

# REGIONE EMILIA-ROMAGNA

## Atti amministrativi

### GIUNTA REGIONALE

Delibera Num. 2050 del 28/11/2022

Seduta Num. 49

**Questo** lunedì 28 **del mese di** Novembre  
**dell' anno** 2022 **si è riunita in** via Aldo Moro, 52 BOLOGNA

**la Giunta regionale con l'intervento dei Signori:**

1) Bonaccini Stefano	Presidente
2) Priolo Irene	Vicepresidente
3) Colla Vincenzo	Assessore
4) Corsini Andrea	Assessore
5) Felicori Mauro	Assessore
6) Lori Barbara	Assessore
7) Mammi Alessio	Assessore
8) Salomoni Paola	Assessore
9) Taruffi Igor	Assessore

**Funge da Segretario l'Assessore:** Corsini Andrea

**Proposta:** GPG/2022/2189 del 21/11/2022

**Struttura proponente:** SETTORE ASSISTENZA OSPEDALIERA  
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

**Assessorato proponente:** ASSESSORE ALLE POLITICHE PER LA SALUTE

**Oggetto:** DOCUMENTO DI PIANIFICAZIONE QUADRIENNALE 2022-2025 PER IL TRATTAMENTO DELLA TALASSEMIA E DELLE EMOGLOBINOPATIE CONGENITE DELLA RETE HUB & SPOKE DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

**Iter di approvazione previsto:** Delibera ordinaria

**Responsabile del procedimento:** Maurizia Rolli

LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Richiamata la propria delibera n. 1235 del 22.09.1999 con la quale il Consiglio regionale ha adottato il Piano Sanitario Regionale per il triennio 1999 - 2001;

Rilevato che tale documento, anche in riferimento agli indirizzi generali fissati dal Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, traccia le direttrici di programmazione e riorganizzazione dei servizi sanitari, ponendo quale priorità la riorganizzazione del Servizio sanitario regionale secondo un modello di reti integrate di servizi, orientate per settori di attività a livello regionale, aziendale e di singolo servizio e definendo un livello di programmazione regionale per i servizi a valenza sovraziendale, quali i programmi per la cura delle malattie rare;

Dato atto che, per quanto attiene alle tipologie di prestazioni assistenziali caratterizzate da bassi volumi di attività o da tecnologie elevate, il modello organizzativo di rete clinica integrata scelto dal Piano sanitario regionale è il modello Hub and Spoke, il quale prevede la concentrazione della produzione dell'assistenza di maggiore complessità in centri di eccellenza (Hub) e l'organizzazione del sistema di invio da centri periferici funzionalmente sotto ordinati (Spoke), i quali ultimi garantiscono direttamente le prestazioni che si collocano al di sotto della soglia di complessità per essi specificamente prevista; Richiamate:

- la propria deliberazione n. 1267 del 22 luglio 2002 con cui si è provveduto ad approvare le linee-guida specifiche per l'organizzazione di alcune delle attività di rilievo regionale Hub and Spoke, tra le quali quelle inerenti alle malattie rare;
- la propria deliberazione n. 1708 del 2 novembre 2005 con la quale è stata istituita la rete Hub & Spoke per le emoglobinopatie congenite;
- la determina del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali n. 13886 del 9 ottobre 2006, con la quale si è istituito il gruppo tecnico regionale per la talassemia, successivamente ricostituito con determine n. 9149 del 10 luglio 2012, n. 12029 del 21 luglio 2017 e 15403 dell'8 agosto 2022 del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare;
- le proprie deliberazioni n. 1127 del 12 dicembre 2012 e n. 1906 del 29 novembre 2017, rispettivamente Documento di

pianificazione triennale 2012-2014 e Documento di pianificazione quadriennale 2017-2020 per il trattamento della talassemia e delle emoglobinopatie congenite, con i quali si elaborano piani di attività pluriennali che definiscono gli obiettivi assistenziali specifici per i nodi della rete Hub & Spoke per la Talassemia, armonizzando le procedure diagnostico-terapeutiche sul territorio regionale al fine di garantire la migliore assistenza al paziente;

Preso atto che il sopra descritto gruppo tecnico regionale è formato dai rappresentanti del competente Settore Assistenza Ospedaliera della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, dai clinici dei nodi della rete Hub & Spoke e dai rappresentanti delle Associazioni dei pazienti presenti sul territorio, e che la presenza di tutte queste rappresentanze offre un importante valore aggiunto permettendo al gruppo di affrontare i temi in discussione con tutte le competenze utili per la risoluzione delle problematiche eventualmente intercorrenti;

Preso atto che il gruppo tecnico regionale per la talassemia ha elaborato una nuova proposta di pianificazione per il quadriennio 2022-2025;

Ritenuto opportuno procedere all'approvazione del documento di pianificazione quadriennale 2022-2025 per il trattamento della talassemia e delle emoglobinopatie congenite della rete Hub & Spoke della Regione Emilia-Romagna, sopra richiamato, allegato quale parte integrante e sostanziale del presente atto;

Richiamati altresì:

- il D.Lgs. n. 33/2013 "Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni" e ss.mm.ii.;
- la L.R. 12 maggio 1994, n. 19 "Norme per il riordino del Servizio sanitario regionale ai sensi del D. Lgs 30 dicembre 1992, n. 502, modificato dal D. Lgs 7 dicembre 1993, n. 517" e successive modifiche;
- la L.R. 26 novembre 2001, n. 43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporti di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e successive modificazioni;
- la L.R. 23 dicembre 2004, n. 29 "Norme generali sull'organizzazione ed il funzionamento del Servizio

Sanitario Regionale", e successive modifiche, che prevede che questa Regione, nell'esercizio dell'autonomia conferitale dalla riforma del Titolo V della Costituzione, definisce i principi ed i criteri generali di organizzazione e di funzionamento del Servizio sanitario regionale;

Richiamate le proprie deliberazioni:

- n. 468 del 10 aprile 2017 "Il sistema dei controlli interni nella regione Emilia-Romagna" e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG72017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017, relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della propria deliberazione n. 468/2017;
- n. 771 del 24 maggio 2021, che conferisce fino al 31/05/2024 l'incarico di Responsabile della Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza (RPCT) per le strutture della Giunta della Regione Emilia-Romagna e degli Istituti e Agenzie regionali, di cui all'art. 1 comma 3 bis, lett. b) della L.R. n. 43 del 2001;
- n. 324 del 7 marzo 2022 "Disciplina organica in materia di organizzazione dell'Ente e gestione del personale", in particolare con riferimento all'art. 9, comma 3, dell'Allegato "Disciplina organica in materia di organizzazione dell'ente e gestione del personale";
- n. 325 del 7 marzo 2022 "Consolidamento e rafforzamento delle capacità amministrative: riorganizzazione dell'ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale";
- n. 426 del 21 marzo 2022 "Riorganizzazione dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale. Conferimento degli incarichi ai Direttori Generali e ai Direttori di Agenzia";
- n. 1615 del 28 settembre 2022 "Modifica e assestamento degli assetti organizzativi di alcune Direzioni generali / Agenzie della Giunta regionale";
- n. 1846 del 2 novembre 2022 "Piano integrato delle attività e dell'organizzazione 2022-2024".

Richiamate infine le determinazioni dirigenziali:

- n. 2335 del 9 febbraio 2022 "Direttiva di indirizzi interpretativi degli obblighi di pubblicazione previsti dal decreto legislativo n. 33 del 2013. Anno 2022";
- n. 6229 del 31 marzo 2022 "Riorganizzazione della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare. Istituzione Aree di lavoro. Conferimento incarichi dirigenziali";
- n. 7162 del 15 aprile 2022 "Ridefinizione dell'assetto delle Aree di lavoro dirigenziali della Direzione Generale Cura della Persona ed approvazione di alcune declaratorie";
- n. 18519 del 30 settembre 2022 "Conferimento di incarichi dirigenziali presso la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

Dato atto che il responsabile del procedimento ha dichiarato di non trovarsi in conflitto, anche potenziale, di interessi;

Dato atto dei pareri allegati;

Su proposta dell'Assessore alle Politiche per la Salute;

A voti unanimi e palesi;

#### DELIBERA

1. di approvare il "Documento di pianificazione quadriennale 2022-2025 per il trattamento della talassemia e delle emoglobinopatie congenite della rete Hub & Spoke della Regione Emilia-Romagna", allegato quale parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di pubblicare il suddetto piano nel Bollettino Ufficiale Telematico della Regione Emilia-Romagna;
3. di dare atto, infine, che per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi dell'art. 7 bis, comma 3, del D.lgs. n. 33/2013, così come riportato dalla determina dirigenziale n. 2335/2022.

Documento di pianificazione quadriennale  
2022- 2025 per il trattamento della  
talassemia e delle emoglobinopatie  
congenite della Regione Emilia-Romagna

Novembre 2022

## SOMMARIO

- 1. NORMATIVA NAZIONALE E REGIONALE SULLE MALATTIE RARE E RETE REGIONALE PER LA TALASSEMIA E LE EMOGLOBINOPATIE**
- 2. STATO ATTUALE DELLA RETE**
  - 2.1 Centri
  - 2.2. Pazienti in carico
- 3. ASSISTENZA GLOBALE AL PAZIENTE CON EMOGLOBINOPATIA**
  - 3.1 Terapia trasfusionale
  - 3.2 Terapia chelante
    - 3.2.1 Pazienti da valutare per l'accumulo di ferro e per la terapia chelante
    - 3.2.2 Strumenti per valutare l'accumulo di ferro
      - 3.2.2.1 Ferritina sierica
      - 3.2.2.2 Ferro epatico (LIC)
      - 3.2.2.3 Ferro cardiaco
      - 3.2.2.4 Ferro pancreatico
    - 3.2.3 Quando iniziare la terapia chelante
    - 3.2.4 Obiettivi della terapia chelante
    - 3.2.5 Periodicità con cui valutare i parametri di accumulo del ferro
    - 3.2.6 Farmaci chelanti
    - 3.2.7 Prescrizione della terapia chelante
    - 3.2.8 Scelta della terapia chelante
  - 3.3 Modulazione farmacologica dell'eritropoiesi
  - 3.4 Farmaci per Drepanocitosi
  - 3.5 Valutazioni specialistiche, indagini strumentali e di laboratorio
    - 3.5.1 Valutazioni specialistiche, indagini strumentali e di laboratorio per Talassemia Major, Talassemia Intermedia e altre anemie trasfusione-dipendenti
    - 3.5.2 Valutazioni specialistiche, indagini strumentali e di laboratorio per Drepanocitosi
- 4. DEFINIZIONE DEGLI OBIETTIVI PER L'ASSISTENZA AL PAZIENTE CON TALASSEMIA ED EMOGLOBINOPATIA**
- 5. MODALITÀ DI ALTRI FARMACI DI USO COMUNE NELLA TALASSEMIA ED EMOGLOBINOPATIE**
- 6. FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO DEGLI ATTORI DELLA RETE (PAZIENTI, ASSISTENTI, PROFESSIONISTI)**
- 7. OBIETTIVI SPECIFICI DEL GRUPPO TECNICO PER LE ANEMIE EMOLITICHE EREDITARIE**
- 8. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

## Acronimi utilizzati

ACS	Acute chest syndrome	
DFO	Deferoxamina	
DFP	Deferiprone	
DFX	Deferasirox	
EEX	Eritro-exchange	
HU	Hydroxyurea	
PTR	Prontuario Terapeutico Regionale	
TM	Talassemia major	Beta talassemia major, HbE/beta talassemia con inizio della terapia trasfusionale nei primi 2 anni di vita
TI	Talassemia intermedia	Beta talassemia intermedia, HbH, HbE/beta talassemia
NTDT	Talassemia intermedia non trasfusione dipendente	Beta talassemia intermedia, HbH, HbE/beta talassemia che non necessitano di terapia trasfusionale regolare
TDTI	Talassemia intermedia trasfusione dipendente	Beta talassemia intermedia, HbH, HbE/beta talassemia che necessitano di una terapia trasfusionale regolare generalmente dopo il secondo anno di vita
TDT	Talassemia trasfusione dipendente	Talassemia major e talassemia intermedia in terapia trasfusionale regolare
HbS/HbS omozigote HbS/beta talassemia HbS/HbC HbS/HbLepore HbS/HbD	Drepanocitosi o Malattia drepanocitica	Anemia emolitica cronica dovuta alla presenza di Hb S, da sola o in associazione ad altre varianti patologiche.
HbS/HbS	Anemia drepanocitica o falciforme Forma omozigote della malattia drepanocitica	



## **1. NORMATIVA NAZIONALE E REGIONALE SULLE MALATTIE RARE E RETE REGIONALE PER LE EMOGLOBINOPATIE**

Le malattie rare sono, per definizione, patologie a bassa prevalenza nella popolazione. In Europa sono considerate rare le malattie che colpiscono non più di 5 persone su 10.000 abitanti.

A livello nazionale, al fine di assicurare specifiche forme di tutela alle persone con malattie rare, con D.M. n. 279 del 2001 “Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie” è stata istituita la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, e sono state individuate le malattie e i gruppi di malattie rare, identificate da uno specifico codice, tra cui **le emoglobinopatie, con codice di esenzione RDG010.**

Secondo il D.M. 279 del 2001, la Rete si articola in Presidi accreditati per la diagnosi e la cura delle malattie rare individuati dalle Regioni tra quelli in possesso di documentata esperienza e dotati di strutture di supporto e di servizi complementari, compresi eventuali servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

Il **modello Hub & Spoke** è stato individuato dalla Regione Emilia-Romagna per la gestione delle attività di rilevanza regionale che prevedono un alto grado di specializzazione, fra le quali le malattie rare.

Una rete Hub & Spoke, oltre al fine di individuare i centri con la maggiore esperienza, nasce anche dalla necessità di creare protocolli diagnostico-terapeutici comuni a tutto il territorio regionale: l'obiettivo è raggiungere un'uniformità nella cura dei pazienti con malattia rara, evitando disomogeneità di trattamento nei diversi Centri regionali. La stesura di tali protocolli è affidata agli specialisti afferenti ai centri della rete Hub & Spoke, con la collaborazione dei rappresentanti della Direzione Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione e dei rappresentanti delle Associazioni dei pazienti, appositamente riuniti in gruppi tecnici.

**Con la Delibera di Giunta regionale n. 1708/2005 è stata istituita la Rete Hub & Spoke per le emoglobinopatie, con l'individuazione del centro Hub, dei centri Spoke e dei loro compiti.**

Il gruppo regionale per le emoglobinopatie, formalmente istituito nel 2006 e poi rinnovato nel tempo, ha redatto due **Documenti di pianificazione triennale per il trattamento della talassemia e delle emoglobinopatie congenite**, che la Giunta regionale ha approvato con le Delibere n. 1127/2012 (relativa al triennio 2012-2014) e n. 1906/2017 (relativa al quadriennio 2017-2020).

## 2. STATO ATTUALE DELLA RETE

### 2.1 Centri

La Delibera regionale n. 1708/2005 ha identificato il centro Hub della rete per le emoglobinopatie presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, mentre i centri Spoke sono stati identificati presso:

- Azienda USL di Piacenza
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
- Azienda USL della Romagna (sedi di Cesena, Ravenna e Rimini)

### 2.2 Pazienti in carico

Alcuni dati di attività relativi ai centri della Rete non sono attualmente desumibili in modo esaustivo dal Registro regionale per le malattie rare. In particolare, tale impossibilità è dovuta al fatto che fino all'anno 2017 potevano essere certificate con il codice RDG010 "Anemie emolitiche ereditarie" anche le talassemie minor, che non rientrano nella definizione di malattia rara. Dall'anno 2017 – con l'aggiornamento dell'elenco delle patologie rare che possono fruire del diritto all'esenzione – la talassemia minor è stata esclusa dall'elenco delle malattie rare certificabili, ma tutti i pazienti fino a quel momento inseriti sul Registro dai Centri di riferimento non rappresentano il numero reale dei pazienti con emoglobinopatie rare attualmente presi in carico dai Centri, comprendendo anche una quota parte dei pazienti con talassemia minor.

Pertanto, nel maggio 2022 è stata condotta una indagine presso i Centri di riferimento al fine di rilevare il numero effettivo di pazienti presi in carico dai Centri della Regione, riassunti in Tabella 1.

	Centro di riferimento							TOTALE
	PC	PR	RE	MO	BO	FE	ROM	
Talassemia major	8	5	10	39	28	254	18	362
Talassemia intermedia	2	7	13	15	6	53	12	108
Talasso drepanocitosi	8	10	4	15	0	12	11	60
Drepanocitosi	12	40	14	67	10	10	27	180
Doppia eterozigosi HBS/HBC	6	8	7	42	0	0	6	69
Altre anemie congenite ed emoglobinopatie	13	23	56	29	150	3	23	297
	49	93	104	207	194	332	97	1.076

## 3. ASSISTENZA GLOBALE AL PAZIENTE CON EMOGLOBINOPATIA

### 3.1 Terapia trasfusionale

#### OBIETTIVO DELLA TRASFUSIONE NELLE EMOGLOBINOPATIE

La terapia trasfusionale con emazie leucodeplete rappresenta nella **Talassemia Major (TM)** e nella **Talassemia Intermedia Trasfusione Dipendente (TDTI)** una scelta obbligata che ha come obiettivo primario la correzione dell'anemia, con conseguente soppressione dell'eritropoiesi inefficace e riduzione

dell'assorbimento intestinale del ferro, consentendo al paziente una crescita regolare ed una buona qualità di vita.

Nelle **Talassemie Non Trasfusione Dipendente (NTDT)** l'utilizzo della terapia trasfusionale si applica in particolari situazioni cliniche (interventi, gravidanza, infezioni, complicanze acute e croniche) con l'obiettivo di migliorare l'ossigenazione tissutale in situazioni critiche.

Anche nella **Drepanocitosi (Sickle Cell Disease SCD)** la terapia trasfusionale è da utilizzare in situazioni selezionate. L'intento è quello di diluire e/o sostituire le emazie patologiche, riducendo l'emolisi e migliorando l'ossigenazione tissutale.

#### INDICAZIONI ALLA TERAPIA TRASFUSIONALE

<b>T. MAJOR T.I TRASF DIP</b>	Target: Hb pre-trasfusionale compresa tra 9 – 10,5 g/dl Hb pre-trasfusionali più elevate possono essere necessarie in pz con cardiopatia o in situazioni in cui l'eritropoiesi inefficace non risulta adeguatamente soppressa
<b>NTDT</b>	Se indicata: stesso target
<b>SCD</b>	<p>Nella terapia trasfusionale non deve essere superato il valore di Hb post trasfusionale di 10g/dl e comunque non si dovrebbe superare di 1-2 g/dl il valore baseline del paziente.</p> <p>Non indicata abitualmente per Hb &gt; 7.0 g/dl fatta eccezione per situazioni particolari</p> <p>Indicazioni alla terapia trasfusionale negli eventi acuti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esacerbazioni acute di anemia (riduzione di valore di Hb maggiore o uguale di 2 g/dl rispetto al baseline del paziente)</li> <li>• Crisi vaso-occlusive e/o dolorose scarsamente responsive alla terapia analgesica**</li> <li>• ACS **</li> <li>• Stroke **</li> <li>• Gestione pre-operatoria</li> <li>• Multiorgan failure**</li> <li>• Sequestro epatico e/o splenico</li> <li>• Colestasi intraepatica**</li> </ul> <p>** preferire EEX</p> <p>Indicazioni alla terapia trasfusionale regolare a lungo termine:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crisi vaso-occlusive e/o dolorose ricorrenti non responsive al trattamento con HU</li> <li>• ACS ricorrenti non responsive al trattamento con HU</li> <li>• Prevenzione primaria e secondaria Stroke</li> <li>• Multiorgan failure in evoluzione</li> <li>• Gravidanza</li> </ul> <p>Indicazioni alla terapia trasfusionale controverse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcere malleolari</li> <li>• Coinvolgimento oftalmico</li> <li>• Priapismo</li> <li>• Necrosi asettica della testa del femore</li> <li>• Sequestro splenico ricorrente</li> </ul>

**CARATTERISTICHE DEL CONCENTRATO ERITROCITARIO DA TRASFONDERE**

<b>Indicazione</b>	<b>Note</b>
<b>UTILIZZARE SEMPRE CONCENTRATO ERITROCITARIO LEUCODEPLETO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contenuto emoglobinico totale &gt; 40 g</li> <li>• Hct &gt; 50%</li> <li>• Leucociti &lt; 1 x 10<sup>6</sup></li> </ul>	Concentrato eritrocitario da aferesi Il Concentrato ottenuto con filtrazione in linea pre-storage (obbligatorio ex DM 2 novembre 2015)  L'utilizzo di emazie irradiate è previsto nel caso di paziente candidato a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (CSE) e trapianto di rene o di cuore o già trapiantato o secondo indicazione clinica, secondo le tempistiche indicate dalle Linee Guida internazionali
<b>SELEZIONARE LE UNITA' RISPETTANDO I SISTEMI ANTIGENICI ABO, Rh, KELL</b>	Nei pazienti portatori di almeno un alloanticorpo o che iniziano la terapia trasfusionale in età giovanile-adulta (NTDT, SCD) è consigliabile utilizzare emazie tipizzate anche per i sistemi antigenici minori (Duffy, Kidd, MNS)
<b>LA DURATA DI CONSERVAZIONE DEVE ESSERE INFERIORE AI 14 GIORNI</b>	La letteratura scientifica indica l'opportunità che le emazie siano di età inferiore ai 14 giorni, anche se attualmente in Regione Emilia-Romagna le emazie trasfuse ai pazienti con emoglobinopatie sono di età inferiore ai 10 giorni. Questo è un valore che si cercherà di mantenere, compatibilmente con l'andamento della raccolta, in particolare nel periodo estivo. Il competente Servizio della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare – in collaborazione con il Centro Regionale Sangue – manterrà adeguatamente monitorata l'età delle emazie trasfuse in tutti i centri della rete al fine di verificare il mantenimento dello standard attuale.  Permangono altresì sempre valide le raccomandazioni SITE-SIMTI in merito alle caratteristiche dell'emocomponente che prevedono il maggior contenuto emoglobinico e il minor intervallo temporale dal prelievo donatore, avvalorate da recenti studi (Gamberini MR, Fortini M, Stievano A, et al. Impact of the preparation method of red cell concentrates on transfusion indices in thalassemia patients: A randomized crossover clinical trial. Transfusion. 2021;61:1729–1739. <a href="https://doi.org/10.1111/trf.16432">https://doi.org/10.1111/trf.16432</a> )
<b>MANTENERE IL CONCENTRATO ERITROCITARIO NELLA SUA INTEGRITA'</b>	Evitare manipolazioni finalizzate alla concentrazione emoglobinica Limitare il lavaggio delle emazie a situazioni selezionate (deficit di IgA; reazioni allergiche insensibili agli antistaminici; reazioni febbrili post-trasfusionali ripetute anche con l'impiego di emazie leucodeplete; pazienti con insufficienza renale ai quali vengano assegnate per rispettare il fenotipo unità con più di 21 gg) In tali circostanze il lavaggio deve essere effettuato con tecnica automatizzata a circuito chiuso
<b>EFFETTUARE SEMPRE: CROSS-MATCH E RICERCA DI ANTICORPI IRREGOLARI</b>	

**MANAGEMENT DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE**

<b>VOLUME DI SANGUE DA TRASFONDERE:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 – 15 ml /kg</li> <li>• 5 ml/kg nei pz cardiopatici e nei pz con sequestro splenico in atto</li> </ul>	
---	--

<b>VOLUME DI SCAMBIO NEL CASO DI EEX:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>15 – 20 ml/Kg</li> </ul>	Al termine dello scambio l'Hb finale deve essere < 10-11 g/dl e Hct = 30% Lo scambio eritrocitario può essere eseguito manualmente o con separatore cellulare
<b>VELOCITA' DI INFUSIONE:</b> 1 unità di emazie leucodeplete di circa 250 ml deve essere trasfusa alla velocità di infusione standard di 5 ml/kg/ora	Nei pazienti cardiopatici la velocità d'infusione deve essere più lenta

### GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI

#### REAZIONI AVVERSE IMMEDIATE

In presenza di segni e sintomi suggestivi di una reazione trasfusionale:

- la trasfusione deve essere immediatamente sospesa
- devono essere garantite tutte le terapie necessarie per la gestione delle complicanze
- deve essere sempre inoltrata la segnalazione dell'avvenuta reazione al Servizio Trasfusionale di competenza

<i>Reazione</i>	<i>Causa</i>	<i>Trattamento</i>
<b>EMOLITICHE ACUTE</b>	Rare, dovute per lo più a trasfusione di emazie AB0 incompatibili	Manovre rianimatorie, gestione delle complicanze
<b>FEBBRILI NON EMOLITICHE</b>	Dovute alla presenza nel ricevente di anticorpi anti –HLA, anti – HPA che si legano ai corrispettivi antigeni leucocitari del donatore  Possibile anche l'eventualità di una contaminazione batterica dell'unità trasfusa	Antipiretici per os Prevenzione: uso di emazie leucodeplete  Nel sospetto di contaminazione: controllo microbiologico dell'unità trasfusa ed emocolture del paziente
<b>ALLERGICHE</b>	Dovuta alla presenza di proteine plasmatiche	Gravità variabile: da forme lievi (orticaria, prurito), responsive agli antistaminici a forme molto gravi (anafilassi), che richiedono trattamenti in emergenza
<b>IPOTENSIONE-TACHICARDIA DA ACE INIBITORI</b>	Dovuta all'azione degli ACE inibitori che interferiscono col catabolismo della bradichinina	Prevenzione: sospensione del trattamento con ACE inibitori nei pazienti candidati a EEX almeno 3 gg prima della procedura di scambio
<b>SOVRACCARICO CIRCOLATORIO</b>	Si può verificare in presenza di cardiopatia	Diuretici, inotropi positivi, ossigenoterapia Prevenzione: controllo della velocità di infusione.
<b>TRALI</b>	Danno polmonare acuto trasfusione correlato	Ossigenoterapia, ventilazione assistita, steroidi, diuretici

#### REAZIONI AVVERSE RITARDATE

In presenza di segni e sintomi suggestivi di una reazione trasfusionale ritardata:

- devono essere garantite tutte le terapie di supporto necessarie
- deve essere sempre inoltrata la segnalazione dell'avvenuta reazione al Servizio Trasfusionale di competenza per le opportune indagini immunologiche

<b>EMOLITICHE RITARDATE</b>	Si possono verificare 5-14 gg dopo la trasfusione con anemia, malessere, ittero e sono legate alla presenza di alloanticorpi non identificati prima della trasfusione o da una risposta di tipo anamnestic di anticorpi a basso titolo	Ripetizione delle prove pretrasfusionali Ricerca di nuovi anticorpi
<b>SINDROME DA IPEREMOLISI</b>	Emolisi su base immunologica (di patogenesi molto variabile e complessa) che si manifesta con febbre, emoglobinuria, dolore, discesa della Hb a valori inferiori rispetto alla Hb pre-trasfusionale. Si può verificare dopo 7-10 giorni dalla trasfusione in assenza di elementi predittivi in pz con anemia falciforme (tale sindrome può mimare le crisi vasocclusive) e molto raramente in pz con talassemia	Evitare ulteriori trasfusioni, instaurare terapia di supporto, somministrare immunoglobuline e/o steroidi e nei casi più gravi anticorpi monoclonali
<b>SOVRACCARICO MARZIALE</b>		Programma di ferrochelazione

## 3.2 Terapia chelante

### Sovraccarico di ferro e terapia chelante

Nei pazienti con emoglobinopatia il sovraccarico di ferro è secondario all'aumentato assorbimento intestinale di ferro e conseguenza inevitabile della terapia trasfusionale. L'accumulo di ferro è tossico per molti tessuti e può causare cardiopatia, cirrosi, tumore epatico, ritardo di crescita e varie endocrinopatie. Poiché l'organismo umano non ha la capacità di eliminare il ferro in eccesso, la terapia chelante consente di eliminare il ferro con le feci e le urine.

L'obiettivo primario della chelazione è quello di proteggere gli organi dalla tossicità del ferro, eliminando il ferro libero in circolo per evitare l'accumulo nei tessuti. Per prevenire il danno da emosiderosi è importante mantenere un equilibrio tra ferro introdotto e ferro eliminato; questo non è sufficiente nei pazienti con accumulo di ferro medio – severo in cui è necessario raggiungere un bilancio negativo del ferro per ridurre l'accumulo e gli effetti tossici. Nello stesso tempo è indispensabile un uso corretto e oculato dei farmaci chelanti per evitare una possibile tossicità.

I protocolli in uso per la gestione del sovraccarico di ferro derivano in gran parte dall'esperienza acquisita nel corso degli anni relativamente ai pazienti con talassemia major. Essi sono stati applicati e adattati anche a pazienti con altra emoglobinopatia o anemia congenita trasfusione dipendente. Nei pazienti con drepanocitosi il sovraccarico di ferro trasfusionale sembra indurre un minor danno d'organo e quindi minori complicanze rispetto ai pazienti con talassemia major, ma criteri specifici per questa categoria di pazienti sono tuttora oggetto di studio. Per i pazienti con talassemia intermedia non trasfusione dipendente (NTDT) sono stati definiti i livelli di sovraccarico di ferro a cui si associa un rischio di complicanze d'organo e per i quali è necessario intervenire con la terapia chelante.

#### **3.2.1 Pazienti da valutare per l'accumulo di ferro e per la terapia chelante**

- **Pazienti in terapia trasfusionale regolare:** sono compresi i pazienti con TM e TDTI, e alcune categorie di pazienti con drepanocitosi. L'ingresso di ferro trasfusionale annuale può essere calcolato conoscendo il numero, il peso/volume ed ematocrito delle unità trasfuse nel corso dell'anno e si esprime in mg/kg/die; esso varia in rapporto alla intensità della terapia trasfusionale; nei pazienti regolarmente trasfusi esso è di solito tra 0,3-0,6 mg/kg/die.

- Pazienti con NTD: il sovraccarico di ferro progressivo con l'età è conseguente all'aumentato assorbimento intestinale la cui entità varia fino a 1-2 g per anno in rapporto al grado di anemia e di espansione eritropoietica midollare. La valutazione dei depositi di ferro epatico è consigliata dall'età di 10 anni (dall'età di 15 anni nei pazienti con HbH).
- Pazienti con emoglobinopatia non trasfusione-dipendente, ma trasfusi in occasione di eventi acuti o per periodi transitori: il sovraccarico di ferro è possibile e quindi da valutare quando viene superato un totale di 10-20 unità trasfusionali nel corso della loro storia clinica.
- Pazienti con drepanocitosi: l'accumulo di ferro si verifica solo nei casi sottoposti a terapia trasfusionale semplice. Lo scambio eritrocitario automatizzato comporta di solito un ingresso di ferro molto basso o assente, ma il bilancio del ferro deve essere comunque verificato periodicamente.

### **3.2.2 Strumenti per valutare l'accumulo di ferro**

Essi includono il dosaggio della ferritina sierica, la valutazione quantitativa dei depositi di ferro nel fegato e nel cuore. Indagini funzionali (ecocardiografia, test endocrinologici) completano il quadro clinico complessivo del paziente poiché documentano la presenza di danni secondari all'accumulo di ferro sul cuore e sulle ghiandole endocrine, talvolta reversibili con il trattamento chelante.

#### **3.2.2.1 Ferritina sierica**

È il parametro più comunemente utilizzato, e nei pazienti con TDT è risultato utile negli studi di popolazione perché correla con la prevalenza di cardiopatia, di complicanze endocrine e con la sopravvivenza.

Il valore di ferritina sierica, nel singolo paziente, è scarsamente predittivo dell'accumulo di ferro epatico e cardiaco; pertanto, è un dato insufficiente per definire la reale entità del sovraccarico di ferro. In corso di terapia chelante l'andamento della ferritina in generale rispecchia le variazioni del ferro corporeo, e quindi è utile per valutarne l'efficacia e adeguare le dosi del farmaco. Falsi aumenti della ferritina sierica si verificano in corso di infezioni, infiammazione, epatite, tumore, crisi vaso occlusive.

Nella tabella successiva vengono elencati alcuni indici utilizzati per definire la severità della siderosi e per la gestione della terapia chelante.

Ferritina (ng/ml)	Pazienti in terapia trasfusionale	Pazienti con NTD
< 500	considerare il rischio di tossicità del chelante e adeguare i dosaggi	
500-1000	Valore consigliato in corso di terapia chelante, associato a un minor rischio di complicanze. Per i pazienti non in terapia chelante è indicato valutare l'opportunità di avviare la terapia	
>800		indicativo di sovraccarico di ferro epatico, si associa ad un rischio di complicanze secondarie alla siderosi e indica la necessità di eseguire terapia chelante
>1000	valore a cui iniziare la terapia chelante	
>2500	rischio elevato di sviluppare complicanze cardiache ed endocrinologiche	

#### **3.2.2.2 Ferro epatico (LIC)**

Le modalità di dosaggio del LIC (mg Fe/g tes, tessuto epatico secco) sono:



- biopsia epatica: metodica considerata “gold standard”, ma invasiva, e negli ultimi anni ampiamente sostituita da metodiche non invasive che utilizzano proprietà magnetiche del ferro, quali:
- la RMN (risonanza magnetica nucleare) con la misurazione di:
  - R2 (Ferriscan)
  - T2\*: nella stessa seduta si valutano anche i depositi cardiaci
- la SQUID (Superconducting quantum interference device): alternativa per i pazienti che non sono in grado di eseguire RM (età pediatrica, claustrofobia)

Classificazione dell'accumulo di ferro epatico:

LIC (mg/gtes)	
<1,8	Normale
1,8-7	Lieve
7-15	Moderato
>15	Severo, nei pazienti con TDT si associa ad un rischio elevato di sviluppare complicanze epatiche, cardiache ed endocrine

Nei pazienti con TDT il LIC è correlato con il ferro corporeo totale, ma non è predittivo dell'accumulo di ferro cardiaco. Un valore elevato di LIC è un fattore di rischio di siderosi cardiaca: l'eccesso di ferro tende ad accumularsi inizialmente nel fegato e poi progressivamente negli altri organi (pancreas, ipofisi, cuore). Con la chelazione il ferro epatico è rimosso più rapidamente di quello cardiaco e da ciò deriva la discrepanza tra accumulo fegato/cuore e la possibilità di osservare pazienti con accumulo cardiaco e bassi valori di LIC

### 3.2.2.3 Ferro cardiaco

Modalità di valutazione: RMN con misurazione del T2\* (ms), misurata a livello del setto interventricolare, oppure con valutazione segmentale del ventricolo sinistro e calcolo del valore globale di T2\*.

Nei pazienti con TDT il T2C\* è scarsamente correlato al ferro epatico e alla ferritina sierica.

Classificazione dell'accumulo di ferro cardiaco:

T2*Cardiaco (ms)	
>20	assenza di accumulo
10-20	accumulo moderato
<10	accumulo severo, si associa ad un elevato rischio di cardiopatia

### 3.2.2.4 Ferro pancreatico

La misurazione del ferro pancreatico è tuttora oggetto di studio a livello internazionale.

Alcuni pazienti in carico ai centri della rete della Regione Emilia-Romagna hanno eseguito la misurazione di tale parametro nell'ambito dello studio eMIOT nel quale il dato del pancreas viene acquisito con RM-T2\* nella stessa seduta in cui si valutano fegato e cuore. Il valore normale del T2\* pancreatico è superiore a 26 ms. I dati recentemente pubblicati (Pepe et al, 2020) sono relativi ai pazienti con TM e possono essere così riassunti:

- nessun paziente con T2\* pancreatico normale presenta siderosi cardiaca
- la siderosi del pancreas è molto comune (90%)
- il T2\* pancreatico si associa alle complicanze cardiache (nessun paziente con cardiopatia presenta un valore normale di T2\* pancreatico)



- il T2\* pancreatico si associa alle alterazioni del metabolismo glucidico con un significato predittivo negativo (nessun paziente con T2\* pancreatico normale presenta alterazioni della tolleranza glucidica)
- un valore di T2\* pancreatico < 13ms identifica pazienti ad alto rischio di alterazioni del metabolismo glucidico

Laddove il dato relativo al ferro pancreatico sia disponibile, è necessario considerare che la rimozione del ferro pancreatico è un processo lento, e sono necessari ulteriori studi per individuare il regime di chelazione più efficace e con minor rischio di tossicità che consenta di ottenere questo risultato. Nell'attesa di schemi di chelazione specifici, nel paziente con accumulo pancreatico o con peggioramento del T2\* pancreatico è opportuno riconsiderare e ottimizzare la terapia chelante in corso.

### **3.2.3 Quando iniziare la terapia chelante**

È fondamentale iniziare la chelazione prima che si instauri una siderosi significativa, per prevenire o ridurre al minimo il rischio di un danno d'organo. Bisogna tener conto del numero di unità trasfuse, dei livelli di ferritina sierica e dei valori di LIC se disponibile.

	TDT	SCD	NTDT
Numero di unità trasfuse	10-20	20	/
Ferritina sierica (ng/ml)	>1000	> 1000	>800
LIC (mg/gtes) (se disponibile)	>3	> 5	> 5

### **3.2.4 Obiettivi della terapia chelante**

Obiettivo della terapia chelante consiste nel mantenere o ridurre i depositi di ferro in un range di "sicurezza", come indicato in tabella

	Pazienti in terapia trasfusionale	Pazienti con NTDT
Ferritina sierica (ng/ml)	500-1000	300-800
LIC (mg /gtes)	3-7 <sup>^</sup> *	3-5
T2* cardiaco (ms)	>20	>20

<sup>^</sup> TM: un valore LIC di 3 è un limite "prudente", consigliato nelle linee guida per evitare un possibile sovradosaggio e tossicità del chelante. Il target ottimale è il mantenimento di livelli bassi-normali di LIC, con un monitoraggio attento della tossicità e dei dosaggi del chelante e valutazioni frequenti dei depositi (LIC)

\*SCD: un valore di LIC compreso tra 5 e 7 è consigliato dalle linee guida AIEOP - 2018

### **3.2.5 Periodicità con cui valutare i parametri di accumulo del ferro**

- **pazienti con TDT:**
  - ferritina sierica: ogni 1- 3 mesi
  - depositi di ferro epatico: annuale
  - depositi di ferro cardiaco: annuale

La valutazione quantitativa dei depositi può essere eseguita ad intervalli diversi in rapporto a caratteristiche individuali quali il quadro clinico (severità dell'accumulo, stabilità clinica, presenza o comparsa di cardiopatia sintomatica, programmazione di una gravidanza o di un trapianto di midollo o terapia genica) e a modifiche rilevanti del regime di chelazione.

Per i pazienti in età pediatrica:

- la prima valutazione dell'accumulo di ferro epatico è indicata dopo 1-2 anni dall'inizio della terapia trasfusionale, che di solito coincide con l'inizio della terapia chelante

- in seguito, ogni 1-2 anni, in rapporto all'andamento della ferritina sierica
- nei piccoli pazienti (età < 8 anni) che non sono in grado di sostenere l'esame di RMN senza sedazione è indicata la esecuzione della SQUID
- la prima valutazione dei depositi cardiaci è consigliata appena il paziente è in grado di collaborare all'esame di RM senza necessità di sedazione.
- **pazienti con drepanocitosi in terapia trasfusionale semplice**
  - ferritina sierica: ogni 1- 3 mesi
  - depositi di ferro epatico (RM-T2\*, SQUID): prima valutazione, se possibile, prima di iniziare la terapia chelante e poi periodicamente ogni 1-2 anni, in rapporto all'andamento della ferritina sierica e a caratteristiche individuali
  - depositi di ferro cardiaco: la siderosi cardiaca è una complicanza rara e tardiva. Non esistono indicazioni precise su quando eseguire la prima valutazione e con quale periodicità; poiché di solito la siderosi cardiaca è associata ad una siderosi epatica severa è sempre indicata in tale condizione.
- **pazienti con talassemia intermedia non trasfusi (NTDT):**
  - Ferritina, saturazione transferrina: ogni 3-6 mesi; valori di saturazione della transferrina superiori all'80% indicano la presenza di sovraccarico di ferro e di ferro libero
  - Valutazione dei depositi di ferro epatico (LIC): dall'età di 10 anni (dall'età di 15 anni nei pazienti con HbH) e poi ogni 1-2 anni
  - valutazione del ferro epatico (LIC) nei pazienti in terapia chelante: ogni 6-12 mesi, da individualizzare in rapporto ai valori iniziali di LIC e all'andamento della ferritina. Nei pazienti in terapia con DFX è raccomandata la sospensione della terapia chelante per valori di LIC < 3 mg/gtes o ferritina < 300 ng/ml (in mancanza del LIC); la valutazione del LIC è raccomandata ogni 3 mesi quando la ferritina è < 800 ng/ml, e nel caso di ferritina < 300 ng/ml per confermare o sospendere la terapia
  - Valutazione dei depositi di ferro cardiaco: complicanza rara e tardiva; da individualizzare in rapporto alla entità del sovraccarico epatico e al quadro clinico.

### 3.2.6 Farmaci chelanti

I farmaci attualmente disponibili per la terapia chelante sono i seguenti:

- Deferoxamina
- Deferiprone
- Deferasirox

Le caratteristiche principali dei farmaci sono reperibili nelle rispettive schede tecniche.

In Tabella sono riportati le indicazioni riferite al monitoraggio della tossicità; la frequenza di indicazione non prescinde dalla valutazione clinica.

<b>Monitoraggio della tossicità</b>			
	<b>Deferoxamina DFO</b>	<b>Deferiprone DFP</b>	<b>Deferasirox DFX</b>
Tollerabilità soggettiva anamnesi, esame obiettivo	Almeno ogni tre mesi	Almeno ogni tre mesi	Almeno ogni tre mesi
Otossicità: anamnesi, es audiometrico	annuale mantenere indice terapeutico <0.025 (dose media giornaliera settimanale in mg/kg/ferritina ng/ml)	annuale	annuale
Tossicità oculare anamnesi, visita oculistica	annuale	annuale	annuale
Ritardo di crescita Accrescimento, stadio puberale in età pediatrica	ogni 3 mesi	ogni 3 mesi	ogni 3 mesi
Displasia scheletrica Rx colonna, mano-polso in età pediatrica	ogni 2-3 anni		
Alterazioni emocromo neutropenia- agranulocitosi- piastrinopenia		Settimanale nel primo anno di terapia, poi ogni 2-4 settimane, o ad ogni trasfusione	mensile
Alterazione funzione glomerulare (dosaggio della creatinina, calcolo eGFR)			prima di iniziare la terapia, settimanalmente nel primo mese dopo l'inizio o la modifica della dose, poi una volta al mese
Alterazione funzione epatica (AST, ALT, FA, bil tot- dir)		mensile nei primi 6 mesi	prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante il primo mese e poi mensilmente.
Tubulopatia renale (Es urine, Prot/creat)			prima di iniziare la terapia; poi una volta al mese
Deficit di Zn (Dosaggio Zn sierico)		ogni 6 mesi	

In caso di eventi avversi e/o modifiche di efficacia si interviene con la riduzione della dose, o con la sospensione transitoria o definitiva del chelante e con il cambio di farmaco. Si rimanda alla scheda tecnica il comportamento da osservare nel dettaglio per la gestione e la prevenzione dei singoli eventi.

### **3.2.7 Prescrizione della terapia chelante**

I chelanti possono essere utilizzati in monoterapia o in associazione.

L'associazione può essere costituita da:

1. uso alternato o sequenziale, cioè con somministrazione di due farmaci in giorni diversi della settimana.
2. combinazione di due farmaci, cioè con somministrazione di due farmaci nella stessa giornata.

Al momento attuale, in base alle indicazioni terapeutiche registrate, tutti e tre i farmaci chelanti sono prescrivibili in monoterapia e in terapia alternata o sequenziale.

La combinazione di Deferoxamina e Deferiprone è consentita ai sensi della Legge 648/96.

La terapia di associazione combinata di due chelanti è riportata solo nella scheda tecnica del DFP: "Ferriprox in associazione con un altro chelante è indicato nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando la monoterapia con un chelante del ferro è inefficace, o quando la prevenzione o il trattamento delle conseguenze potenzialmente fatali del sovraccarico di ferro (principalmente sovraccarico cardiaco) giustifica la correzione rapida o intensiva".

Deferoxamina e Deferasirox sono approvati per l'uso in monoterapia.

### **3.2.8 Scelta della terapia chelante**

La scelta del regime di chelazione (farmaco, dose, frequenza) dipende da molti fattori, tra cui il tipo di emoglobinopatia, l'età, la trasfusione dipendenza, l'entità dell'apporto trasfusionale di ferro, la severità dei depositi epatici e cardiaci, la presenza di cardiopatia, complicanze endocrine associate, tossicità ed efficacia dei farmaci chelanti utilizzati in pregressi trattamenti, compatibilità con altre terapie in corso e qualità di vita.

La scelta va pertanto individualizzata in rapporto alle necessità e caratteristiche cliniche del paziente.

La verifica periodica dell'adeguatezza della terapia prescritta (dose in rapporto al peso e all'apporto di ferro trasfusionale; aggiustamento della dose in base all'andamento della ferritina e dei depositi di ferro tissutali per evitare sovrachelazione o chelazione insufficiente; aggiustamento della dose in base ai dati di funzione epato-renale), e della adesione del paziente alla terapia e ai controlli necessari per monitorare la tossicità dei farmaci sono cruciali per ottenere gli obiettivi prefissati dal regime chelante prescelto e per evitare l'insorgenza di effetti collaterali.

L'adesione non ottimale alla terapia chelante è tra i fattori principali d'insuccesso del trattamento prescritto e condiziona la prognosi della malattia. Essa va pertanto valutata periodicamente con colloqui individuali, atti a verificare la corretta esecuzione della terapia (dosaggio, modalità di assunzione del farmaco) e le difficoltà presenti, al fine di risolvere i problemi attraverso tutti gli strumenti disponibili (terapia per via orale, terapia di associazione, cambio di aghi per infusione sottocute, supporto psicologico).

**Terapia chelante nel paziente politrasfuso con talassemia** in prima istanza sempre va considerata la monoterapia (DFO e DFX prima scelta; DFP seconda scelta); la possibilità di ricorrere alla terapia con i chelanti in associazione può essere presa in considerazione nei pazienti in cui la monoterapia sia risultata inadeguata.

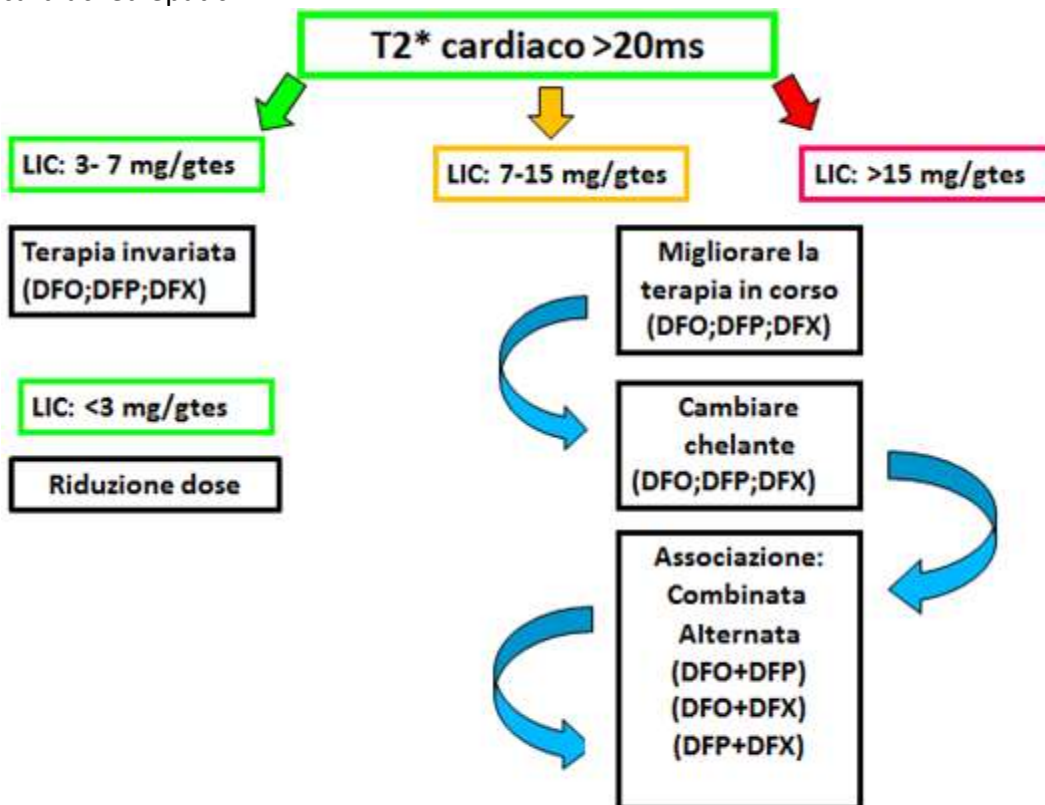
La terapia chelante alternata/sequenziale trova indicazione in pazienti in cui la monoterapia con i farmaci disponibili è risultata inefficace, di solito per l'impossibilità di eseguire un dosaggio ottimale a causa di intolleranza e/o tossicità; essa consente di mantenere una stabilità dei depositi ma può essere insufficiente nel ridurre i depositi nei pazienti con elevato sovraccarico o con apporto trasfusionale elevato.

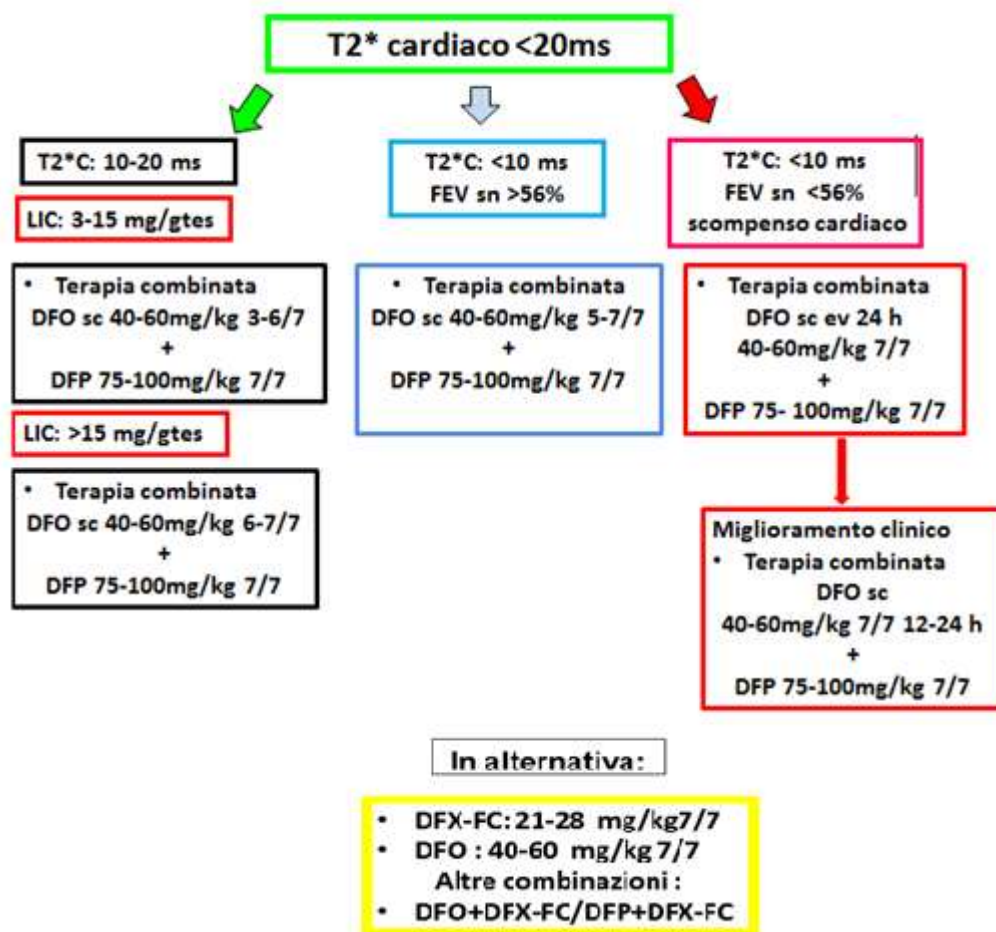
La terapia con farmaci chelanti in combinazione è indicata nei pazienti con elevato sovraccarico di ferro, da praticare per il periodo di tempo necessario per ottenere la normalizzazione dei depositi e a cui segue il ritorno ad una monoterapia.

La terapia combinata associata DFO+ DFP è stata utilizzata per la prima volta nel 1998 e in seguito confermata come terapia altamente efficace in numerosi lavori pubblicati nella letteratura scientifica negli anni successivi. Tale tipo di terapia combinata nelle linee guida internazionali della Thalassemia International Foundation (TIF) (Guidelines for the clinical management of transfusion dependent thalassaemia, 2021) è raccomandata come terapia di prima scelta nel paziente talassemico con scompenso cardiaco da siderosi o con siderosi cardiaca molto severa ( $T2^*$  cardiaco  $< 6$  ms).

Negli ultimi anni sono stati pubblicati alcuni studi su altri regimi chelanti in combinazione, e cioè combinazione DFO+DFX e combinazione DFX+DFP: entrambe le combinazioni utilizzate per un periodo di 6-12 mesi fino a 24 mesi in pazienti con sovraccarico severo, hanno ridotto significativamente la siderosi cardiaca ed epatica, senza effetti collaterali di rilievo in aggiunta a quelli già noti per i singoli farmaci chelanti. Queste combinazioni sono pertanto da considerare in pazienti selezionati in cui altri approcci terapeutici hanno fallito.

Di seguito, vengono suggeriti due algoritmi sull'uso dei chelanti in rapporto alla entità dei depositi cardiaci ed epatici.





### Terapia chelante nel paziente con NTDTI

Il DFO (farmaco di prima scelta) è utilizzato generalmente a dosaggi di 20-30 mg/kg per 3-5 volte la settimana in rapporto alla entità della siderosi epatica e ai livelli di ferritina sierica.

Il DFX-FC è prescrivibile per pazienti di età > 10 anni in cui la terapia con DFO è inadeguata (seconda scelta) e quando vi è evidenza di un sovraccarico di ferro (concentrazione del ferro epatico  $\geq 5$  mg/tes e/o ferritina sierica costantemente >800 ng/ml), alla dose iniziale di 7 mg/kg/die e a dosi mai superiori a 14mg/kg. Per l'aggiustamento della dose, per il monitoraggio e la sospensione della terapia si raccomanda una attenta lettura della scheda tecnica.

Il DFP non è prescrivibile nei pazienti con NTDT; in casi selezionati la terapia off label del DFP può essere supportata in alcuni studi clinici (vedi bibliografia), che suggeriscono di considerare il DFP come una opzione quando il DFO e DFX sono controindicati/inadeguati.

**Terapia chelante nel paziente politrasfuso con drepanocitosi:** possono essere utilizzati il DFO (prima scelta) e DFX (seconda scelta) in monoterapia. Il DFP non è prescrivibile nei pazienti con drepanocitosi. L'eventuale uso off-label del DFP in casi selezionati può essere supportato da alcuni studi clinici (vedi bibliografia).

### Terapia chelante nel paziente in età pediatrica:

- **età inferiore ai 2 anni:** i pazienti in terapia trasfusionale fin dai primi mesi di vita spesso raggiungono un numero di unità trasfuse e valori di ferritina elevati tali da rendere necessario l'inizio della terapia chelante prima dei 2 anni di età; in questi casi l'unico farmaco attualmente prescrivibile è il DFO (iniziare con basse dosi di 20-25 mg/kg, senza mai superare 40mg/kg)



- **età 2-6 anni:** in questa fascia di età non è prescrivibile il DFP

In casi selezionati in cui fosse necessario ricorrere ad una chelazione alternativa off label del chelante, è utile considerare a supporto di tale decisione alcuni studi recenti (vedi bibliografia).

**Terapia chelante in gravidanza:** la terapia con qualsiasi chelante è sconsigliata e va sospesa immediatamente all'accertamento di gravidanza; in base ai dati pubblicati in letteratura relativo a circa 40 gravidanze in pazienti con TDT con esposizione al DFO, le raccomandazioni del TIF affermano che la terapia con DFO può essere utilizzata dal secondo trimestre di gravidanza nelle pazienti con sovraccarico severo e/o con segni di cardiopatia, in cui i potenziali benefici della terapia superano i potenziali rischi per il feto.

Per il rischio teratogeno e clastogeno riscontrato nell'animale, il DFP è controindicato in gravidanza.

**Terapia chelante durante l'allattamento al seno:** tutti i chelanti sono controindicati, in assenza di dati sulla concentrazione del chelante nel latte materno umano (scheda tecnica). Alcuni dati in letteratura hanno evidenziato che nel latte materno la quantità di DFO è molto bassa e non ne modifica la concentrazione del ferro; considerando il mancato assorbimento del farmaco per via intestinale, le raccomandazioni del TIF affermano che il DFO può essere usato durante l'allattamento senza rischi per il lattante.

L'allattamento rappresenta una controindicazione all'uso del DFP.

#### **Terapia chelante nel paziente con insufficienza renale:**

- **DFO:** poiché circa la metà del complesso Desferal-metallo è eliminata per via renale, occorre procedere con cautela in caso di grave insufficienza renale
- **DFP:** non è richiesto un adeguamento della dose in pazienti con insufficienza renale lieve, moderata o severa; la sicurezza e la farmacocinetica in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (eGFR < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) non sono state studiate
- **DFX:** non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale ed è controindicato nei casi con una clearance della creatinina stimata < 60 ml/min

**Nei pazienti dializzati** con sovraccarico di ferro e di alluminio, il DFO è abitualmente utilizzato con infusioni effettuate nel corso della seduta di emodialisi o di dialisi peritoneale; pertanto, la stessa modalità può essere considerata per la chelazione del ferro in eccesso nel paziente con emoglobinopatia in dialisi (dosi 20-40 mg/kg da discutere col nefrologo).

In letteratura sono riportate esperienze di chelazione con DFX-TD per os in pazienti dializzati con sovraccarico di ferro, che riportano una buona risposta clinica e tollerabilità (da concordare con il nefrologo; DFX non è stato studiato in pazienti con compromissione della funzionalità renale ed è controindicato in pazienti con clearance della creatinina stimata < 60 ml/min, vedi bibliografia).

#### **Terapia chelante in pazienti con compromissione della funzione epatica:**

L'aumento delle transaminasi a valori > 5 volte la norma è una indicazione alla sospensione transitoria della terapia chelante.

Nei pazienti con epatopatia cronica è necessario considerare una riduzione del dosaggio del chelante in rapporto al grado di compromissione della funzione epatica (lieve, moderata e severa, rispettivamente Child-Pugh classe A, B, C) e al farmaco in uso.

Si riporta quanto dichiarato nelle schede tecniche dei chelanti:

- **DFO:** non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione della funzionalità epatica
- **DFP:** non è richiesto alcun adeguamento del regime di dosaggio in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata; la sicurezza e la farmacocinetica del DFP in pazienti con insufficienza epatica severa non sono note

- DFX: nei casi con compromissione epatica lieve la dose è immutata; nei casi di compromissione epatica moderata si deve ridurre notevolmente la dose, seguita da un aumento progressivo fino ad un massimo del 50%; non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa.

### **3.3 Modulazione farmacologica dell'eritropoiesi**

Luspatercept è un agente di maturazione eritroide approvato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente, associata a beta-talassemia (GU n. 292/2021).

La prescrizione da parte dei Centri di riferimento per le talassemie ed emoglobinopatie deve avvenire mediante il relativo Piano terapeutico registro-web based AIFA dedicato.

Il farmaco è stato inserito in PTR con Det. n. 5109 del 18.03.2022.

La SITE ha prodotto un documento relativo all'identificazione e gestione del paziente con indicazione al trattamento con Luspatercept.

### **3.4 Farmaci per Drepanocitosi**

IDROSSIUREA: la terapia farmacologica delle drepanocitosi si avvale dell'uso di idrossiurea (idrossicarbamide, HU). I criteri di eleggibilità, le modalità d'uso ed effetti collaterali sono descritti nel documento del gruppo regionale e nelle linee guida nazionali AIEOP e SITE.

CRIZANLIZUMAB: con determina AIFA (determina 16 dicembre 2021 – Gazzetta Ufficiale serie Generale n.4 07/01/2022) è stato approvato l'uso di Crizanlizumab (anticorpo monoclonale anti p-selectina). La prescrizione da parte dei Centri di riferimento per le talassemie ed emoglobinopatie deve avvenire mediante il relativo Piano terapeutico registro web based AIFA dedicato.

Per i criteri di eleggibilità, prescrivibilità e rimborsabilità del farmaco si rimanda alla determina AIFA. Il farmaco è stato inserito in PTR con Det. n. 5109 del 18.03.2022.

## **3.5 Valutazioni specialistiche, indagini strumentali e di laboratorio**

### **3.5.1 Valutazioni specialistiche, indagini strumentali e di laboratorio per Talassemia Major, Talassemia Intermedia e altre anemie trasfusione-dipendenti**

Nelle sottostanti tabelle vengono elencati visite specialistiche, accertamenti strumentali ed esami di laboratorio previsti nell'assistenza del paziente con Talassemia Major, Talassemia Intermedia e altre anemie trasfusione-dipendenti.

Per i pazienti in terapia trasfusionale e/o chelante, essi hanno l'obiettivo di monitorare l'entità dell'accumulo di ferro, i danni secondari alla siderosi e all'anemia cronica, l'efficacia e la tossicità della terapia chelante in corso, le infezioni acquisite con la terapia trasfusionale.

Per i pazienti con emoglobinopatia non trasfusi e non chelati, l'obiettivo è di monitorare lo stato di salute e la comparsa precoce di alterazione dello stato clinico per un adeguato trattamento.

Ai pazienti adulti con problemi di infertilità può essere offerta la consulenza presso un Centro di Procreazione assistita, e per i pazienti maschi può essere offerta la criopreservazione dei gameti al fine della preservazione della fertilità.



Valutazioni cliniche					
		<i>Età pediatrica</i>	<i>Adulto</i>		
	<i>Età d'inizio</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Indicata per</i>	<i>Obiettivo</i>
<b>Esame clinico (dimensioni organi ipocondriaci)</b>	Diagnosi	Almeno 3-6 m	Almeno 3-6 m	Tutti i pazienti	
<b>Peso</b>	Diagnosi	Almeno 3-6 m	Almeno 6-12 m	Tutti i pazienti	
<b>Statura</b>	Diagnosi	3-6 m	6-12 m	Tutti i pazienti	
<b>Velocità di crescita</b>	Diagnosi	3-6 m		Tutti i pazienti	
<b>Stadio puberale</b>	8-10 anni	6-12 m		Tutti i pazienti	
<b>Verifica dello stato vaccinale</b>	Diagnosi	3-12 m	12 m	Tutti i pazienti	Richiami
<b>Colloquio individuale</b>	Diagnosi	1-3 m		Tutti i pazienti	Valutare adesione alla terapia prescritta (chelante, terapie complesse)
<b>Bilancio trasfusionale (Hb pre, ingresso di ferro)</b>		6-12 m		Tutti i pazienti in terapia trasfusionale	Ipersplenismo Adeguamento dosaggio del chelante
<b>Visita oculistica</b>	Prima di iniziare la terapia chelante NTDT: ≥ 20 anni	12 m		Tutti i pazienti in terapia chelante  NTDT: ≥ 20 anni	Tossicità del chelante Strie angioidi
<b>Esame audiometrico</b>	Prima di iniziare la terapia chelante	12 m		Pazienti in terapia chelante	Tossicità del chelante
<b>Visita cardiologica (ECG, ECO)</b>	Diagnosi	12 m (salvo diverse indicazioni cliniche)		Tutti i pazienti	tossicità del ferro e danno da anemia cronica
<b>Eco addome</b>	diagnosi	12 m (salvo diverse indicazioni cliniche)		Tutti i pazienti	tossicità del ferro e danno da anemia cronica epato- e splenomegalia
<b>Valutazione strumentale (siderosi d'organo/RMN, SQUID)</b>	Dopo 1-2 anni dall'inizio della terapia chelante (SQUID) e comunque > 6 anni (RMN)	12-24 mesi		Tutti i pazienti in trattamento trasfusionale e pazienti con TI non trasfusione dipendenti dopo i 10 anni di età	tossicità del ferro e danno da anemia cronica
<b>Fibroscan</b>	dopo i 10 anni di età	12-24 mesi (in rapporto alla stabilità/evoluzione clinica)		Tutti i pazienti	Indicatore di fibrosi epatica
<b>Densitometria</b>	Dopo i 20 anni di età	12-36 mesi (a seconda della gravità clinica)		Tutti i pazienti	Valutazione della densità ossea
<b>Visita endocrinologica</b>		6-12 m		Pazienti con problemi di crescita e pubertà, ipotiroidismo, ipoparatiroidismo, ipogonadismo, osteoporosi	Definire la diagnosi Valutare terapia (in atto o da iniziare)

<b>Visita ginecologica</b>			Ogni 1-2 anni	Terapia sostitutiva Terapia anticoncezionale Controllo di routine	Valutare la terapia in atto
<b>Visita epatologica</b>				Epatite HCV-HBV	Approfondimento diagnostico Valutare terapia specificata in atto o da iniziare
<b>Visita infettivologica</b>				HIV positività	Approfondimento diagnostico Valutare terapia specificata in atto o da iniziare
<b>Visita diabetologica, gastroenterologica, urologica, ortopedica, chirurgica, assistenza psicologica, ecc..</b>				Tutti i pazienti, su indicazione clinica	Definizione diagnostica e terapeutica
<b>Consulenza centro trapianto di midollo</b>	1-2 anni			Talassemia major	Valutazione per trapianto allogeneico di midollo

<b>Indagini di laboratorio</b>				
	<b>Età d'inizio</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Indicata per</b>	<b>Obiettivo</b>
Glicemia, funzionalità epatica e renale, coagulazione, reticolociti	Diagnosi	6-12 mesi	Tutti i pazienti	Indicatori di stato clinico generale
MALB	10 anni	3 volte per anno	Diabete	Segno precoce di glomerulosclerosi
Emocromo	Diagnosi	Alla trasfusione Ogni 3 mesi nei non trasfusi	Tutti i pazienti	Indicatore della terapia trasfusionale in atto Monitoraggio dell'andamento della anemia nei non trasfusi
Transaminasi	Diagnosi	Mensile nei trasfusi 3 mesi nei non trasfusi	Tutti i pazienti	Monitoraggio epatopatia su base siderotica o infettiva post-trasfusionale
HbF%	Diagnosi	6 mesi nei pazienti dopo l'inizio terapia con idrossiurea e al cambio del dosaggio; in seguito, almeno 1 volta all'anno	NTDT	Indicatore di efficacia della terapia con idrossiurea
Ferritina	Diagnosi	1-3 mesi	Tutti i pazienti in terapia chelante	Monitoraggio terapia chelante
Ferritina, sideremia, transferrina (%sat)		6 mesi	Pazienti con NTDT (intermedi)	Indicatore del possibile accumulo di ferro (NTDT)
OGTT	>15 anni	1-2 anni	Tutti i pazienti con sovraccarico di ferro e /o in terapia chelante, epatopatia cronica, obesità, familiarità positiva	Rischio di diabete
Funzionalità tiroidea (FT4, TSH)	>12 anni	12 mesi	Tutti i pazienti con sovraccarico di ferro e /o in terapia chelante	Rischio di ipotiroidismo primario (raro centrale)
Ca, P, Mg, FA, Vit D (PTH)	2 anni	12 mesi	Tutti i pazienti	Rischio di ipoparatiroidismo e deficit di vit D
Profilo infettivologico di base				
HCV Ab	1 volta all'anno se negativo			
HCV-RNA quantitativo	Se HCV-ab pos		Per terapia antivirale	Indicatore di efficacia della terapia antivirale
Genotipo HCV			Per terapia antivirale	Schema terapeutico specifico antivirale
HBV-DNA quantitativo			HBSAg pos, HbeAg pos	Per terapia antivirale
HIV-Ab	1 volta all'anno se negativo			
HIV-RNA			HIV-Ab pos	In terapia antivirale
HAV-Ab	Consigliare vaccinazione nei pazienti negativi			

Profilo infettivologico esteso per virus epatotropi			in caso di > ALT	Diagnosi eziologica di epatite acuta post-trasfusionale o da altra trasmissione
Valutazione trasfusionale: tipizzazione antigenica con identificazione dei principali antigeni eritrocitari immunogeni: metodica sierologica e/o molecolare	Diagnosi		Tutti i pazienti	Per prevenire lo sviluppo di alloimmunizzazione

### 3.5.2 Valutazioni specialistiche, indagini strumentali e di laboratorio per Drepanocitosi

Nelle sottostanti tabelle vengono elencati visite specialistiche, accertamenti strumentali ed esami di laboratorio previsti nell'assistenza del paziente con drepanocitosi, altra emoglobinopatia o altra anemia congenita.

Per i pazienti in terapia trasfusionale e/o chelante, essi hanno l'obiettivo di monitorare l'entità dell'accumulo di ferro, i danni secondari alla siderosi e all'anemia cronica, l'efficacia e la tossicità della terapia chelante in corso, le infezioni acquisite con la terapia trasfusionale.

Per i pazienti con emoglobinopatia non trasfusi e non chelati, l'obiettivo è di monitorare lo stato di salute e la comparsa precoce di alterazione dello stato clinico per un adeguato trattamento.

Ai pazienti adulti con problemi di infertilità può essere offerta la consulenza presso un Centro di Procreazione assistita, e per i pazienti maschi può essere offerta la criopreservazione dei gameti al fine della preservazione della fertilità.

Valutazioni cliniche/strumentali					
		<i>Età pediatrica</i>	<i>adulto</i>		
	<i>Età d'inizio</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Indicata per</i>	<i>Obiettivo</i>
<b>Esame clinico (esame obiettivo, organomegalia e SatO2)</b>	Diagnosi	3-6 m	3-6 m	Tutti i pazienti	
<b>Peso</b>	Diagnosi	Almeno 3-6 m	Almeno 6-12 m	Tutti i pazienti	
<b>Statura</b>	Diagnosi	3-6 m	6-12 m	Tutti i pazienti	
<b>Velocità di crescita</b>	Diagnosi	3-6 m		Tutti i pazienti	
<b>Stadio puberale</b>	8-10 anni	6-12 m		Tutti i pazienti	
<b>Verifica dello stato vaccinale</b>	Diagnosi	3-12 m	12 m	Tutti i pazienti	Richiami
<b>Colloquio individuale</b>	Diagnosi	1-3 m		Tutti i pazienti	Valutare adesione alla terapia prescritta
<b>Ecodoppler transcranico (TCD o TCCD)</b>	2 anni	Ogni anno (normal) o ogni 3-6 mesi (conditional) fino a 16 anni		Tutti i pazienti SS, Sbeta (SC su indicazione clinica)	Prevenzione dello stroke
<b>Eco addome</b>	Raccomandabile dopo il primo anno di età e comunque non oltre i 5 anni	Ogni 1-2 anni		Tutti i pazienti	Valutazione epato splenomegalia, calcolosi colecisti, segni di patologia renale
<b>Valutazione strumentale (siderosi d'organo/RMN, SQUID)</b>	Dopo 1-2 anni dall'inizio della terapia chelante (SQUID) e comunque > 6 anni (RMN)	12-24 mesi		Tutti i pazienti in trattamento trasfusionale	Tossicità del ferro e danno da anemia cronica

<b>Bilancio trasfusionale (Hb pre, ingresso di ferro)</b>		6-12 m		Tutti i pazienti in terapia trasfusionale	Ipersplenismo Adeguamento dosaggio del chelante
<b>Visita oculistica</b>	Raccomandabile dopo il primo anno di età e comunque non oltre i 10 anni	12 m		Tutti i pazienti	retinopatia
<b>Esame audiometrico</b>	6 anni	24 m		Tutti i pazienti	ipoacusia
<b>Visita cardiologica (ECG, ECO)</b>	Raccomandabile dai primi anni di vita e comunque non oltre gli 8 anni	12 m		Tutti i pazienti	Danno da anemia cronica, segni precoci di ipertensione polmonare, tossicità del ferro
<b>test di funzionalità respiratoria ed eventuale visita pneumologica</b>	6 anni (o prima in caso di sintomatologia respiratoria)	12 m	Su indicazione clinica	S drepanocitica complicata da asma e/o episodi di sindrome toracica acuta	Monitoraggio complicanza
<b>Valutazione neurocognitiva</b>	Auspicabile dai 6 anni	Possibilmente ad ogni ciclo scolastico	Su indicazione clinica	Tutti i pazienti SS, Sbeta (SC su indicazione clinica)	
<b>RMN cerebrale</b>	Se segni clinici o in caso di TCD alterato o in caso di deficit cognitivi			Tutti i pazienti	Monitoraggio complicanza
<b>Visita specialistica neurologica/neuroradiologica, ortopedica/fisiatrica, chirurgica, urologica, ginecologica, infettivologica, assistenza psicologica, ecc..</b>				Su indicazione clinica	Definizione diagnostica e terapeutica
<b>Consulenza centro trapianto di midollo</b>	Eseguire HLA ai familiari, consulenza a età 1-2 anni o all'insorgenza di aggravamento clinico				Valutazione per trapianto allogenico

**Indagini di laboratorio**

	<i>Età d'inizio</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Indicata per</i>	<i>Obiettivo</i>
Glicemia, funzionalità epatica e renale, coagulazione, reticolociti	Diagnosi	6-12 mesi	Tutti i pazienti	Indicatori di stato clinico generale
Esame urine	5 anni	2 volte per anno	Tutti i pazienti	Ipostenuria/enuresi
MALB	8 anni	1 volta per anno	Tutti i pazienti	Segno precoce di glomerulosclerosi
Emocromo	Diagnosi	Alla trasfusione Ogni 3 mesi nei non trasfusi	Tutti i pazienti	Indicatore della terapia trasfusionale in atto Monitoraggio dell'andamento della anemia nei non trasfusi
Transaminasi	Diagnosi	Mensile nei trasfusi 3 mesi nei non trasfusi	Tutti i pazienti	Monitoraggio epatopatia su base siderotica o infettiva post-trasfusionale
LDH	Diagnosi	6 mesi		Marcatore di rischio per alcune complicanze
HbS%	Diagnosi	Pre – trasfusionale, post se possibile		Indicatore di efficacia della terapia trasfusionale in atto
HbF%	Diagnosi	6 mesi nei pazienti dopo l'inizio terapia con idrossiurea e al cambio del dosaggio; in seguito, almeno 2 volte all'anno		Indicatore di efficacia della terapia con idrossiurea
Ferritina	Diagnosi	1-3 mesi	Tutti i pazienti in terapia chelante	Monitoraggio terapia chelante
Ferritina, sideremia, transferrina (%sat)		6 mesi		Indicatore di possibile carenza marziale
Valutazione trasfusionale: tipizzazione antigenica con identificazione dei principali antigeni eritrocitari immunogeni: metodica sierologica e/o molecolare	Diagnosi		Tutti i pazienti	Per prevenire lo sviluppo di alloimmunizzazione
Funzionalità tiroidea (FT4, TSH)	>12 anni	12 mesi	Tutti i pazienti con sovraccarico di ferro e /o in terapia chelante	Rischio di ipotiroidismo primario (raro centrale)
Ca, P, Mg, FA, Vit D (PTH)	2 anni	12 mesi	Tutti i pazienti	Rischio di ipoparatiroidismo e deficit di vit D
Profilo infettivologico di base				
HCV Ab	1 volta all'anno se negativo			
HCV-RNA quantitativo	Se HCV-ab pos		Per terapia antivirale	Indicatore di efficacia della terapia antivirale
Genotipo HCV			Per terapia antivirale	Schema terapeutico specifico antivirale
HBV-DNA quantitativo			HBsAg pos, HbeAg pos	Per terapia antivirale
HIV-Ab	1 volta all'anno se negativo			

HIV-RNA			HIV-Ab pos	In terapia antivirale
HAV-Ab	Consigliare vaccinazione nei pazienti negativi			
Profilo infettivologico esteso per virus epatotropi			In caso di > ALT	Diagnosi eziologica di epatite acuta post-trasfusionale o da altra trasmissione



#### **4. DEFINIZIONE DEGLI OBIETTIVI PER L'ASSISTENZA AL PAZIENTE CON TALASSEMIA ED EMOGLOBINOPATIA**

Il presente documento ha lo scopo di definire alcuni obiettivi da raggiungere per un'appropriatezza assistenza globale del paziente con talassemia ed emoglobinopatia nel corso del prossimo quadriennio 2021-2024. Essi riguardano alcuni aspetti relativi alla terapia trasfusionale (obiettivo A) e ai controlli clinici periodici (obiettivo B), l'individuazione nei centri Hub & Spoke di specialisti dedicati alle consulenze dei pazienti e la standardizzazione del processo assistenziale (obiettivo C) con la diffusione di documenti regionali.

Per garantire l'appropriatezza assistenza i medici dei centri per le emoglobinopatie si rendono disponibili, negli orari di apertura dei propri ambulatori, a supportare i servizi di Pronto Soccorso e le altre Unità Operative nelle quali siano ricoverati pazienti con emoglobinopatie.

Negli stessi orari di apertura si rendono disponibili a rispondere alle chiamate dei pazienti, compatibilmente con l'organizzazione interna del centro stesso.

Inoltre, al fine di garantire la continuità dell'assistenza tra centro specialistico ospedaliero e medici del territorio, i medici dei centri mantengono costanti contatti con il medico di base per qualunque consultazione sugli aspetti clinici del paziente.

I centri forniscono la consulenza genetica di I livello e indirizzano i pazienti all'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara (Servizio di Genetica Medica) per la consulenza genetica di II livello.

##### **Obiettivo A: TERAPIA TRASFUSIONALE**

Ciascun centro per la talassemia dovrà verificare i livelli medi annuali di Hb pretrasfusionale nei pazienti con TM (talassemia major) e TDT (talassemia intermedia trasfusione dipendente), i livelli medi annuali di HbS pretrasfusionale o preexanguinotrasfusione nei pazienti con sindrome drepanocitica, e la data di raccolta di un campione annuale delle unità di GR trasfuse

##### **Indicatore A1: Hb pre-trasfusionale nei pazienti politrasfusi con talassemia**

**Fonte dell'indicatore:** linee guida TIF 2021, raccomandazioni SITE-SIMTI 2014

**Definizione:** l'obiettivo della terapia trasfusionale nei pazienti con TM e con TDTI è di mantenere valori medi annuali di Hb pretrasfusionale compresi tra  $\geq 9$  e  $\leq 10,5$ g/dl.

**Eccezioni:** pazienti con cardiopatia in cui i livelli di Hb pretrasfusionale possono raggiungere valori fino a 12g/dl; pazienti difficili da trasfondere per allo-autoAb o con gravi forme di ipersplenismo; pazienti con scarsa adesione al protocollo trasfusionale proposto. Le eccezioni non sono considerate nel calcolo dello standard, ma vengono comunque segnalate.

**Origine dei dati:** desunti dalle cartelle cliniche

**Calcolo dello standard (%):**

- **Numeratore:** numero di pazienti con Hb pretrasfusionale annuale media compresa tra  $\geq 9$ - e  $\leq 10,5$ g/dl, escluse le eccezioni
- **Denominatore:** numero totale di pazienti con TM e TDT nell'anno, escluse le eccezioni

Standard indicatore A1	ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2022	100%	90%	
Valore anno 2023	100%	90%	
Valore anno 2024	100%	95%	
Valore anno 2025	100%	95%	

\*Fonte dello standard atteso: accordo interno, risultati piano triennale 2016-2019

### **Indicatore A2: HbS% pre-trasfusionale nei pazienti con drepanocitosi in terapia trasfusionale semplice o di exsanguinotrasfusione regolare**

Fonte dell'indicatore: linee guida AIEOP 2018, raccomandazioni SITE 2014

**Definizione:** nei pazienti con drepanocitosi l'obiettivo della terapia con trasfusioni semplici o di exsanguinotrasfusioni regolari e periodiche indicata per la prevenzione di crisi vaso-occlusive (es: stroke, crisi dolorose, ACS) è di mantenere livelli di HbS% pre-trasfusionale  $\leq 40\%$ .

**Eccezioni:** pazienti in cui la prevenzione delle complicanze è risultata efficace anche con valori di HbS pre-trasfusionale  $> 40\%$ ; pazienti difficili da trasfondere per allo-autoAb; pazienti con scarsa adesione al protocollo trasfusionale proposto. Le eccezioni non sono considerate nel calcolo dello standard, ma vengono comunque segnalate.

**Origine dei dati:** desunti dalle cartelle cliniche

**Calcolo dello standard (%):**

- **Numeratore:** numero di pazienti con drepanocitosi in regolare terapia trasfusionale o di exsanguinotrasfusione con HbS media annuale pre-trasfusionale o pre-exsanguinotrasfusione  $\leq 40\%$ , escluse le eccezioni.
- **Denominatore:** numero totale di pazienti con drepanocitosi in regolare terapia trasfusionale o di exsanguinotrasfusione nell'anno, escluse le eccezioni.

standard indicatore A2	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2022	100%	90%	
Valore anno 2023	100%	90%	
Valore anno 2024	100%	95%	
Valore anno 2025	100%	95%	

\*Fonte dello standard atteso: accordo interno, risultati PT 2016-2019

### **Obiettivo B: ACCERTAMENTI PERIODICI**

Gli accertamenti periodici (di laboratorio, strumentali, visite specialistiche) di cui necessita un paziente con talassemia ed emoglobinopatia hanno lo scopo di valutare l'efficacia e tossicità delle terapie chelanti in corso, la diagnosi precoce e la terapia delle più comuni complicanze secondarie alla anemia cronica e all'accumulo di ferro. Il tipo e la periodicità della diagnostica, delineati nella sezione 3, variano in rapporto al tipo di emoglobinopatia, all'età del paziente, alle complicanze già presenti e alle terapie in corso.

Sono stati definiti 9 indicatori, la periodicità del loro monitoraggio e i rispettivi standard ottimali e attesi.

### **Indicatore B1: esame oculistico in pazienti in terapia chelante, drepanocitosi, TI**

**Fonte dell'indicatore:** linee guida TIF 2021, AIEOP 2018

**Definizione:** una visita oculistica annuale è indicata in tutti i pazienti in terapia chelante, nei pazienti con drepanocitosi con età  $\geq 10$  anni (retinopatia proliferativa), nei pazienti con NTDT con età  $\geq 20$  anni (strie angioidi; Aessopos et al, Blood, 2002;99:30-35).

**Origine dei dati:** flussi correnti, laddove possibile o desunti dalle cartelle cliniche

**Calcolo dello standard (%):**

- **Numeratore:** numero di pazienti con indicazione alla visita oculistica che hanno eseguito l'esame nell'anno.
- **Denominatore:** numero di pazienti con indicazione alla visita oculistica nell'anno.

Standard indicatore B1	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2022	100%	80%	
Valore anno 2023	100%	80%	
Valore anno 2024	100%	80%	
Valore anno 2025	100%	80%	

\*Fonte dello standard atteso: accordo interno, risultati precedente PT 2016-2019, con una previsione del – 20% in relazione alla discrezionalità del paziente stesso

### **Indicatore B2: esame audiometrico in pazienti in terapia chelante**

**Fonte dell'indicatore:** linee guida TIF 2021

**Definizione:** tutti i pazienti con emoglobinopatia in terapia chelante dovrebbero eseguire almeno una volta all'anno l'esame audiometrico per il rischio di ipoacusia neurosensoriale indotta dai chelanti.

**Origine dei dati:** flussi correnti, laddove possibile o desunti dalle cartelle cliniche

**Calcolo dello standard (%):**

- **Numeratore:** numero dei pazienti in terapia chelante che hanno eseguito l'esame nell'anno.
- **Denominatore:** numero di pazienti in terapia chelante nell'anno.

Standard indicatore B2	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2022	100%	80%	
Valore anno 2023	100%	80%	
Valore anno 2024	100%	80%	
Valore anno 2025	100%	80%	

\***Fonte dello standard atteso:** accordo interno, risultati precedente PT 2016-2019, con una previsione del – 20% in relazione alla discrezionalità del paziente stesso

### **Indicatore B3: visita cardiologica in pazienti con TM, TI e drepanocitosi**

**Fonte dell'indicatore:** linee guida TIF 2017 (in riferimento alla TI), TIF 2021, AIEOP 2018, raccomandazioni SITE 2014

**Definizione:** la visita cardiologica (ECG ed ecocardio) è indicata almeno una volta all'anno nei pazienti con TM, TI e drepanocitosi per il monitoraggio delle possibili complicanze (disfunzione, aritmia e ipertensione polmonare) dovute all'anemia, emolisi, accumulo di ferro.

**Origine dei dati:** flussi correnti, laddove possibile o desunti dalle cartelle cliniche

**Calcolo dello standard (%):**

- **Numeratore:** numero di pazienti con indicazione all'indagine che hanno eseguito la visita cardiologica nell'anno.
- **Denominatore:** numero di pazienti con indicazione all'indagine nell'anno.

<b>Standard indicatore B3</b>	ottimale	Atteso*	Ottenuto
<b>Valore anno 2022</b>	<b>100%</b>	<b>80%</b>	
<b>Valore anno 2023</b>	<b>100%</b>	<b>80%</b>	
<b>Valore anno 2024</b>	<b>100%</b>	<b>80%</b>	
<b>Valore anno 2025</b>	<b>100%</b>	<b>80%</b>	

\***Fonte dello standard atteso:** accordo interno; risultati precedente PT 2016-2019, con una previsione del – 20% in relazione alla discrezionalità del paziente stesso

### **Indicatore B4: valutazione dei depositi di ferro epatico in pazienti politrasfusi e con talassemia intermedia non trasfusione dipendente (NTDT)**

**Fonte dell'indicatore:** linee guida TIF 2021, AIEOP 2018

**Definizione:** la determinazione del ferro epatico (metodica: RM o SQUID) è un'indagine fondamentale per stabilire l'inizio della chelazione e l'efficacia della terapia chelante in atto; essa è consigliata periodicamente, almeno ogni 1-2 anni, nei pazienti politrasfusi (TM, TDTI, drepanocitosi) dall'inizio della terapia chelante, nei pazienti con NTDT dall'età di 10 anni in poi (dai 15 anni se HbH).

**Sedi regionali in cui è possibile eseguire l'indagine RM (T2\*):**

Ospedale del Delta – AUSL di Ferrara; Arcispedale Sant'Anna - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara; Policlinico di Modena – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.

**Sede in cui è possibile eseguire l'indagine SQUID**

valutazione alternativa per i pazienti che non sono in grado di eseguire la RM (età pediatrica, claustrofobia, portatori di pacemaker). Sede: Orbassano (Torino), presso il Centro della Microcitemia.

**Origine dei dati:** flussi correnti laddove possibile, o desunti dalle cartelle cliniche

**Calcolo dello standard (%):**

- **Numeratore:** numero di pazienti in cui è indicata l'indagine e che hanno eseguito almeno una valutazione nel biennio 2021-2022 e nel biennio 2023-2024, escluse le eccezioni.
- **Denominatore:** numero di pazienti in cui è indicata l'indagine presenti nel centro nel biennio 2021-2022 e nel biennio 2023-2024, escluse le eccezioni.

Standard indicatore B4	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2022-2023	100%	95%	
Valore anno 2024-2025	100%	95%	

\*Fonte dello standard atteso: accordo interno; risultati precedente PT 2016-2019; una previsione del - 10% in relazione alla discrezionalità del paziente stesso

### **Indicatore B5: valutazione dei depositi di ferro cardiaco in pazienti con TM e TDTI in terapia trasfusionale regolare**

**Fonte dell'indicatore:** linee guida TIF 2017 (TI), TIF 2021

**Definizione:** nei pazienti con TM e TI in terapia trasfusionale regolare (TDT), la valutazione dei depositi di ferro cardiaco con RM, tecnica del T2\*, ha un ruolo fondamentale per la diagnosi e la prevenzione della cardiopatia siderotica. La RM è consigliata periodicamente, almeno ogni 1-2 anni a partire dall'età di 8 anni o comunque non appena il paziente è in grado di collaborare alla procedura diagnostica. Sono esclusi dall'indagine i pazienti con TI non trasfusione dipendenti (NTDT) e i pazienti con drepanocitosi (questi ultimi anche se politrasfusi) poiché in queste categorie di pazienti la siderosi cardiaca è un evento raro e non è ancora stata ben definita l'età in cui eseguire la prima indagine e la periodicità del follow-up.

**Eccezioni:** pazienti con claustrofobia o in cui l'esame è controindicato o bambini non collaboranti all'indagine.

**Origine dei dati:** desunti dalle cartelle cliniche

**Calcolo dello standard (%):**

- **Numeratore:** numero di pazienti con TDT di età  $\geq 8$  anni che hanno eseguito almeno una indagine nel biennio 2021-2022 e nel biennio 2023-2024, escluse le eccezioni.
- **Denominatore:** numero di pazienti con TM e TDTI di età  $\geq 8$  anni presenti nel centro nel biennio 2021-2022 e nel biennio 2023-2024, escluse le eccezioni.

Standard indicatore B5	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2022-2023	100%	95%	
Valore anno 2024-2025	100%	95%	

\*Fonte dello standard atteso: accordo interno; risultati PT 2016-2019

### **Indicatore B6: ecodoppler transcranico (TCD) o color doppler transcranico (TCCD) dei vasi cerebrali per la prevenzione primaria dello stroke nei pazienti con drepanocitosi**

**Fonte dell'indicatore:** linee guida AIEOP 2018

**Definizione:** per la prevenzione primaria dello stroke cerebrale, il paziente con drepanocitosi necessita di un controllo annuale TCD o TCCD dei vasi cerebrali dall'età di almeno 2 anni fino all'età

di 16 anni. L'esame consente di identificare i pazienti ad alto rischio di stroke da sottoporre a terapia regolare con trasfusioni o exsanguinotrasfusioni.

**Origine dei dati:** desunti dalle cartelle cliniche

**Calcolo dello standard (%):**

- **Numeratore:** pazienti con drepanocitosi di età 2-16 anni sottoposti a TCD o TCCD nell'anno
- **Denominatore:** totale dei pazienti con drepanocitosi di età 2-16 anni presenti nell'anno

Standard indicatore B6	ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2022	100%	95%	
Valore anno 2023	100%	95%	
Valore anno 2024	100%	95%	
Valore anno 2025	100%	95%	

\*Fonte dello standard atteso: accordo interno; risultati del PT 2016-2019

### **Indicatore B7: valutazione della mineralizzazione ossea nei pazienti con Talassemia major e intermedia**

**Fonte dell'indicatore:** linee guida TIF 2017 (TI), TIF 2021

**Definizione:** la ridotta mineralizzazione ossea (osteoporosi-osteopenia) è una complicanza molto frequente nei pazienti con TM e TI, predisponente alla comparsa di fratture patologiche, con patogenesi multifattoriale (ipogonadismo, deficit di vitamina D, espansione midollare, sovraccarico di ferro), diagnosticabile tramite la densitometria ossea (DXA) lombare e femorale. La DXA è consigliata dall'età adolescenziale a frequenza annuale o bi-annuale. Si ritiene opportuno che tale diagnostica venga programmata in tutti i pazienti con TM e TI di età  $\geq 18$  anni almeno 1 volta ogni 2 anni.

**Origine dei dati:** desunti dalle cartelle cliniche

**Calcolo dello standard (%):**

- **Numeratore:** numero di pazienti di età  $\geq 18$  anni che hanno eseguito l'esame dexa nel biennio 2022-2023 e 2024-2025.
- **Denominatore:** numero di pazienti di età  $\geq 18$  anni presenti nel biennio 2022-2023 e 2024-2025.

Standard indicatore B7	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2022-2023	100%	95%	
Valore anno 2024-2025	100%	95%	

**Fonte dello standard atteso:** accordo interno; una previsione del - 5% in relazione alla discrezionalità del paziente stesso

### **Indicatore B8: consulenza endocrinologica per pazienti con TM e TI con diagnosi di osteopenia/osteoporosi**

**Fonte dell'indicatore:** linee guida TIF 2017 (TI), TIF 2021

**Definizione:** la diagnosi di riduzione della massa ossea (osteopenia/osteoporosi) è una indicazione alla consulenza endocrinologica; essa ha l'obiettivo di approfondire l'inquadramento diagnostico e di definire una terapia appropriata, se necessaria.

**Origine dei dati:** desunti dalle cartelle cliniche

**Calcolo dello standard (%):**

- **Numeratore:** pazienti con TM e TI di età  $\geq 18$  anni con diagnosi di osteopenia/osteoporosi che hanno eseguito la consulenza endocrinologica nel biennio 2022-2023 e 2024-2025.
- **Denominatore:** pazienti con TM e TI di età  $\geq 18$  anni con diagnosi di osteopenia/osteoporosi presenti nel biennio 2022-2023 e 2024-2025.

Standard indicatore B8	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2022-2023	100%	95%	
Valore anno 2024-2025	100%	95%	

\*Fonte dello standard atteso: accordo interno; una previsione del - 5% in relazione alla discrezionalità del paziente stesso

#### **Indicatore B9: verifica dello stato vaccinale**

**Fonte dell'indicatore:** linee guida TIF 2021, AIEOP 2018

**Definizione:** per la prevenzione delle malattie invasive batteriche, della infezione da HBV e HAV, tutti i pazienti necessitano di copertura vaccinale per pneumococco, meningococco, Haemophilus Influenzae, virus dell'epatite B e dell'epatite A. La vaccinazione antinfluenzale è consigliata ogni anno. Inoltre, va verificata la copertura vaccinale per Covid-19.

Si raccomanda una revisione annuale dello stato vaccinale di ogni paziente, a cui deve seguire, se necessario, l'invio del paziente presso gli uffici competenti di immunoprofilassi per il completamento delle vaccinazioni.

**Origine dei dati:** desunti dalle cartelle cliniche

**Calcolo dello standard (%):**

- **Numeratore:** pazienti in cui è stato valutato lo stato vaccinale nell'anno
- **Denominatore:** tutti i pazienti presenti nell'anno

Standard indicatore B9	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2022	100%	95%	
Valore anno 2023	100%	95%	
Valore anno 2024	100%	95%	
Valore anno 2025	100%	95%	

\*Fonte dello standard atteso: accordo interno; una previsione del -5% per difficoltà di alcuni pazienti a recuperare l'attestato delle vaccinazioni eseguite

**Obiettivo C: STANDARDIZZAZIONE DEL PROCESSO ASSISTENZIALE ATTRAVERSO ELABORAZIONE DI PROTOCOLLI CONDIVISI**

Ciascun centro per le emoglobinopatie dovrà aderire a protocolli condivisi di terapia e follow-up dei pazienti la cui produzione, diffusione ed implementazione dovrà avvenire nell'ambito del Gruppo Tecnico Regionale.

Si valuteranno le modalità attraverso le quali implementare una strategia di informazione ai fini della prevenzione delle emoglobinopatie a livello regionale.

**Indicatore C1: produzione, diffusione ed implementazione di procedure regionali relative a problematiche specifiche.**

**Definizione:** produzione, diffusione ed implementazione di procedure regionali relative a problematiche specifiche.

**Verifica dei dati:** presenza della procedura nei centri.

Indicatore C1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2022		
Valore anno 2023	<b><i>Elaborazione di procedure regionali relative a: Fertilità e gravidanza nelle talassemie e nella drepanocitosi Prevenzione, diagnosi e trattamento delle sindromi iperemolitiche</i></b>	
Valore anno 2024		
Valore anno 2025		



## 5. MODALITÀ DI PRESCRIZIONE DI ALTRI FARMACI DI USO COMUNE NELLA TALASSEMIA ED EMOGLOBINOPATIE

La prescrizione di altri farmaci per i pazienti con emoglobinopatie avviene secondo le indicazioni cliniche riconosciute e convalidate dalle note ministeriali. È opportuno che la prescrizione dei farmaci sia effettuata tramite l'apposita scheda integrata nel sistema informativo regionale delle Malattie Rare. L'utilizzo del suddetto sistema informativo è obbligatorio nei casi in cui si richieda l'erogazione gratuita di farmaci di fascia C e di fascia A o H off label.

<i>Farmaco</i>	<i>Classe</i>	<i>Prescrittore</i>	<i>Piano terapeutico</i>	<i>Richiesta al gruppo tecnico malattie rare</i>	<i>Indicazioni/Note</i>
<b>Induttore Hb Fetale</b>					
<b>Idrossiurea</b>	A C (alcuni dosaggi)			X (solo alcuni dosaggi)	Indicazioni registrate e rimborsate SSN: risposte terapeutiche significative si ottengono con Idrossiurea nella leucemia mieloide cronica e nelle altre sindromi mieloproliferative croniche (trombocitemia essenziale, policitemia vera e mielofibrosi idiopatica). Idrossiurea è <u>anche indicato nel trattamento dei soggetti affetti da anemia falciforme omozigote</u> Nota: per dosaggi particolari è indicata l'utilizzo del dosaggio 100mg
<b>Ipogonadismo femminile</b>					
<b>Estro-progestinici</b>	C			X	
<b>Ipogonadismo maschile</b>					
<b>Testosterone enantato i.m.</b>	C	Endocrinologo	Centro talassemia	X	"Ipogonadismi maschili primitivi e secondari caratterizzati da ridotte concentrazioni di testosterone totale (< 12 nmoli/L o 350 ng/dL) in presenza di sintomi tipici (riduzione del desiderio e potenza sessuale, osteoporosi, riduzione forza muscolare, obesità viscerale, alterazioni del tono dell'umore)". La prescrizione a carico del SSR di testosterone gel e testosterone undecanoato im deve avvenire mediante il PT regionale limitatamente al trattamento degli ipogonadismi maschili primitivi e secondari caratterizzati da entrambe le seguenti condizioni: - concentrazioni di testosterone totale < 8nmol/l (231 ng/dL) o di testosterone libero < 180 pmol/L - presenza di segni e sintomi tipici (riduzione del desiderio e potenza sessuale, osteoporosi, riduzione forza muscolare, obesità viscerale, alterazioni del tono dell'umore, mancato inizio puberale, arresto della progressione della maturazione puberale, anemia). * In tutti gli altri casi la rimborsabilità può essere richiesta al Gruppo tecnico Regionale per le Malattie Rare attraverso l'apposito form sul sito
<b>Testosterone undecanoato i.m.</b>	C	Endocrinologo	Endocrinologo	X*	

<b>Testosterone os</b>	C	Endocrinologo	Centro talassemia	X	Vedi indicazioni del "testosterone enantato"
<b>Testosterone gel</b>	A/C	Endocrinologo	Endocrinologo, Centro talassemia	X*	Vedi indicazioni del "testosterone enantato"
<b>Ipotiroidismo</b>					
<b>L-tiroxina</b>	A				
<b>Induttori della fertilità</b>					
<b>FSH</b>	A Nota 74	Specialista	Centro specialistico		Trattamento dell'infertilità femminile: in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml Trattamento dell'infertilità maschile: in maschi con ipogonadismo- ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml La prescrizione deve avvenire mediante il Piano Terapeutico RER (doc Prontuario Terapeutico Regionale n. 242)
<b>Gonadotropina corionica</b>	C	Centro specialistico	Centro specialistico	X	
<b>Diabete</b>					
<b>Insulina</b>	A	Centro specialistico/ Centro Talassemia	Centro specialistico/ Centro Talassemia		
<b>Ipoglicemizzanti orali</b>	A	Centro specialistico/ Centro Talassemia	Centro specialistico/ Centro Talassemia		
<b>Anticoagulanti e antiaggreganti</b>					
<b>Aspirina</b>	A				
<b>Warfarin</b>	A				
<b>NAO</b>	A	Centro Specialistico	Centro Specialistico con piano terapeutico web based SOLE/AIFA.		La prescrizione dei NAO deve avvenire mediante il PT su piattaforma web SOLE ed AIFA ed è riservata ai clinici dei Centri individuati dalla RER
<b>Farmaci per osteoporosi</b>					

<b>Bifosfonati</b>	A nota 79	Centro specialistico/ Centro Talassemia	Centro specialistico/ Centro Talassemia	X	Secondo le condizioni definite dalla nota AIFA 79 nerixia fl 100 mg ev , ogni 3 mesi
<b>Teriparatide</b>	A nota 79	Centro specialistico	Centro specialistico; PT personalizzato		
<b>Neridronato</b>					
<b>Vitamine e calcio</b>					
<b>Acido folico</b>	A				La nota 10, che limitava la prescrivibilità escludendo le emoglobinopatie, è stata abolita. Acido Folico, cianocobalamina, idrossicobalamina sono pertanto prescrivibili in regime SSN, senza limitazioni, in accordo alle indicazioni riportate in scheda tecnica
<b>Vitamina E Vitamina C</b>	C	Centro Talassemia	Centro Talassemia	X Farmaco di sostegno	
<b>Vit D</b>	A				Secondo le condizioni definite dalla nota AIFA 96
<b>Calcio</b>	A				
<b>Antivirali</b>					
<b>PEG- INTERFERON + RIBA</b>	A AIFA 18/8/2009 Farmaci innovativi (legge 648)	Centro Specialistico, Centro di Talassemia	Centro Specialistico, Centro di Talassemia		<p>Interferon: In monoterapia nel trattamento dell'epatite acuta da HCV G.U. 14/11/09 n. 266; G.U. 28/03/20 n. 82 PIANO TERAPEUTICO INTERFERONI (EX NOTA 32) - Determinazione 30 marzo 2011 (GU 26 aprile 2011, n. 95): modifica al "Piano terapeutico AIFA per prescrizione SSN di interferoni (ex nota 32)", di cui alla determinazione 18 marzo 2009.</p> <p>Ribavirina: Terapia dell'epatite cronica e della cirrosi compensata da virus dell'epatite C, in combinazione con gli interferoni peghilati, nei pazienti con talassemia major o talassemia intermedia che necessitano di terapia trasfusionale. G.U. 08/09/09 n. 208 G.U. 09/01/12 n. 6 (proroga)</p> <p>Gli schemi a base di interferone+ribavirina o interferone peghilato+ribavirina per il trattamento della epatite cronica C sono stati superati a seguito della disponibilità degli antivirali diretti. (vedi riga successiva)</p>

<b>Nuovi antivirali ad azione diretta</b>	A secondo indicazioni AIFA	Centro Specialistico	Centro Specialistico	<p>Data la complessità della scelta dei nuovi regimi terapeutici in relazione alle diverse tipologie di pazienti e al diverso genotipo virale, il paziente deve essere preso in carico da un centro specialistico. Per identificare i candidati al trattamento si farà riferimento alle linee guida EASL (European Association for the Study of Liver disease) pubblicate sul Journal of Hepatology e alle indicazioni dell'AIFA reperibili all'indirizzo <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-epatite-c">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-epatite-c</a></p> <p>La scelta dello schema terapeutico da utilizzare avverrà in seguito alla presa in carico del paziente da parte dello specialista che opera nei Centri individuati dalla RER per il trattamento della epatite cronica C con i nuovi DAA.</p> <p>Le strategie terapeutiche e le regole per la prescrizione dei farmaci sono esplicitate nel Documento RER n 229 "Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine per: "Nuovi antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica"</p>
---	----------------------------	----------------------	----------------------	--

## **6. FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO**

La formazione nel campo delle emoglobinopatie, data l'alta specificità del tema, richiede un aggiornamento continuo. Si ritiene che la metodologia formativa maggiormente fruibile da parte del personale sanitario coinvolto sia quella dell'audit clinico, in quanto tale formula consente la trattazione collegiale e la condivisione dell'inquadramento diagnostico e del trattamento clinico dei casi clinici particolarmente complessi.

Relativamente ai pazienti e ai loro famigliari, si considera necessaria una formazione specifica che ne migliori la qualità di vita e ne promuova l'autogestione e l'empowerment, visto come strumento di crescita e valorizzazione delle risorse specifiche dei pazienti e degli operatori.

Si raccomanda pertanto l'organizzazione di tali eventi periodici.

E' raccomandabile che presso i centri Spoke vengano organizzati incontri con i pazienti – in collaborazione con le Associazioni – al fine di approfondire aspetti clinici e organizzativi.

F	Empowerment dei pazienti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promuovere l'educazione specifica all'autogestione dell'emoglobinopatia</li> <li>• Favorire l'indipendenza dei pazienti</li> <li>• Favorire il confronto tra pazienti e l'integrazione socio-lavorativa</li> <li>• Migliorare la qualità di vita dei pazienti</li> <li>• Promuovere la partecipazione dei pazienti ai processi decisionali</li> </ul>
G	Programma di Audit clinico-organizzativi	Promozione da parte del Centro Hub della trattazione e discussione di casi clinici e/o eventuali criticità con l'obiettivo di favorire lo scambio di conoscenze tra i professionisti e promuovere il miglioramento della qualità assistenziale

**Indicatore F1: effettuazione di un corso di aggiornamento/educazione sanitaria per i pazienti/caregiver da parte del Centro Hub in collaborazione con le Associazioni e con il coinvolgimento dei Centri Spoke.**

**Definizione:** effettuazione di un corso di aggiornamento/educazione sanitaria da parte del Centro Hub per i pazienti/caregiver in collaborazione con le Associazioni e con il coinvolgimento dei Centri Spoke.

**Obiettivo G1: EMPOWERMENT DEI PROFESSIONISTI**

**Definizione:** effettuazione di almeno un corso di formazione annuale per professionisti da parte del Centro Hub, in ognuno dei quali è prevista una parte dedicata a relazioni frontali.

**Verifica:** programma dei corsi - attestazione effettuazione

**Note:**

Sì (1) / No (0)

Indicatore G1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2022		
Valore anno 2023	1	
Valore anno 2024	1	
Valore anno 2025	1	

Gold standard 1

**Obiettivo G2: EMPOWERMENT DEI PROFESSIONISTI**

**Definizione:** effettuazione di incontri almeno trimestrali (anche tramite piattaforme online) organizzati dal centro Hub e dedicati alla discussione di casi clinici e di altri aspetti rilevanti che si vengano a verificare, proposti da ogni Centro della rete.

**Verifica:** effettuazione incontri

**Note:**

Sì (1) / No (0)

Indicatore G2	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2022		
Valore anno 2023	4	
Valore anno 2024	4	
Valore anno 2025	4	

Gold standard 4

## **7. OBIETTIVI SPECIFICI DEL GRUPPO TECNICO PER LE ANEMIE EMOLITICHE EREDITARIE**

### **DEFINIZIONE DEI CRITERI PER L'ORGANIZZAZIONE DI RETI INTRA-AZIENDALI AL FINE DELLA COSTITUZIONE DI UNA RETE ASSISTENZIALE DI ELEVATA QUALITÀ ED EFFICIENTE UTILIZZO DELLE RISORSE**

Al fine di garantire una buona assistenza è necessario che in ogni centro vengano individuati e nominati specialisti dedicati al trattamento delle varie complicanze possibili nei pazienti con talassemia ed emoglobinopatia. Gli specialisti devono lavorare in stretta collaborazione con il centro per la talassemia e le emoglobinopatie e garantire la continuità assistenziale.

Gli specialisti che devono essere individuati nelle reti intra-aziendali comprendono alcune figure fondamentali nella gestione delle complicanze delle emoglobinopatie quali cardiologo, otorinolaringoiatra, oculista, endocrinologo, diabetologo, nefrologo, epatologo, radiologo (per le indagini di cardioRm e valutazione quantitativa dei depositi di ferro fegato-cuore), neurologo/neuropsichiatra infantile (include l'indagine Ecodoppler-transcranico).

Nel caso in cui un centro Spoke non abbia la disponibilità di uno o più specialisti, farà riferimento ad altri centri della Rete.

### **Indicatore GT1: elaborazione di una revisione della rete intra-aziendale in ogni centro**

**Definizione:** produzione da parte del Gruppo tecnico per le emoglobinopatie di proposta di organizzazione di reti intra-aziendali.

**Verifica:** elaborazione di proposta di organizzazione della rete e attivazione nei singoli centri

**Note:**

Sì (1) / No (0)

<b>Indicatore GT1</b>	<b>Atteso</b>	<b>Ottenuto</b>
<b>Valore anno 2022</b>		
<b>Valore anno 2023</b>		
<b>Valore anno 2024</b>		
<b>Valore anno 2025</b>	<b>Revisione delle reti intra-aziendali</b>	

## **8. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

Per la stesura del piano quadriennale 2022-2025 per le emoglobinopatie sono state utilizzate le seguenti linee guida:

- TIF 2013: guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (ntdt)
  - TIF 2014: guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (ntdt)
  - AIEOP 2018: linee-guida per la gestione della malattia drepanocitica in eta' pediatrica in italia
  - SITE 2014: raccomandazioni per la gestione del paziente adulto affetto da anemia falciforme
  - SITE-SIMTE 2014: raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie
  - Jama 2014;312(10),1033-1048: management of sickle cell disease- summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members
  - Linee guida EASL 2015: recommendations on treatment of hepatitis c
  - American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell diseases: transfusion support
  - Identificazione e gestione del paziente con indicazione al trattamento con luspatercept. Buone pratiche della società italiana delle talassemie e delle emoglobinopatie (site 2022)
- 
1. studio Hyperion di fase 2 (braccio singolo aperto, prospettico, durato 24 mesi) in 60 pazienti con TM e con severa siderosi cardiaca ed epatica (Aydinok et al, Effects of deferasirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload; Blood 2015;125:3868-3877).
  2. Elalfy et al, Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/ deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassaemia major patients. E J Haematology,2015, doi:10.1111/ejh.12507
  3. Totadri et al, The Deferiprone and Deferasirox Combination Is Efficacious in Iron Overloaded Patients With b-Thalassaemia Major: A Prospective, Single Center, Open-Label Study. Pediatr Blood Cancer 2015; 62:1592–1596
  4. Deferiprone versus deferoxamine in thalassaemia intermedia: results from a 5-year long-term Italian multicenter randomized clinical trial; Am. J. Hematol. 90:634–638, 2015)
  5. Calvaruso et al, Deferiprone versus Deferoxamine in Sickle Cell Disease: Results from a 5-year long-term Italian multi-center randomized clinical trial. Blood Cells, Molecules and Diseases, 2014,



REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Maurizia Rolli, Responsabile di SETTORE ASSISTENZA OSPEDALIERA esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 468/2017 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa di legittimità in relazione all'atto con numero di proposta GPG/2022/2189

IN FEDE

Maurizia Rolli

REGIONE EMILIA-ROMAGNA  
Atti amministrativi  
GIUNTA REGIONALE

Luca Baldino, Direttore generale della DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 468/2017 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa di merito in relazione all'atto con numero di proposta GPG/2022/2189

IN FEDE

Luca Baldino

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Delibera Num. 2050 del 28/11/2022

Seduta Num. 49

OMISSIS

---

L'assessore Segretario

Corsini Andrea

---

Servizi Affari della Presidenza

Firmato digitalmente dal Responsabile Roberta Bianchedi