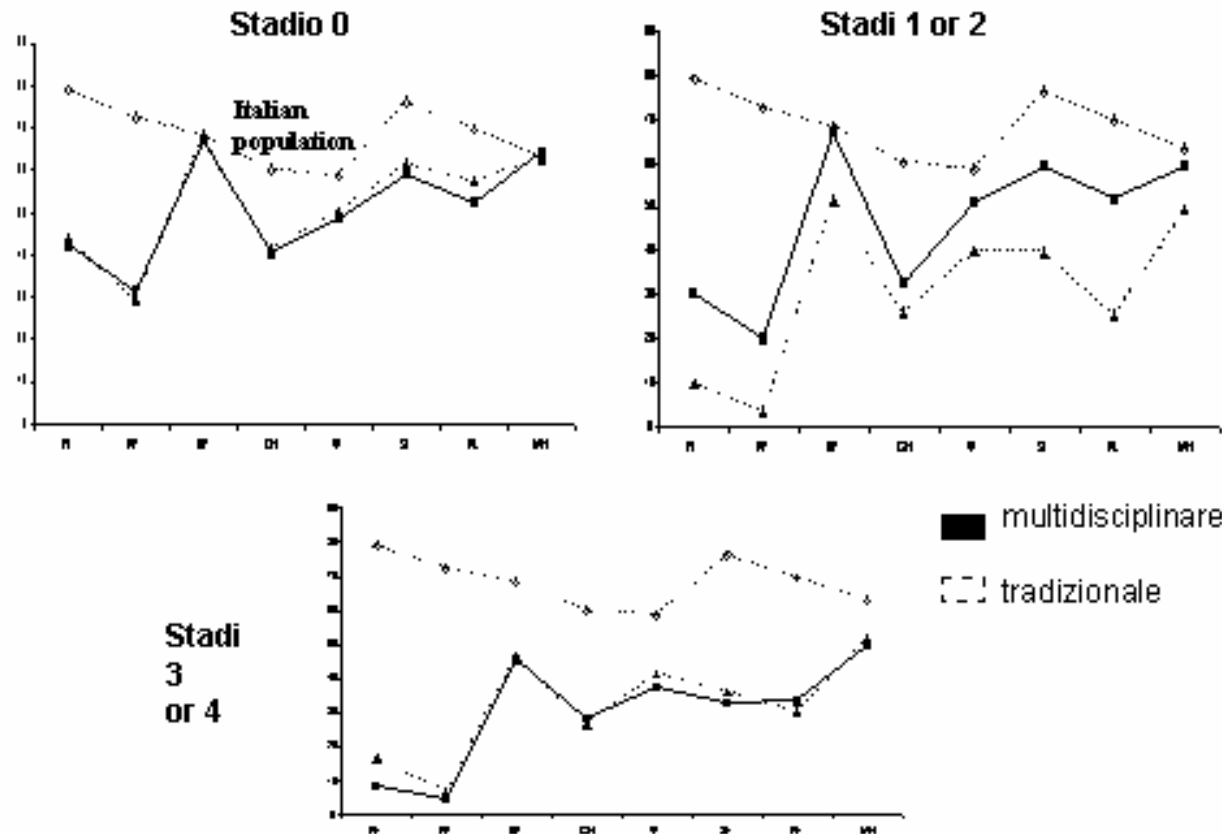
**Ricoveri. Assistenza dedicata verso assistenza tradizionale**

		<b>Ricoveri</b>	<b>% sul SSN</b>
<b>Dedicato</b>	Media	2055,25	100
	N. pazienti	69	
	D.S.	5232,58	
<b>Tradizionale</b>	Media	3030,48	100
	N. pazienti	61	
	D.S.	6523,02	
<b>Totale</b>	Media	2512,86	
	N. pazienti	130	
	D.S.	5870,44	

**Farmaci. Assistenza dedicata verso assistenza tradizionale**

		<b>Costi effettivi</b>	<b>% sul totale</b>	<b>Costi farmaci per anno a carico pz</b>	
<b>Dedicato</b>	Media	2839,66	90	318,08	10%
	N. pazienti	69		69	
	D.S.	2098,93		343,04	
<b>Tradizionale</b>	Media	3051,45	93	226,36	7%
	N. pazienti	61		61	
	D.S.	2064,03		307,95	
<b>Totale</b>	Media	2939,04		274,88	
	N. pazienti	130		130	
	D.S.	2077,27		329,08	

Qualità della vita: score medi dei domini SF36 in relazione allo stadio di malattia e ad assistenza multidisciplinare verso assistenza tradizionale



La figura mostra i profili medi di SF36 in accordo al modello di assistenza (multidisciplinare o tradizionale) e allo stadio di malattia. I pazienti in stadio 1 o 2 assistiti da unità multidisciplinari hanno punteggi significativamente più alti in tutti i domini della scala rispetto ai pazienti che ricevono assistenza da unità tradizionali. Questa differenza tra i due modelli non è presente tra i pazienti nello stadio 0 o negli stadi 3 o 4.

## **Conclusioni preliminari**

La sclerosi laterale amiotrofica è una malattia degenerativa rara. In termini di benefici ai pazienti, la qualità di vita rappresenta una dimensione cruciale. In termini di costi vi è un uso considerevole di risorse al di fuori dell'ospedale. Non vi sono studi in Italia sulla qualità e i costi per i pazienti con SLA.

## **Risultati preliminari**

- La perdita di funzioni progredisce in modo molto variabile tra i pazienti;
- la SLA ha un impatto globale sullo stato di salute in quanto, in tutti i domini della QOL, i pazienti con SLA hanno punteggi significativamente inferiori a quelli della popolazione generale di età simile;
- la QOL dei pazienti diminuisce in modo significativo con l'aumentare della gravità (stadio) della malattia;
- La QOL dei pazienti diminuisce sistematicamente con l'aumentare della durata di malattia;
  
- i costi aumentano in modo significativo con il crescere dello stadio di malattia;
  
- le unità di cura multidisciplinari hanno una proporzione maggiore di pazienti in stadio avanzato della malattia rispetto alle unità tradizionali; tuttavia, la differenza dei costi tra i due modelli di assistenza non è diversa. Questa affermazione vale per le tipologie di costi analizzate finora (vedi categorie di costi 1 e 2);
  
- le unità di cura multidisciplinari hanno risultati migliori per gli esiti (QOL) nei pazienti in stadi intermedi di malattia (1 o 2) rispetto alle unità tradizionali;

- non vi è differenza dei risultati (QOL) nei pazienti in stadio iniziale (0) o avanzato (3 o 4) di malattia tra unità multidisciplinari e unità tradizionali;
- le unità di cura multidisciplinari spendono di più negli stadi iniziali della malattia e meno negli stadi più avanzati rispetto alle unità tradizionali.

I risultati suggeriscono che:

- le unità multidisciplinari si focalizzano maggiormente su una assistenza di prevenzione secondaria;
- le unità tradizionali usano l'ospedalizzazione in modo più intensivo perchè non dispongono di alternative migliori;
- sia le unità multidisciplinari che quelle tradizionali non hanno rapporti di coordinamento o di collaborazione programmati e continuativi con i servizi del territorio e con i medici curanti;
- Questa ultima osservazione porta ad ipotizzare che le unità ospedaliere perdano i malati negli stadi avanzati della malattia e che l'assistenza a questo tipo di malati gravi completamente sui servizi del territorio e sulle famiglie;

L'analisi dei risultati dello studio QuaC è tuttora in corso, in particolare per quanto riguarda i costi di assistenza domiciliare e i confronti dei risultati tra i due modelli di assistenza presi in considerazione.

# Categorie di costi (1)

Tipo di assistenza	Categorie di costo		Regimi tariffari e fonti di costo	Dettaglio
Costi sostenuti all'interno delle strutture del SSN	<b>Ricoveri</b>		Assistenza in regime di ricovero ordinario (DRGs) e di riabilitazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcolati i costi unitari</li> <li>- Stimati i costi per paziente</li> </ul>
	<b>Esami</b>		Assistenza in day hospital (DHs)	
	<b>Trattamenti</b>		Specialistica ambulatoriale (tariffario nazionale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcolati i costi unitari;</li> <li>- Stimati i costi per paziente;</li> <li>- Suddivisi i costi a carico del SSN e a carico del paziente</li> </ul>
	<b>Visite specialistiche</b>			
Costi sostenuti all'esterno delle strutture del SSN	<b>Farmaci e parafarmaci</b>		Farmaci	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcolati i costi unitari;</li> <li>- Stimati i costi per paziente;</li> <li>- Suddivisi i costi a carico del SSN e a carico del paziente</li> </ul>
			Parafarmaci	
			Analizzati: Riluzolo, Gabapentin, Creatin, Vitamina E	
			Farmaci sintomatici	
			Parafarmaci sintomatici	
			Analizzati: Antisalivazione, Antispastico, Antidolore	
			Altri sintomatici	Verranno inclusi in una fase successiva dell'analisi

# Categorie di costi (2)

Tipo di assistenza	Categorie di costo	Regimi tariffari e fonti di costo	Dettaglio
Costi sostenuti all'esterno delle strutture del SSN	<b>Ausili ed ortesi</b>	Tariffario nazionale ausili ed ortesi	°individuare le voci si sta provvedendo al calcolo del costo unitario per le ortesi contenute nell'elenco n. 1 °per le ortesi nell'elenco 2 e 3 si stanno reperendo i costi unitari
		Gare fornitura ASL	
		Costo sostenuto	°Adeguamento casa: per questa voce devono essere stimati i costi per paziente
	<b>Assistenza domiciliare</b>	Contratto nazionale medici e infermieri, tariffe ASL	°Visita medico curante °Assistenza infermieristica Per queste due voci si stanno reperendo i costi unitari
		Costo opportunità (perdita salario) Valorizzazione della prestazione □ costo infermiere	Familiari: 1. °Calcolati i costi unitari °stimati i costi per paziente 2. si stanno reperendo i costi unitari

## CAPITOLO VI

### DEFINIZIONE DI UN GRUPPO DI ESPERTI DI RIFERIMENTO PER LA SLA

La SLA rappresenta, come abbiamo visto, una delle malattie più drammatiche della moderna medicina: a fronte di un decorso breve (3 anni di media dal primo sintomo), non esistono terapie efficaci per prolungare significativamente la vita di coloro che ne sono affetti.

La disponibilità del paziente a qualsiasi trattamento sperimentale, giustificata spesso dalla limitata prospettiva di vita, impone al neurologo un continuo aggiornamento sullo stato attuale delle ricerche e della terapia che suggerisce la definizione **di una rete di riferimento di Presidi di 2° livello con un pannello di esperti clinici in rapporto continuo fra loro, con istituzioni nazionali (ISS) ed internazionali (European ALS Consortium, EFNS, etc.) e con ricercatori di base dedicati allo studio della malattia.**

Tali esperti, con competenza clinica e/o di scienza di base, in grado di dialogare in modo preordinato o a richiesta, dovrebbero rivestire, tra l'altro, un ruolo propositivo nei confronti del Ministero della Salute e, in accordo con quest'ultimo, definire eventuali nuovi protocolli diagnostico-terapeutici o assistenziali.

Diverse sono le aree in cui la suddetta rete di riferimento di Presidi di 2° livello sarebbe chiamata ad esprimere il proprio parere:

- Strategie e risultati preclinici prima della sperimentazione sull'uomo di nuovi farmaci e prodotti per terapia cellulo-mediata, genica e cellulare somatica

- Sicurezza/efficacia di protocolli clinici sperimentali e terapeutici di nuovi farmaci e prodotti per terapia cellulo-mediata, genica e cellulare somatica
- Variazione dei modelli assistenziali del Paese in accordo con le evoluzioni clinico-terapeutiche della malattia
- Proposte di linee guida clinico-terapeutiche
- Proposte di linee guida per la ricerca di base
- Registro dei pazienti SLA in Italia
- Gestione di banche di materiale biologico
- Adeguata informazione dei pazienti sui trial clinici

## CONCLUSIONI

Il Ministro della Salute, Prof. Girolamo Sirchia, ha istituito, con Decreto del 10.4.2003, la Commissione per lo Studio delle problematiche concernenti la diagnosi, la cura e l'assistenza dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), con il compito di:

- Definire l'attuale stato delle conoscenze sulla Sclerosi Laterale Amiotrofica;
- Delineare un modello organizzativo al fine di corrispondere ai reali bisogni di cura e di assistenza del paziente;
- Individuare forme di coinvolgimento attivo del volontariato e, in particolare, delle associazioni dei familiari dei pazienti nel processo assistenziale;
- Formulare indirizzi per le attività di ricerca.

La *SLA* è una malattia neurodegenerativa dell'età adulta a decorso progressivo e prognosi infausta il cui tasso stimato di prevalenza in Italia è di 6-8/100.000 abitanti.

Circa il 5-10% dei pazienti con SLA presenta una familiarità per la malattia e comunque, nella sua forma sporadica, la causa della malattia è, a tutt'oggi, ancora sconosciuta. Tra i possibili fattori di rischio vanno ricordati: alcune attività professionali (agricoltura, allevamento, saldatura, concia), contatto prolungato con sostanze tossiche (metalli, insetticidi organofosforici), traumi agli arti o alla colonna vertebrale, attività sportiva agonistica.

Nella letteratura mondiale c'è concordanza sull'esistenza di un ritardo diagnostico medio di 12 mesi tra l'esordio clinico della SLA e la sua diagnosi. Tale ritardo è in parte imputabile alle difficoltà diagnostiche in fase iniziale di

malattia ma anche alla scarsa conoscenza della malattia da parte dei medici di famiglia e di molti specialisti non neurologi che spesso vedono in prima battuta il paziente con sintomi motori dovuti alla SLA. Il ritardo diagnostico ha gravissime implicazioni per il paziente e la sua famiglia.

Obiettivo principale della ricerca sulla SLA è di identificare i meccanismi responsabili della degenerazione dei motoneuroni e sviluppare approcci terapeutici efficaci per la cura di questa malattia.

Al fine di sostenere e incentivare la ricerca scientifica in tale ambito, la Commissione ritiene necessario quanto segue:

1) l'istituzione di registri regionali della popolazione affetta da SLA, in collaborazione con il Registro Nazionale delle Malattie Rare;

2) l'identificazione di centri di riferimento per la raccolta di materiale clinico (campioni di plasma, liquor, DNA, tessuti bioptici e autoptici), corredato dei dati anamnestici e clinici dei pazienti, che possano svolgere autonomamente ricerca e/o interagire con gruppi di ricerca di base previa presentazione di un progetto;

3) un maggiore interscambio di informazioni tra i centri che indagano su casi familiari di SLA nel paese e promozione di collegamenti con i centri internazionali attraverso la creazione di una banca dati, sui casi familiari e sui polimorfismi genetici;

4) lo sviluppo di uno o più centri non profit per lo sviluppo e il mantenimento di nuovi modelli animali transgenici e/o con mutazioni genetiche indotte e/o spontanee, e l'allevamento di quelli già disponibili, utili allo studio delle malattie neurodegenerative comprese quelle del motoneurone;

5) l'identificazione di centri specializzati nell'analisi genomica, proteomica e/o metabolomica in grado di fornire in tempi relativamente brevi ai gruppi di ricerca clinica e/o di base, informazioni utili per un'indagine più approfondita sulla diagnosi della malattia e sui meccanismi patogenetici;

6) prevedere finanziamenti a lungo termine (3-5 anni) per progetti multicentrici di eccellenza;

7) promuovere ricerche per interventi terapeutici sui malati, incluse le terapie palliative, e sui modelli organizzativi dell'assistenza.

La Commissione ritiene, inoltre, che sia opportuno provvedere a:

1. sviluppare una rete multicentrica e multidisciplinare coordinata attraverso internet, tra i differenti gruppi accademici, laboratori di ricerca sia di base che clinica e le strutture prettamente cliniche, che si occupano di SLA;
2. sviluppare una massa critica scientifica coordinata nel paese e promuovere collegamenti con la ricerca internazionale attraverso il sito internet e l'organizzazione di workshop nazionali e internazionali dedicati;
3. promuovere il training di giovani ricercatori con possibilità di interscambio tra laboratori a livello nazionale e internazionale attraverso l'istituzione di borse di studio dedicate.

Considerato che a tutt'oggi non sono ancora conosciute le cause della SLA e che al momento non esiste alcuna terapia capace di guarirla, molto importante è puntare al miglioramento della qualità della vita dei malati e sostenere i familiari che devono provvedere alla presa in carico domiciliare degli stessi.

E' necessario pertanto, delineare un modello organizzativo, basato su un approccio interdisciplinare, che sia in grado, non solo di fornire una esatta diagnosi, ma anche di corrispondere ai reali bisogni di cura e di assistenza del paziente.

La Commissione, in particolare, nell'ambito della Rete Nazionale delle Malattie Rare, prevista dal D.M. 18.5.2001,n.279, della quale, peraltro, si auspica la realizzazione su tutto il territorio nazionale, ritiene necessario istituire dei Presidi SLA di 1° e 2° livello per la diagnosi ed il trattamento della Sclerosi Laterale Amiotrofica.

Tali Presidi dovrebbero essere identificati sulla base della capacità di fornire una corretta diagnosi alla luce delle più moderne conoscenze e di poter offrire al

paziente non solo la terapia farmacologica più adeguata, ma anche un'equipe polispecialistica dedicata, con un'adeguata competenza in cure palliative in grado di rispondere alle diverse esigenze del paziente e del familiare che gli presta assistenza (caregiver). I Presidi di 2° livello dovrebbero essere dotati di maggiore potenzialità diagnostica e/o di capacità a sviluppare ricerca di base e/o applicata e di una più ampia équipe multidisciplinare rispetto a quelli di 1° livello.

Per quanto concerne l'assistenza domiciliare, in particolare, la Commissione ipotizza tre modelli:

- a) un modello basato sull'ospedalizzazione a domicilio (home hospital), che prevede la creazione di un'equipe costituita da medici e infermieri appartenenti all'ospedale, che riproduce a domicilio l'intervento ospedaliero, mantenendo un rapporto di continuità assistenziale con il paziente;
- b) l'assistenza specialistica integrata;
- c) un modello basato su visite domiciliari programmate da parte dei membri dell'equipe multidisciplinare, che operano in stretta collaborazione con il medico di famiglia e tutte le altre strutture assistenziali esistenti sul territorio.

Delle tre ipotesi prospettate, la Commissione ritiene che il modello delle visite domiciliari programmate presenti alcuni elementi di vantaggio, non solo per i costi, ma anche perché permette di utilizzare nel modo migliore le strutture assistenziali esistenti sul territorio, in particolare il medico di famiglia e i servizi di assistenza domiciliare integrata (ADI).

La Commissione ritiene inoltre necessario prevedere l'istituzione di Hospice specializzati nelle cure palliative di pazienti terminali con malattie neurologiche e in particolare SLA. In alternativa si dovrebbe garantire un'adeguamento degli Hospice esistenti, dedicati, per la maggior parte, ai pazienti oncologici, così da

poter garantire l'assistenza palliativa e di supporto anche ai pazienti affetti da SLA e da altre malattie neurologiche.

Assai complesse sono le problematiche socioassistenziali che i pazienti SLA e le loro famiglie si trovano a dover affrontare:

- Esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria (ticket).
- Riconoscimento dell'invalidità civile e dei benefici correlati.
- Riconoscimento del diritto all'assegno di accompagnamento.
- Ottenimento della pensione di inabilità
- Superamento delle barriere architettoniche nel domicilio.
- Informazione sull'esistenza di leggi volte a fornire alle famiglie aiuto per l'assistenza ai malati con malattie croniche e disabilitanti.

La Commissione, oltre ad aver sottolineato l'importanza dell'istituzione della figura professionale del Case Manager, in grado di aiutare i pazienti e le loro famiglie ad attivare le risorse sociali, sanitarie e assistenziali presenti sul territorio, ha prospettato per ognuna delle suddette problematiche, specifiche modalità di intervento.

Il piano assistenziale così delineato vedrebbe pertanto coinvolte, nelle azioni di presa in carico del malato SLA, più responsabili: da quelli sanitari a quelli socio-assistenziali, a quelli dell'Associazione dei malati e dei loro familiari, che operando con spirito di collaborazione e sinergia sarebbero sicuramente in grado di affrontare anche il grave problema della complessità assistenziale che la cura domiciliare di un malato SLA comporta.

Ai fini della valutazione della qualità e dei costi dell'assistenza ai pazienti con Sclerosi Laterale Amiotrofica, in particolare, è stato promosso dal Ministero della Salute, con il coordinamento dell'Istituto C.Besta" di Milano, uno studio iniziato

nell'anno 2000 e tuttora in corso di completamento, dai cui risultati preliminari è emerso quanto segue:

- la perdita di funzioni progredisce in modo variabile tra i pazienti ;
- la SLA ha un impatto globale sullo stato di salute (i punteggi relativi alla valutazione della qualità della vita sono significativamente inferiori a quelli della popolazione generale di età simile);
- la qualità della vita dei pazienti diminuisce in modo significativo con l'aumentare della gravità (stadio) della malattia;
- la qualità della vita dei pazienti diminuisce sistematicamente con l'aumentare della durata della malattia.
- i costi aumentano in modo significativo con il crescere dello stadio di malattia;
- nell'attuale fase dell'analisi il consumo di risorse sembra rappresentato in larga parte dall'utilizzo di farmaci e dai ricoveri;
- il consumo di farmaci sembra crescere nelle fasi iniziali della malattia per poi stabilizzarsi;
- il costo per i ricoveri cresce nelle fasi progressive della malattia per poi stabilizzarsi nelle fasi più avanzate;
- le unità di cura multidisciplinari hanno una proporzione maggiore di pazienti in stadio avanzato della malattia rispetto alle unità tradizionali; tuttavia, la differenza dei costi tra i due modelli di assistenza non è diversa (questa affermazione vale, ovviamente, per le tipologie dei costi finora analizzate);
- le unità di cura multidisciplinari hanno risultati migliori per gli esiti della malattia (valutazione della qualità della vita) in stadi intermedi di malattia rispetto alle unità tradizionali;
- non vi è invece differenza dei risultati nella valutazione della qualità della vita nei pazienti in stadio iniziale o avanzato di malattia tra le unità multidisciplinari e le unità tradizionali;

- le unità di cura multidisciplinari spendono di più negli stadi iniziali della malattia e meno negli stadi più avanzati rispetto alle unità tradizionali.

Dai risultati scaturirebbe che:

- le unità multidisciplinari si focalizzano maggiormente su un'assistenza di prevenzione secondaria;
- le unità tradizionali usano l'ospedalizzazione in modo più intensivo perché non dispongono di alternative migliori;
- sia le unità multidisciplinari che quelle tradizionali non hanno rapporti di coordinamento o di collaborazione programmati e continuativi con i servizi del territorio e con i medici curanti. Ciò porta ad ipotizzare che le unità ospedaliere perdano i malati negli stadi avanzati della malattia e che l'assistenza a questo tipo di malati gravi completamente sui servizi del territorio e sulle famiglie.

La Commissione ha inoltre proposto la costituzione di un gruppo di esperti di riferimento per la SLA, individuati all'interno dei Presidi di 2° livello, in collegamento fra loro, con Istituzioni nazionali (ISS) ed internazionali (European ALS Consortium, EFNS, etc.) e con ricercatori di base dedicati allo studio della malattia. Tali esperti dovrebbero rivestire, tra l'altro, un ruolo propositivo nei confronti del Ministero della Salute anche in relazione a eventuali, nuovi protocolli terapeutico-diagnostici o assistenziali.

## BIBLIOGRAFIA

Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2003; 22 :217-28.

Belsh JM, Schiffman PL. The amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patient perspective on misdiagnosis and its repercussions. *J Neurol Sci*. 1996;139 (Suppl):110-6.

Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 330:585-91.

Beretta S, Carri MT, Beghi E, Chiò A, Ferrarese C. The sinister side of Italian soccer. *Lancet Neurol*. 2003; 2:656-7.

Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revised: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293-299.

Carter GT, Bednar-Butler LM, Abresch RT, Ugalde VO. Expanding the role of hospice care in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hosp Pall Care* 1999; 16: 707-710.

Chiò A, Calvo A, Cucatto A, Ghiglione P, Terreni AA, Schiffer D. Modification of mortality rates from amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's diseases in Italy: analysis of the current trend. *Neuroepidemiology* 2000; 19: 1.

Chiò A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana MT, Bottacchi E, Mutani R; Piemonte and Valle d'Aosta Register for ALS (PARALS). Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology* 2002; 59: 99-103.

Chiò A. ISIS survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1999; 246 [suppl 3]:III/1-III5.

Horner RD, Kamins KG, Feussner JR, Grambow SC, Hoff-Lindquist J, Harati Y, Mitsumoto H, Pascuzzi R, Spencer PS, Tim R, Howard D, Smith TC, Ryan MA, Coffman CJ, Kasarskis EJ. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology*. 2003;61: 742-9.

Howard RS, Orrell RW. Management of motor neurone disease. *Postgrad Med J* 2002; 78: 736-741.

Kaspar BK, Llado J, Sherkat N, Rothstein JD, Gage FH. Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse ALS model. *Science* 2003; 301:839-42.

Lockhart DJ, Winzeler EA. Genomics, gene expression and DNA arrays. *Nature*. 2000 405:827-36.

Majoor-Krakauer D, Willems PJ, Hofman A. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Genet*. 2003; 63:83-101.

Morrison RS, Kinoshita Y, Johnson MD, Uo T, Ho JT, McBee JK, Conrads TP, Veenstra TD Proteomic analysis in the neurosciences. *Mol Cell Proteomics* 2002; 8:553-60.

Piemonte and Valle d'Aosta Register for ALS (PARALS). Incidence of ALS in Italy. Evidence for a uniform frequency in Western countries. *Neurology* 2001; 56:239-244.

Raoul C, Estevez AG, Nishimune H, Cleveland DW, deLapeyriere O, Henderson CE, Haase G, Pettmann B. Motoneuron death triggered by a specific pathway downstream of Fas. potentiation by ALS-linked SOD1 mutations. *Neuron* 2002; 35:1067-83.

Silani V, Leigh N. Stem therapy for ALS: hope and reality. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003; 4:8-10.

Tortarolo M., Veglianese P, Calvaresi N. , Botturi A., Rossi C., Giorgini A. Migheli A. and Bendotti C. Persistent activation of p38 mitogen-activated protein kinase in a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis correlates with disease progression. *Mol Cell Neurosci* 2003; 23:180-92

Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74: 1258-61.

Weckwerth W . Metabolomics in systems biology. *Annu Rev Plant Biol* 2003; 54:669-89.

World Federation of Neurology Research Committee on Neuromuscular Diseases and SubCommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis. El Escorial criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; 124 (suppl): 96-107.

## **INDICE**

Introduzione

I Capitolo

Riferimenti normativi

II Capitolo

Epidemiologia della SLA, con particolare riferimento agli sportivi professionisti

III Capitolo

Proposte d'intervento per promuovere, sostenere e incentivare la ricerca scientifica per lo studio della SLA

IV Capitolo

Piano assistenziale

V Capitolo

Costi sociali ed economici della SLA

VI Capitolo

Definizione di un gruppo di esperti di riferimento per la SLA

Conclusioni

Bibliografia