

GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Questo giorno lunedì 30 **del mese di** luglio
dell' anno 2012 **si è riunita nella residenza di** via Aldo Moro, 52 BOLOGNA
la Giunta regionale con l'intervento dei Signori:

1) Saliera Simonetta	Vicepresidente
2) Bianchi Patrizio	Assessore
3) Bortolazzi Donatella	Assessore
4) Freda Sabrina	Assessore
5) Gazzolo Paola	Assessore
6) Lusenti Carlo	Assessore
7) Marzocchi Teresa	Assessore
8) Melucci Maurizio	Assessore
9) Mezzetti Massimo	Assessore
10) Muzzarelli Gian Carlo	Assessore
11) Peri Alfredo	Assessore
12) Rabboni Tiberio	Assessore

Presiede la Vicepresidente Saliera Simonetta
attesa l'assenza del Presidente

Funge da Segretario l'Assessore Muzzarelli Gian Carlo

Oggetto: DOCUMENTO DI PIANIFICAZIONE TRIENNALE 2012-2014 PER IL TRATTAMENTO DELLA TALASSEMIA
E DELLE EMOGLOBINOPATIE CONGENITE

Cod.documento GPG/2012/560

Num. Reg. Proposta: GPG/2012/560

LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Richiamata la 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 sovraaziendale, 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 le malattie rare;
- la propria deliberazione n. 1708 del 2 novembre 2005 con la quale è stata istituita le 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;

Considerato che la gestione del percorso assistenziale del paziente con talassemia ed emoglobinopatie congenite richiede un'organizzazione complessa e che gli assistiti nei Centri della Regione Emilia-Romagna sono più di 700;

Vista la determina del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali n. 9149 del 10 luglio 2012 con la quale si è nuovamente costituito il gruppo tecnico regionale per la talassemia e le emoglobinopatie congenite;

Considerato che tra i compiti del gruppo tecnico descritti nella determina sopra citata rientra il monitoraggio costante dell'attività dei centri della rete Hub & Spoke al fine di garantire la migliore assistenza al paziente ed armonizzare le procedure diagnostico-terapeutiche all'interno di tutto il territorio regionale e l'elaborazione di un piano di attività pluriennale che definisca gli obiettivi assistenziali specifici per i nodi della rete Hub & Spoke per la Talassemia;

Preso atto che il suddetto gruppo ha elaborato una proposta di piano triennale per il triennio 2012 - 2014, allegato quale parte integrante e sostanziale del presente atto;

Dato atto del parere allegato;

Su proposta dell'Assessore alle Politiche per la Salute

A voti unanimi e palesi

DELIBERA

1. di approvare il documento di pianificazione triennale 2012-2014 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 della Regione.

DOCUMENTO DI PIANIFICAZIONE TRIENNALE 2012-2014 PER IL TRATTAMENTO DELLA TALASSEMIA E DELLE EMOGLOBINOPATIE CONGENITE

SOMMARIO

1. Normativa nazionale e regionale sulle malattie rare e cronistoria della rete regionale per le talassemie e le emoglobinopatie

2. Stato attuale della rete

- Centri coinvolti nella rete
- Numero pazienti assistiti

3. Assistenza globale al paziente con talassemia ed emoglobinopatia

- I. Terapia trasfusionale
- II. Terapia chelante
- III. Valutazioni specialistiche, indagini strumentali e di laboratorio

4. Definizione degli obiettivi per l'assistenza al paziente con talassemia ed emoglobinopatia

5. Modalità di prescrizione dei farmaci

6. Formazione e aggiornamento degli attori della rete (pazienti, assistenti, professionisti)

7. Obiettivi specifici del gruppo tecnico per le anemie emolitiche ereditarie

1. NORMATIVA NAZIONALE E REGIONALE SULLE MALATTIE RARE E CRONISTORIA DELLA RETE REGIONALE PER LE TALASSEMIE E LE EMOGLOBINOPATIE

Le malattie rare sono, per definizione, patologie che hanno 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, con l'obiettivo di migliorare la qualità dell'assistenza e di realizzare la raccolta di dati epidemiologici per la programmazione di interventi di sanità pubblica attraverso l'attivazione, presso l'Istituto Superiore di Sanità, del Registro Nazionale Malattie Rare.

Il D.M. 279 del 2001 individua le malattie e i gruppi di malattie rare, identificate da uno specifico codice, per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria. Tra le patologie inserite nell'elenco previsto dal DM 279, figurano anche **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. Questi vengono appositamente 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.

Le indicazioni contenute nel D.M. n.279/01 sono state recepite dalla Regione Emilia-Romagna con la Delibera di Giunta Regionale (DGR) n.160 del 2 febbraio 2004 e dettagliate nello specifico con la circolare applicativa n.18 del 24 novembre 2004.

Il primo obiettivo della DGR è stato l'individuazione della **Rete regionale per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle Malattie Rare**. Tale rete è costituita dalle diverse Aziende Sanitarie presso le quali insistono i Centri Autorizzati alla certificazione e al trattamento delle singole malattie rare identificate secondo la codifica indicata nel DM 279/01.

Il Piano Sanitario Regionale 1999-2001 ha introdotto con DGR n.1267/2002 l'applicazione del **modello Hub & Spoke** nella gestione delle attività di rilevanza regionale che prevedono un alto grado di specializzazione, fra le quali le malattie rare.

Tale modello prevede l'identificazione di Centri altamente specializzati in cui è concentrata la casistica e l'expertise e che sono collegati in rete.

I Centri che costituiscono una rete Hub & Spoke sono di due tipologie:

- Il centro Hub è il centro regionale di eccellenza;
- I centri Spoke sono i centri diffusi sul territorio con competenze ed esperienze nel trattamento della patologia; i casi più complessi vengono inviati dai centri Spoke al centro Hub.

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 di 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 alla rete Hub & Spoke, ai rappresentanti delle Associazioni dei pazienti e ai rappresentanti della Direzione Sanità e Politiche Sociali della Regione, appositamente riuniti in gruppi tecnici per le singole patologie.

Con la Delibera di Giunta regionale n. 1708/2005 è stata istituita la Rete Hub & Spoke per le emoglobinopatie, che ha identificato il centro Hub e i centri Spoke e i loro compiti.

Parallelamente è stato organizzato un gruppo regionale costituito dai medici dei centri e dalle Associazioni dei pazienti, oltre che dai rappresentanti della Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna.

2. STATO ATTUALE DELLA RETE

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 di Cesena
- Azienda USL di Ravenna
- Azienda USL di Rimini

Pazienti in carico

Dal giugno 2007 è stato implementato il **Sistema Informativo per le malattie rare**, che collega i Centri Autorizzati (deputati alla certificazione di diagnosi), i Distretti (che rilasciano l'attestato di esenzione) e i Servizi Farmaceutici che provvedono all'erogazione dei farmaci.

Tramite il sistema informativo per le malattie rare è stato possibile attivare il registro regionale, che ha potuto così fornire dati epidemiologici relativi alle malattie rare.

Al 31 dicembre 2011 risultano inseriti 721 pazienti con emoglobinopatie così suddivisi:

ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	100
ANEMIA DI BLACKFAN DIAMOND	6
ANEMIA DI FANCONI	3
ANEMIE EREDITARIE	17
ANEMIE SIDEROBLASTICHE	6
FAVISMO	131
SFEROCITOSI EREDITARIA	86
TALASSEMIE	372
Totale	721

3. ASSISTENZA GLOBALE AL PAZIENTE CON TALASSEMIA ED EMOGLOBINOPATIA

Gli elementi cardine del trattamento della talassemia ed emoglobinopatie sono costituiti dal trattamento trasfusionale e chelante, di cui vengono tracciate le linee fondamentali nei paragrafi successivi.

I. Terapia trasfusionale

I.A Talassemia

1. Obiettivi
 - a. Raggiungimento nel paziente di livelli di emoglobina appropriati;
 - b. Assenza di eventi avversi compresa la trasmissione di malattie infettive;
 - c. Ottimizzazione del numero di trasfusioni e della loro distribuzione temporale.
2. Qualità del sangue trasfuso

Il sangue deve provenire da donatori volontari periodici non remunerati e deve essere processato, validato biologicamente e assegnato da Servizi Trasfusionali, secondo la normativa italiana e le raccomandazioni del Consiglio d'Europa.
3. Indicazioni alla trasfusione
 - a. • -talassemia maior, con diagnosi molecolare;
 - b. Le trasfusioni di sangue eseguite in modo regolare sono dal 1960 il Gold Standard della terapia della talassemia con Emoglobina < 9 g/dL, in particolare se ci sono criteri clinici (ritardo di crescita e segni di ematopoiesi extramidollare come deformazioni ossee o fratture).
4. Prodotti raccomandati
 - a. Concentrati di globuli rossi leucodepleti con un contenuto minimo di Emoglobina di 40g per unità e meno di 1×10^6 leucociti residui
 1. La filtrazione pre-storage è il metodo preferibile di leucodeplezione;
 2. La filtrazione in laboratorio pre-trasfusione è preferibile alla filtrazione bedside;
 3. E' preferibile non togliere il buffy coat dalle unità destinate ad essere filtrate. La scelta delle metodiche è a discrezione del Servizio Trasfusionale.
 - b. Prodotti speciali destinati a pazienti selezionati sono:
 1. Emazie filtrate e lavate limitatamente a pazienti con immunodeficienza di IgA oppure con reazioni anafilattiche o gravi reazioni allergiche, valutando che il prodotto lavato è meno efficace al raggiungimento di adeguati livelli di Hb;
 2. Globuli rossi criopreservati ottenuti da Banche dei Gruppi Rari in pazienti con particolari allo immunizzazioni.
 - c. Poiché l'uso di soluzioni additive (CPDA, SAGM, AS), che aumentano la vitalità cellulare post-trasfusionale (diminuendo così le richieste trasfusionali e l'accumulo di Ferro), varia l'ematocrito finale del prodotto è necessario sapere dal Servizio trasfusionale il valore totale di Emoglobina contenuta nel Concentrato di Globuli Rossi da trasfondere oppure il peso/volume della sacca e l'ematocrito.
 - d. Data l'importanza della sopravvivenza eritrocitaria in vivo ai fini dell'efficacia terapeutica della trasfusione si consiglia che le unità trasfuse siano le più fresche possibili e comunque non datate oltre 10 giorni dal prelievo, salvo carenze contingenti di approvvigionamento.
5. Compatibilità trasfusionale

- a. Prima dell'avvio della terapia trasfusionale i pazienti devono essere tipizzati almeno per fenotipo Rh e antigene Kell, preferibilmente anche per i sistemi Kidd, Duffy, MNSs, Lewis;
 - b. Il sangue trasfuso deve essere almeno ABO Rh(D) compatibile;
 - c. Prima di ogni trasfusione va effettuato il cross match comprensivo di una ricerca di anticorpi irregolari;
 - d. La situazione immunologica del paziente deve essere documentata al laboratorio di immunoematologia in caso di trasfusioni assegnate da altro Servizio Trasfusionale;
 - e. La trasfusione di sangue da parenti di primo grado dovrebbe essere evitata.
6. Programmi trasfusionali
- a. L'inizio della terapia trasfusionale regolare avviene generalmente entro i primi due anni di vita: un inizio tardivo condiziona un maggior rischio di allo-immunizzazione;
 - b. Il regime trasfusionale che mantiene l'Emoglobina pre-trasfusionale del paziente tra 9 e 10.5 g/dL con somministrazioni ogni 2-5 settimane consente una crescita normale e normali attività nella maggior parte dei pazienti sopprimendo l'eritropoiesi inefficace e minimizzando l'accumulo di ferro; un livello più alto (tra 11 e 12 g/dL) può essere appropriato per pazienti cardiopatici o in cui l'attività di eritropoiesi inefficace non è sufficientemente soppressa; intervalli più piccoli possono ridurre la richiesta globale di sangue, ma rischiano di penalizzare gli impegni scolastici e di lavoro del paziente;
 - c. In un paziente di 40Kg, per aumentare l'Hb di 4 g/dL ci vogliono circa 2 unità di concentrati di globuli rossi, tuttavia il computo corretto del fabbisogno dipende dall'ematocrito dell'unità e dal suo volume, nonché dalla volemia del ricevente. Assumendo che sia nota la volemia del paziente, sapendo il quantitativo di Emoglobina trasfuso e il livello di Emoglobina di partenza del paziente si può facilmente calcolare l'aumento di Emoglobina atteso. Assumendo una volemia di 70 mL/Kg, un paziente di 40 Kg ha una volemia di 2800 mL pari a 28 dL e con un ematocrito del 24% ha un volume plasmatico di circa 21 dL, per cui la trasfusione di un'unità contenente 40 g di Emoglobina porterà ad aumentare l'Emoglobina di 1,9 g/dL;
 - d. Le unità di globuli rossi hanno questi standard:
 1. Prelievo di sangue intero: 450 mL \pm 10 %.
 2. Emazie concentrate: Hb • 45 g; Ht 65-75 %.
 3. Emazie concentrate risospese in 80-110 mL di soluzione additiva: Hb • 45 g; Ht • 70 %.
 4. Emazie concentrate prive di buffy coat risospese in soluzione additiva: Hb • 43 g; Ht • 70 %; WBC < 1,2x10⁹; Plt < 20x10⁹.
 5. Emazie leucodeplete: Hb • 40 g; WBC < 10⁶.
 6. Emazie lavate: Hb • 40 g; Proteine < 0,3 g.
 7. Emolisi sempre < 0,8 %.
 - e. Considerando quindi il caso paradigmatico di un paziente di 40 Kg con trasfuso con emazie leucodeplete con Ematocrito del 60% per aumentarne l'Emoglobina di 4 g ci vorranno due sacche da 250 mL. La somministrazione sarà quindi di 10-15 mL/kg in 3-4 ore;
 - f. Il quantitativo di Emoglobina trasfuso va accuratamente riportato in cartella per calcolare, moltiplicando il quantitativo per 1,08, il carico di Ferro in milligrammi sul paziente;

- g. Il quantitativo di emazie trasfuse permette di calcolare il fabbisogno annuo medio di sangue: un fabbisogno trasfusionale superiore a circa 200mL/Kg/anno di emazie fa sospettare una distruzione accelerata delle emazie trasfuse (calo settimanale di Hb > 1-1,5 gr/dL a seconda se splenectomizzati o no);
- h. L'Emoglobina post-trasfusionale del paziente non deve superare 15 g/dL.

7. Reazioni ed eventi avversi

Immediati	Rischio	Ritardati	Rischio
Emolitiche	1/25000	Alloimmunizzazioni	1/100
Anafilattiche	1/50000	Emolitiche	1/2500
Febbrili non emolitiche	1/100	GVDH	Raro
Allergiche	1/100	Complicanze infettive	Raro
Danno polmonare	1/10000	Emosiderosi	Costante

Le reazioni e gli eventi avversi trasfusionali devono essere costantemente monitorate.

I.B Drepanocitosi

1. Obiettivi

- a. Diluizione dell'Emoglobina S con Emoglobina A, diminuendo così la formazione di emazie falciformi per polimerizzazione della desossiemoglobina ed i conseguenti fenomeni trombotici;
- b. Assenza di reazioni avverse compresa la trasmissione di malattie infettive;
- c. Ottimizzazione del numero di trasfusioni, della loro modalità (scambio eritrocitario) e della loro distribuzione temporale in funzione preventiva dei fenomeni vaso occlusivi (crisi dolorose acute, ictus, infarto splenico, priapismo, sindrome polmonare acuta, etc.), che costituiscono il multiforme aspetto clinico della malattia e la causa dei danni d'organo.

2. Qualità del sangue trasfuso

Il sangue deve provenire da donatori volontari periodici non remunerati e deve essere processato, validato biologicamente e assegnato da Servizi Trasfusionali, secondo la normativa italiana e le raccomandazioni del Consiglio d'Europa.

3. Indicazioni alla trasfusione

- a. L'anemia con Emoglobina < 7g/dL, pur non essendo la manifestazione principale della drepanocitosi, è una indicazione per la trasfusione di globuli rossi;

- b. L'anemia anche con Emoglobina > 7g/dL è un'indicazione per la trasfusione di globuli rossi, se ci sono criteri clinici (ritardo di crescita e segni di ematopoiesi extramidollare come deformazioni ossee o fratture) o nel caso di crisi aplastiche da infezione da Parvovirus B19;
- c. La sindrome polmonare acuta è un'indicazione sia per la semplice trasfusione di globuli rossi che per lo scambio eritrocitario: lo scambio eritrocitario è preferito nei casi più gravi, particolarmente in presenza di caduta della saturazione di ossigeno resistente alla somministrazione di O₂ od alla ventilazione assistita. Nella prevenzione delle crisi ricorrenti l'idrossiurea è considerata la prima scelta;
- d. L'ictus è un'indicazione sia per la semplice trasfusione di globuli rossi che per lo scambio eritrocitario entro 12 ore dall'evento. Dato che l'ictus tende frequentemente a ripresentarsi, è necessario programmare una profilassi a lungo termine, per la quale passare all'idrossiurea consente, dopo un periodo di sovrapposizione, di evitare la trasfusione cronica;
- e. L'infarto splenico o epatico sono un'indicazione sia per la semplice trasfusione di globuli rossi che per lo scambio eritrocitario se l'Emoglobina è < 6g/dL o se vi è un'anemizzazione con caduta di almeno 3g di Emoglobina;
- f. L'obiettivo delle trasfusioni o dello scambio eritrocitario è portare la concentrazione di HbS al 20-30%, senza superare l'ematocrito del 30-33%, per non aumentare la viscosità del sangue;
- g. Crisi dolorose e priapismo non sono di per sé indicazioni per la trasfusione.

4. Trasfusione perioperatoria

- a. Gli interventi chirurgici espongono i pazienti affetti da drepanocitosi a condizioni quali ipossia, ipoventilazione, ipovolemia, ipotensione, ipoperfusione, disidratazione e acidosi, che favoriscono le crisi falcemiche. Pertanto vi è indicazione a pretrattare i pazienti con trasfusioni prima degli interventi chirurgici d'elezione e con scambio eritrocitario prima degli interventi d'emergenza;
- b. L'obiettivo delle trasfusioni o dello scambio eritrocitario è portare la concentrazione di HbS al 30-60%, senza superare l'ematocrito del 30-33% per non aumentare la viscosità del sangue.

5. Prodotti raccomandati

- a. Concentrati di globuli rossi leucodepleti con un contenuto minimo di Emoglobina di 40g per unità e meno di 1×10^6 leucociti residui;
- b. Data l'importanza della sopravvivenza eritrocitaria in vivo ai fini dell'efficacia terapeutica della trasfusione si consiglia che le unità trasfuse siano le più fresche possibili e comunque non datate oltre 10 giorni dal prelievo, salvo carenze contingenti di approvvigionamento.

6. Scambio eritrocitario

- a. Può essere realizzato sia con metodiche manuali che con strumentazioni automatiche (separatori cellulari da aferesi terapeutica), che consentono di diminuire il sovraccarico di ferro;
- b. La metodica con i separatori cellulari comprende 3 fasi:

- Rimozione degli eritrociti patologici scambiati con soluzione salina e albumina;
 - Scambio eritrocitario pari volume con globuli rossi da donatore;
 - Trasfusione di globuli rossi per raggiungere l'ematocrito voluto.
- c. Le formule matematiche utili per attuare lo scambio eritrocitario sono:
- Per lo scambio manuale isovolumetrico:
 - § $\text{Ematocrito finale} = \text{Ematocrito pre-scambio} + \text{Ematocrito sacca} \times \text{Volume sangue scambiato} / \text{Volemia paziente};$
 - § $\% \text{ HbS finale} = \% \text{ HbS iniziale} \times \text{Ht iniziale} / \text{Ht finale}.$
 - Per lo scambio automatico:
 - § Prima fase: $\text{Volume di emazie da rimuovere} = \text{Volemia paziente} \times (\text{Ht paziente iniziale} - \text{Ht paziente finale programmato}) / \text{Ht del sangue rimosso};$
 - § Seconda fase: vedi scambio manuale isovolumetrico;
 - § Terza fase: $\text{Volume di sangue da trasfondere} = \text{Volemia paziente} \times (\text{Ht paziente finale} - \text{Ht paziente iniziale}) / \text{Ht del sangue trasfuso}.$
- Le formule sono approssimate per singolo ciclo.

7. Compatibilità trasfusionale

- a. Prima dell'avvio della terapia trasfusionale i pazienti devono essere tipizzati almeno per fenotipo Rh e antigene Kell, preferibilmente anche per i sistemi Kidd, Duffy, MNSs, Lewis;
- b. Il sangue trasfuso deve essere almeno ABO Rh(D) Fenotipo Rh e antigene K compatibile;
- c. Prima di ogni trasfusione va effettuato il cross match e la ricerca di anticorpi irregolari;
- d. La situazione immunologica del paziente deve essere documentata al laboratorio di immunoematologia in caso di trasfusioni assegnate da altro Servizio Trasfusionale.

8. Programmi trasfusionali

La terapia trasfusionale nella drepanocitosi può essere intermittente o cronica. L'inizio della terapia trasfusionale regolare entro i primi due anni di vita condiziona un minor rischio di alloimmunizzazione, ma il numero di trasfusioni e le disparità etniche aumentano il rischio di alloimmunizzazione. Non ci sono al momento indicazioni standardizzate sui programmi trasfusionali.

9. Eventi avversi

- a. Gli eventi avversi da tenere in considerazione sono gli stessi della talassemia;
- b. Un evento caratteristico è la sindrome iperemolitica: nella drepanocitosi la trasfusione può essere seguita a distanza di una settimana, soprattutto in associazione con infezioni, da una reazione trasfusionale emolitica in cui sono coinvolti sia i globuli rossi trasfusi che quelli del paziente, spesso senza evidenza di un meccanismo anticorpo-mediato (test di Coombs diretto negativo). La terapia trasfusionale può peggiorare la sindrome, che viene trattata empiricamente con Corticosteroidi e Immunoglobuline endovena, ma non può essere evitata in caso di anemia sintomatica ingravescente.

II. Terapia chelante

Sovraccarico di ferro e terapia chelante

I protocolli in uso per la valutazione e la terapia del sovraccarico di ferro derivano dall'esperienza acquisita nel corso degli anni dallo studio di pazienti con talassemia major. Essi vengono applicati anche a pazienti con altra emoglobinopatia o anemia congenita trasfusione dipendente. Nei pazienti con sindrome drepanocitica il sovraccarico di ferro trasfusionale sembra indurre un minor danno d'organo e minori complicanze rispetto ai pazienti con talassemia major, ma al momento non sono stati formulati criteri specifici per questa categoria di pazienti.

1) Pazienti con accumulo di ferro o a rischio di accumulo di ferro

- Pazienti con emoglobinopatie e anemie congenite trasfusione-dipendenti: il sovraccarico di ferro è secondario alla terapia trasfusionale regolare.
- Pazienti con emoglobinopatia non trasfusione dipendente come i pazienti con talassemia intermedia: il rischio aumenta con l'età ed è dovuto all'aumentato assorbimento intestinale di ferro.
- Pazienti con emoglobinopatia non trasfusione-dipendente, ma trasfusi solo in occasione di eventi acuti: il sovraccarico di ferro è possibile quando viene superato un totale di 10-20 unità trasfusionali nel corso della loro storia clinica.
- Pazienti trattati con exanguinotrasfusioni (sindromi drepanocitiche) presentano un basso rischio di accumulo di ferro.

2) Parametri 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. Il dosaggio della ferritina sierica non è un parametro sufficiente ed adeguato per valutare il grado di siderosi. Indagini funzionali (ecocardiografia, test endocrinologici) completano il quadro clinico complessivo di un paziente poiché documentando la presenza di danni secondari all'accumulo di ferro sul cuore e ghiandole endocrine, talvolta reversibili con il trattamento chelante.

Ferritina sierica:

- è il parametro più comunemente utilizzato;
- falsi aumenti: in corso di infezioni, infiammazione, epatite, tumore, crisi vaso occlusive nelle sindromi drepanocitiche;
- dosaggio trimestrale: l'andamento è utile per valutare l'efficacia della terapia chelante in corso;
- negli studi di popolazione correla con la prevalenza di cardiopatia, complicanze endocrine e con la sopravvivenza;
- nei pazienti politrasfusi e in terapia chelante:
 - valore ottimale: 500-1000ng/ml
 - valore elevato: >2.500ng/ml: rischio elevato di sviluppare complicanze cardiache ed extra cardiache
- non è predittiva dell'accumulo di ferro epatico e cardiaco e pertanto è un dato insufficiente per definire la reale entità del sovraccarico di ferro
- nei pazienti con talassemia intermedia non trasfusi il valore della ferritina sierica spesso sottostima il grado di siderosi epatica

Ferro epatico (LIC):

- correla con il ferro corporeo totale
- non è predittivo dell'accumulo di ferro cardiaco
- modalità di dosaggio del LIC:

- biopsia epatica: metodica considerata “gold standard “, ma invasiva e quindi non utilizzabile per una valutazione periodica e ripetuta dei depositi di ferro. Trova indicazione in pazienti con epatopatia cronica in cui è necessario valutare l’istologia del fegato; è raccomandata in corso di splenectomia o altro intervento chirurgico addominale.
- RMN con misurazione del
 - § R2
 - § T2*: si esegue nella stessa seduta in cui si valutano i depositi cardiaci
- SQUID
- Classificazione dell’accumulo di ferro epatico:
 - valori normali: LIC <1.2 mg/g tes
 - accumulo lieve: LIC 3-7 mg/g tes
 - accumulo moderato: LIC 7-15 mg/g tes
 - accumulo severo: LIC >15 mg/g tes: si associa ad un rischio elevato di sviluppare complicanze epatiche, cardiache ed extra cardiache

Ferro cardiaco:

- Scarsamente correlato al ferro epatico e alla ferritina sierica
- Modalità di valutazione: RMN con misurazione del T2*:
 - sede: setto interventricolare; valutazione segmentale del ventricolo sn con calcolo del valore globale;
 - consente una contemporanea valutazione dei parametri funzionali cardiaci.
- Classificazione dell’accumulo di ferro cardiaco:
 - assenza di accumulo: T2*>20ms
 - accumulo moderato: T2* 10-20ms
 - accumulo severo: T2* < 10ms: si associa ad un elevato rischio di cardiopatia in atto o imminente

3) Periodicità con cui valutare i parametri di accumulo del ferro

- **Standard in pazienti in terapia chelante:**
 - ferritina sierica: ogni 3 mesi
 - depositi di ferro epatico: ogni 1-2 anni dall’età di 6 anni
 - depositi di ferro cardiaco: ogni 1-2 anni dopo l’età di 8-10 anni.

La valutazione quantitativa dei depositi può essere eseguita ad intervalli diversi (minori o maggiori) in rapporto al quadro clinico (accumulo severo, stabilità clinica, presenza o comparsa di una cardiopatia sintomatica, programmazione di una gravidanza o di un trapianto di midollo) e a modifiche del regime di chelazione.

- **Pazienti non trasfusi, non chelati ma a rischio di accumulo di ferro (talassemia intermedia):**
 - Ferritina, saturazione transferrina: ogni 3-6 mesi
 - Valutazione dei depositi fegato-cuore: da individualizzare in rapporto all’età e al quadro clinico.

4) Terapia chelante

Il trattamento chelante è necessario per ridurre e mantenere nell’organismo livelli di accumulo di ferro non dannosi al fine di prevenire le complicanze secondarie al sovraccarico marziale quali la cardiopatia (prima causa di decesso nei pazienti con talassemia major), la fibrosi epatica, le endocrinopatie (deficit di accrescimento, ipogonadismo, ipotiroidismo, ipoparatiroidismo, diabete).

a) Quando iniziare la terapia chelante:

- nei pazienti in terapia trasfusionale regolare:
 - Dopo circa 10-20 unità trasfusionali
 - Con valori di ferritina sierica > a 1000 ng/ml

- Età: > 2 anni
- nei pazienti con talassemia intermedia non trasfusi:
 - ferritina serica >400 ng/ml
 - ferro epatico >4-5 mg/g tes
- nei pazienti in terapia con exanguinotrasfusione:
 - ferritina serica > a 1000 ng/ml
 - ferro epatico > 4-5 mg/g tes

b) Obiettivi della terapia chelante:

- ferritina: 500-1000ng/ml
- ferro epatico: 3 - 7 mg/g tes
- ferro cardiaco: T2* > 20ms

5) Farmaci chelanti:

Dosaggio e associazioni terapeutiche					
	Deferoxamina (DFO)		Deferiprone (DPO)	Deferasirox (DFX)	
Dosaggio standard	20-50mg/kg Età pediatrica: <ul style="list-style-type: none"> • 2-3 anni: 20 mg/kg • 3-5 anni: <35mg/kg • fino ad accrescimento completo: <40mg/kg 		75-100mg/kg	20-40 mg/kg	
Dose in rapporto al ferro introdotto con le trasfusioni (mg/kg/die)	<0.3	20-30mg/kg		<0.3	10-20mg/kg
	0.3-0.5	30-40mg/kg		0.3-0.5	20-30mg/kg
	>0.5	>40mg/kg		>0.5	>30mg/kg
Modalità di somministrazione	sc, ev sc: 8-12h, 5/7		per os in 3 dosi	per os dose unica	
Addizione di Vitamina C	2-3 mg/kg, max 200 mg per os, dopo l'inizio dell'infusione Efficacia valutata con la sideruria Sconsigliata nel paziente con cardiopatia in atto		Sconsigliata	Sconsigliata	

I chelanti possono essere utilizzati in monoterapia o in associazione. L'associazione può essere costituita da:

1. combinazione di due farmaci (somministrazione di due farmaci nella stessa giornata);
2. uso alternato o sequenziale (somministrazione di due farmaci in giorni diversi della settimana).

Al momento attuale sono prescrivibili la monoterapia o la terapia alternata o sequenziale.

Monitoraggio tossicità			
	DFO	DPO	DFX
Reazioni locali anamnesi ed esame clinico	ogni tre mesi		
Ototossicità: es audiometrico	Annuale Indice terapeutico: <0.0025 di	annuale	annuale
Tossicità oculare anamnesi, visita oculistica	Annuale	Annuale	Annuale
Accrescimento con altezza in piedi e da seduto	Ogni 3 mesi		
Displasia scheletrica Rx colonna, mano-polso	Ogni 2-3 anni		
Emocromo (GN, PLTS)		settimanale	Mensile
Creatinina			Mensile
Transaminasi		Mensile nei primi 6 mesi	Mensile
Monitoraggio efficacia			
	DFO	DPO	DFX
Ferritina	Ogni 3 mesi	Ogni 3 mesi	Ogni 3 mesi
Sideruria	Ogni 6-12 mesi	Ogni 6-12 mesi	
Ferro epatico	Ogni 1-2 anni	Ogni 1-2 anni	Ogni 1-2 anni
Ferro cardiaco	Ogni 1-2 anni	Ogni 1-2 anni	Ogni 1-2 anni

III. Valutazioni specialistiche, indagini strumentali e di laboratorio

Nelle sottostanti tabelle vengono elencati visite specialistiche, accertamenti strumentali, esami di laboratorio previsti nell'assistenza del paziente con Talassemia Major, Talassemia Intermedia, 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.

Valutazioni cliniche					
		Età pediatrica	adulto		
	Età d'inizio	Frequenza	Frequenza	Indicata per	Obiettivo
Esame clinico (dimensioni organi ipocondriaci)	Diagnosi	3-6 m	3-6 m	Tutti i pazienti	
Peso-statura	Diagnosi	3-6 m	6-12 m	Tutti i pazienti	
Velocità di crescita	Diagnosi	3-6 m		Tutti i pazienti	
Stadio puberale	8-10 anni	6-12 m		Tutti i pazienti	
Verifica dello stato vaccinale	Diagnosi	3-12 m	12 m	Tutti i pazienti	Richiami
Colloquio individuale	Diagnosi	1-3 m		Tutti i pazienti	Valutare adesione alla terapia prescritta (chelante, terapie complesse)
Bilancio trasfusionale (Hb pre, ingresso di ferro)		6-12 m		Tutti i pazienti in terapia trasfusionale	Ipersplenismo Adeguamento dosaggio del chelante Tossicità del chelante
Visita oculistica	Diagnosi, Prima di iniziare la terapia chelante	12 m, 6 m nel diabete in terapia con DFO		Tutti i pazienti	Retinopatia diabetica, Strie angiodi nella TI Retinopatia nelle S drepanocitiche
Esame audiometrico	Diagnosi, Prima di iniziare la terapia chelante	12 m		Pazienti in terapia chelante	Tossicità del chelante
Visita cardiologica (ECG, ECO)	Diagnosi	12 m		Tutti i pazienti	tossicità del ferro e danno da anemia cronica
Visita endocrinologica	Diagnosi	6-12 m		Pazienti con problemi di crescita e pubertà, ipotiroidismo, ipoparatiroidismo, ipogonadismo	Definire la diagnosi Valutare terapia sostitutiva (in atto o da iniziare)

		<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>
Visita pneumologica con test di funzionalità respiratoria	7 anni	12 m		S drepanocitica complicata da asma e/o episodi di sindrome toracica acuta	Monitoraggio complicità
Visita ginecologica			Ogni 1-2 anni	Terapia sostitutiva Terapia anticoncezionale Controllo di routine	Valutare la terapia in atto Pap test ogni 2 anni dall'età di 25 aa
Visita epatologica				Epatite HCV-HBV	Approfondimento diagnostico Valutare terapia specifica in atto o da iniziare
Visita infettivologica				HIV positività	Approfondimento diagnostico Valutare terapia specifica in atto o da iniziare
Visita diabetologica, gastroenterologica, urologica, ortopedica, chirurgica, assistenza psicologica, ecc..				Tutti i pazienti, su indicazione clinica	Definizione diagnostica e terapeutica
Consulenza centro trapianto di midollo	1-2 anni			Talassemia major, S drepanocitica	Valutazione per trapianto allogenico

Indagini di laboratorio

	<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>
Glicemia, funzionalità epatica e renale, coagulazione, reticolociti	Diagnosi	6 mesi		Tutti i pazienti	Indicatori di stato clinico generale
MALB	10 anni	3 volte per anno		S drepanocitica 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
LDH	Diagnosi	6 mesi		S drepanocitiche	Marcatore di rischio per alcune complicanze
HbS%	Diagnosi	Pre e post trasfusionale		S drepanocitiche	Indicatore di efficacia della terapia trasfusionale in atto
HbF%	Diagnosi	6 mesi nei pazienti in terapia con idrossiurea		S drepanocitiche	Indicatore di efficacia della terapia con idrossiurea
Ferritina	Diagnosi	3 mesi		Tutti i pazienti in terapia chelante	Monitoraggio terapia chelante
Ferritina, sideremia, transferrina (%sat)		3-6 mesi		Tutti i pazienti non in terapia chelante	Indicatore del possibile accumulo di ferro (TI) e di possibile carenza marziale nelle S drepanocitiche
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	6-12 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					
Tit HBsAb	Prima dell'inizio delle trasfusioni	1-2 anni		Tutti i pazienti vaccinati	Richiamo se titolo HbsAb <10UI/ml

HCV Ab	Basso rischio di trasmissione per via trasfusionale		
HCV-RNA quantitativo			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	Basso rischio di trasmissione per via trasfusionale		
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

Indagini strumentali					
	Età pediatrica		adulto		
	Età d'inizio	Frequenza	Frequenza	Indicazione	Obiettivo
Eco addome	diagnosi	12 m 6 m		Tutti i pazienti Epatopatia cronica stadio F3-F4	Dimensioni milza, fegato, calcoli biliari. Screening epatoCa
Rx mano	2 anni	12 m fino a compimento dell'accrescimento		Tutti i pazienti	Parametro per seguire l'accrescimento Screening displasia ossea nei pazienti in terapia con DFO
Rx colonna per morfometria dei corpi vertebrali	3 anni	2 anni		Pazienti in terapia con DFO	Screening displasia scheletrica
Densitometria ossea	14 anni	1-2 anni		Tutti i pazienti	Screening osteoporosi
RM fegato (alternativa: SQUID) RM cuore	8-10 anni >14 anni	1-2 anni 1-2 anni		Tutti i pazienti in terapia trasfusionale e chelante Talassemia intermedia	Efficacia terapia chelante Grado di siderosi epatica Indicazione all'inizio della terapia chelante Rischio di cardiopatia
Eco Doppler transcranico vasi cerebrali (TCD)	1 anno	12 mesi fino all'età di 16 anni		s. drepanocitica	Indicazione alla terapia trasfusionale in caso di velocità flusso TCD anomalo (stenosi arterie cerebrali)
RM cerebrale colonna torace	>14 anni	2-3 anni		Talassemia intermedia	tessuto eritropoietico ectopico
Biopsia epatica				Epatopatia cronica	Istologia

Per quanto riguarda il paziente adulto, si ritiene utile una valutazione elastografica epatica (Fibroscan) ogni 1-2 anni a seconda della situazione clinica.
Attualmente è disponibile – previo appuntamento telefonico – presso il centro di Modena.

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'appropriata assistenza globale del paziente con talassemia ed emoglobinopatia nel corso del prossimo triennio 2012-2014. Essi riguardano: la terapia trasfusionale, il check up periodico dei pazienti, l'individuazione nei centri Hub & Spoke di specialisti dedicati alle consulenze dei pazienti, la reperibilità telefonica nei centri di talassemia, la diffusione di linee guida regionali, la consulenza genetica di I e II livello.

Obiettivo A: TERAPIA TRASFUSIONALE

Ciascun centro di talassemia dovrà verificare i livelli medi annuali di Hb pretrasfusionale nei pazienti con talassemia major, i livelli medi annuali di HbS pre-trasfusionale o preexanguinotrasfusione nei pazienti con sindrome drepanocitica e l'incidenza di reazioni trasfusionali.

Indicatore A1: pazienti con talassemia major

Definizione:

proporzione di pazienti con Hb pretrasfusionale annuale media > 9 g/dl rispetto alla popolazione totale di pazienti con talassemia major

Numeratore: numero di pazienti con Hb pretrasfusionale annuale media > 9 g/dl

Denominatore: numero totale di pazienti con talassemia major

Verifica: dati desunti dalle cartelle cliniche

Indicatore A1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012	60%	
Valore anno 2013	70%	
Valore anno 2014	80%	

Gold standard

100% dei pazienti con una previsione del -20% in relazione alla discrezionalità del paziente stesso e/o problemi trasfusionali

Indicatore A2: pazienti con sindrome drepanocitica in terapia trasfusionale o di exanguinotrasfusione regolare

Definizione:

proporzione di pazienti con HbS media annuale pretrasfusionale o pre-exanguinotrasfusione <50% rispetto al totale dei pazienti con sindrome drepanocitica in regolare terapia trasfusionale o di exanguinotrasfusione

Numeratore: pazienti con HbS pretrasfusionale annuale media <50%

Denominatore: pazienti con sindrome drepanocitica in regolare terapia trasfusionale o di exanguinotrasfusione

Verifica: dati desunti dalle cartelle cliniche

Indicatore A2	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012	60%	
Valore anno 2013	70%	
Valore anno 2014	80%	

Gold standard

100% dei pazienti con una previsione del -20% in relazione alla discrezionalità del paziente stesso e/o problemi trasfusionali

Indicatore A3: incidenza delle reazioni trasfusionali

Ciascun centro di talassemia dovrà verificare i casi di reazioni trasfusionali avvenuti in tutti i pazienti sottoposti a terapia trasfusionale regolare e occasionale nell'intervallo di riferimento (dal 2012 al 2014)

Definizione:

proporzione tra numero di eventi trasfusionali e il numero di unità trasfuse

Numeratore:

Numero di eventi avversi immediati e ritardati osservati dal 2012 al 2014

Denominatore:

numero di unità trasfuse dal 2012 al 2014

Verifica: dati desunti dalle cartelle cliniche e dalle segnalazioni inviate al centro trasfusionale.

Indicatore A3	Atteso (indice di riferimento internazionale)	Ottenuto
Emolitica acuta	1/25000	
Anafilattica	1/50000	
Febbrili non emolitiche	1/100	
Allergiche	1/100	
Danno polmonare	1/10000	
Nuove Alloimmunizzazioni	1/100	
Emolitiche ritardate	1/2500	
GVDH	rara	
Complicanze infettive	rara	

Gold standard

Incidenza non superiore agli indici di riferimento internazionale nel periodo di osservazione (2012-2014).

Obiettivo B: ACCERTAMENTI PERIODICI

Gli accertamenti periodici (di laboratorio, strumentali, visite specialistiche) di cui può necessitare un paziente con talassemia ed emoglobinopatia sono numerosi. Essi variano in rapporto all'età, alle complicanze già presenti, alle terapie in corso. Col termine di "check up annuale" sono state incluse alcune indagini ritenute indispensabili e di base per tutti i pazienti con talassemia ed emoglobinopatie da eseguire almeno una volta l'anno. Esse comprendono: diagnostica di laboratorio (glicemia, funzionalità epato-renale, metabolismo calcio-fosforo, test coagulativi, assetto del ferro, funzionalità tiroidea), ecoaddome, visita cardiologica, visita oculistica ed esame audiometrico (quest'ultimo solo se la terapia chelante è in atto). Ciascun centro di talassemia dovrà verificare che tali esami vengano programmati ed eseguiti almeno una volta l'anno.

Altri accertamenti periodici scelti come obiettivo sono: la valutazione dei depositi di ferro fegato/cuore per i pazienti politrasfusi di età superiore a 10 anni e la valutazione di stenosi vascolari cerebrali per i pazienti con drepanocitosi.

Indicatore B1: invito ad eseguire il check up annuale - diagnostica di laboratorio (glicemia, funzionalità epato-renale, metabolismo calcio-fosforo, test coagulativi, assetto del ferro, funzionalità tiroidea), ecoaddome, visita cardiologica, visita oculistica ed esame audiometrico (quest'ultimo solo se terapia chelante in atto)

Definizione:

Percentuale di pazienti invitati al check up nell'anno, rispetto alla popolazione di pazienti afferenti al centro

Numeratore:

Numero di pazienti invitati nell'anno

Denominatore:

Popolazione di pazienti afferenti al centro

Verifica:

Evidenza di avvenuta comunicazione nella cartella clinica

Note:

Invito eseguito tramite lettera scritta/telefonata. La popolazione considerata è quella media dell'anno.

Indicatore B1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012	70%	
Valore anno 2013	80%	
Valore anno 2014	85%	

Gold standard

95% dei pazienti invitati con una previsione del -10% di check up effettuati in relazione alla discrezionalità del paziente stesso.

Indicatore B2: percentuale di pazienti sottoposti a check up annuale

Ciascun centro di talassemia dovrà verificare che i pazienti effettuino gli esami di check-up almeno una volta all'anno.

Definizione:

Proporzione di pazienti con emoglobinopatia sottoposti a check-up nell'anno, rispetto alla popolazione di pazienti afferenti al Centro

Numeratore:

Pazienti sottoposti a check up nell'anno

Denominatore:

Popolazione di pazienti con talassemia o altra emoglobinopatia seguiti presso il centro durante l'anno

Verifica:

Dati presenti nella cartella clinica

Note:

Per non presenza al check up annuale deve intendersi l'assenza ingiustificata a due appuntamenti concordati.

Indicatore B2	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012	50%	
Valore anno 2013	60%	
Valore anno 2014	80%	

Gold standard

80% dei pazienti invitati con una previsione del – 10% di check up effettuati è in relazione alla discrezionalità del paziente stesso

Indicatore B3: valutazione quantitativa dei depositi di ferro fegato/cuore

La valutazione quantitativa dei depositi di ferro è indicata ogni 1-3 anni nei pazienti politrasfusi dopo l'età di 8-10 anni

Definizione:

percentuale di pazienti di età superiore a 10 anni sottoposta a valutazione quantitativa dei depositi di ferro (RM, SQUID)

Numeratore:

Pazienti politrasfusi di età >10 anni che hanno eseguito almeno 1 valutazione quantitativa dei depositi

Denominatore: numero totale dei pazienti politrasfusi di età >10 anni con talassemia o altra emoglobinopatia seguiti presso il centro durante il triennio

Indicatore B3	Atteso	Ottenuto
Valore 2012-2014	80%	

Gold standard

100% dei pazienti con una previsione del – 20% di check up effettuati è in relazione alla discrezionalità del paziente stesso

Indicatore B4: ecodoppler transcranico (TCD) o color doppler transcranico (TCCD) dei vasi cerebrali nei pazienti con sindrome drepanocitica

Per la prevenzione primaria dello stroke cerebrale, il paziente con sindrome drepanocitica necessita di un controllo annuale TCD o TCCD dei vasi cerebrali a partire dall'età di 1 anno 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 exanguinotrasfusioni.

Definizione:

percentuale annuale di pazienti con sindrome drepanocitica di età <16 anni sottoposti a TCD o TCCD sul totale dei pazienti con sindrome drepanocitica

Numeratore:

pazienti con sindrome drepanocitica di età <16 anni sottoposti a TCD o TCCD nell'anno

Denominatore:

totale dei pazienti con sindrome drepanocitica di età <16 anni presenti nell'anno

Indicatore B4	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012	50%	
Valore anno 2013	60%	
Valore anno 2014	80%	

Gold standard

100% dei pazienti con una previsione del –20% di check up effettuati è in relazione alla discrezionalità del paziente stesso

Obiettivo C: CONSULENZA TELEFONICA

Ciascun centro di talassemia dovrà garantire la possibilità di consulenza telefonica, per i pazienti e per i medici, entro orari definiti a seconda delle peculiarità di ogni singola realtà locale.

Indicatore C1:

Percentuale dei Centri Spoke in cui è stata attivata la consulenza telefonica entro orari definiti

Definizione:

Proporzione dei Centri Spoke in cui è stata attivata la consulenza telefonica entro orari definiti

Numeratore:

Numero dei Centri Spoke in cui è stata attivata la consulenza telefonica entro orari definiti

Denominatore:

Numero dei Centri Spoke della rete

Verifica

Estremi del documento aziendale d'individuazione del Servizio di riferimento

Indicatore C1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012	60%	
Valore anno 2013	80%	
Valore anno 2014	90%	

Gold standard 90% Centri Spoke

Obiettivo D: STANDARDIZZAZIONE DEL PROCESSO ASSISTENZIALE ATTRAVERSO ELABORAZIONE DI PROTOCOLLI CONDIVISI

Ciascun centro di talassemia 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.

Indicatore D1:

Produzione, diffusione ed implementazione di una procedura regionale di gestione generale del paziente con emoglobinopatia.

Definizione:

Produzione, diffusione ed implementazione di una procedura regionale di gestione della terapia trasfusionale (vedi punto 3.I), terapia chelante (vedi punto 3.II), terapia del dolore (crisi vasocclusive), terapia con induttori dell'emoglobina fetale (idrossiurea) per le sindromi falcemiche.

Verifica:

Presenza procedura nei centri

Indicatore D1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012	Diffusione ed implementazione di procedure per terapia trasfusionale e terapia chelante	
Valore anno 2013	Produzione di protocollo relativo alla terapia del dolore	
Valore anno 2014	Produzione di protocollo relativo alla terapia con induttori della emoglobina fetale (idrossiurea) per le sindromi falcemiche	

Obiettivo E: CONSULENZA GENETICA

Il centro dovrà essere in grado di fornire la consulenza genetica di I livello e di attivarsi presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara (Servizio di Genetica Medica) per la consulenza genetica di II livello.

Indicatore E1:

Percentuale dei centri Spoke in cui la consulenza genetica di I livello viene fornita.

Definizione:

Proporzione dei centri Spoke in cui la consulenza genetica di I livello viene fornita, rispetto al totale dei centri.

Numeratore:

Numero dei centri in cui la consulenza genetica di I livello viene fornita.

Denominatore:

Numero dei centri della rete

Verifica

Evidenza dell'offerta di consulenza genetica di I livello

Indicatore E1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012-2014	100%	

Obiettivo F: INTEGRAZIONE CON I SERVIZI TERRITORIALI

Ciascun centro di talassemia dovrà aderire alle proposte elaborate in ambito regionale per l'integrazione e la collaborazione con i Servizi territoriali di Medicina di base e Pediatria di Comunità. Il Gruppo Tecnico Regionale dovrà elaborare tale proposta entro il 2014.

Indicatore F1:

Elaborazione di una proposta operativa per l'integrazione e la collaborazione con i Servizi territoriali di Medicina di base e Pediatria di Comunità.

Definizione:

Produzione da parte del Gruppo tecnico di un report sul tema da condividere con i responsabili dei Servizi territoriali.

Verifica

Report sul tema/ Proposta operativa d'integrazione con i Servizi territoriali per l'assistenza e la terapia domiciliare

Indicatore F1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012		
Valore anno 2013	Analisi esistente e definizione percorsi	
Valore anno 2014	Report definitivo e approvato dei percorsi integrati	

Gold standard Integrazione con i Servizi territoriali per l'assistenza

5. MODALITA' DI PRESCRIZIONE DEI FARMACI

Modalità di prescrizione dei chelanti

<i>Farmaco</i>	<i>Classe</i>	<i>Centro di Diagnosi</i>	<i>Centro di Prescrizione</i>	<i>Piano terapeutico</i>
Deferoxamina	A	Centro di Talassemia	Centro di Talassemia	Centro di Talassemia
Ferriprox	A	Centro di Talassemia	Centro di Talassemia	Centro di Talassemia
Exjade	A	Centro di Talassemia	Centro di Talassemia	PT regionale Centro di Talassemia

Modalità di prescrizione di altri farmaci di uso comune nella talassemia ed emoglobinopatie

La prescrizione dei farmaci viene eseguita dal medico del centro tramite l'apposito applicativo implementato sul sistema informativo per le malattie rare. Sullo stesso applicativo è possibile formulare le richieste per ottenere l'erogazione in esenzione dalla partecipazione al costo di farmaci al di fuori dei Livelli Essenziali di Assistenza. In particolare, per la prescrizione del farmaco Deferasirox, è necessario compilare la apposita scheda, così come previsto dal Prontuario terapeutico regionale.

<i>Farmaco</i>	<i>Classe</i>	<i>Centro di Prescrizione</i>	<i>Piano terapeutico</i>	<i>Richiesta LEA</i>	<i>note</i>
Induttore Hb Fetale					
Oncocarbide (idrossiurea)	A				Sindromi drepanocitiche (off label in altre emoglobinopatie)
Ipogonadismo femminile					
Estro-progestinici	A				
Ipogonadismo maschile					
Testosterone im	A Nota 36	endocrinologo	endocrinologo		
Testosterone os	A Nota 36	endocrinologo	endocrinologo		
Testosterone gel	C	endocrinologo	Centro talassemia	X	
Ipotiroidismo					
L-tiroxina	A				
Induttori della fertilità					
FSH	A Nota 74	Centro specialistico	Centro specialistico		
Gonadotropina corionica (HCG: gonasi HP 2000-5000)	A	Centro specialistico	Centro specialistico		

Diabete					
Insulina	A	Centro specialistico	Centro specialistico		
Ipoglicemizzanti orali	A	Centro specialistico	Centro specialistico		
Antiaggreganti					
Aspirina	A				
Warfarin	A				
Farmaci per osteoporosi					
Alendronati	A nota 79				
Teriparatide	A nota 79	Centro specialistico	Centro specialistico; PT personalizzato		
Vitamine e calcio					
Acido folico	A Nota 10	Centro di Talassemia	Centro di Talassemia	X	Esclude emoglobinopatie
Vitamina E Vitamina C	C	Centro di Talassemia	Centro di Talassemia	X	
Vit D	A				
Calcio	A				
Terapia antivirale (epatite C)					
Interferon	A Nota 32	Centro specialistico Gastroenterologia	Centro specialistico Gastroenterologia PT AIFA		
INTERFERON + RIBA	A AIFA 18/8/2009 Farmaci innovativi (legge 648)	Centro di Talassemia	Centro di Talassemia		

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 promuova l'autogestione e ne migliori la qualità di vita.

La formazione prevede anche la promozione dell'empowerment, visto come strumento di crescita e valorizzazione delle risorse specifiche dei pazienti e degli operatori.

G	Empowerment dei pazienti e dei professionisti	<ul style="list-style-type: none"> • Promuovere l'educazione specifica all'autogestione dell'emoglobinopatia in ambiente protetto • Stimolare l'indipendenza in assenza dei familiari • Favorire il confronto e l'integrazione socio-sanitaria • Migliorare la qualità di vita dei pazienti • Favorire la crescita formativa e l'arricchimento professionale del team sanitario
H	Programma di Audit clinico-organizzativi	Gestito dal Centro Hub e che preveda la 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 tecnica ed organizzativa della Rete.

Obiettivo G: EMPOWERMENT DEI PAZIENTI E DEI PROFESSIONISTI

Indicatore G1:

Effettuazione di un corso di formazione ogni 3 anni per professionisti da parte del Centro Hub

Definizione:

Effettuazione di almeno un corso di formazione per professionisti da parte del Centro Hub.

Verifica

Programma dei corsi - attestazione effettuazione

Note:

Sì (1) / No (0)

Indicatore G1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012-2014	1	

Gold standard 1

Indicatore G2:

Effettuazione di un corso di aggiornamento/ educazione sanitaria per i pazienti/ assistenti in collaborazione con le Associazioni da parte della Rete.

Definizione:

Effettuazione di un corso di aggiornamento/educazione sanitaria per i pazienti/assistenti in collaborazione con le Associazioni da parte della Rete

Verifica

Programma dei corsi - attestazione effettuazione

Note:

Sì (1) / No (0)

Indicatore G2	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012-2014	1	

Gold standard 1

Obiettivo H) AUDIT CLINICO-ORGANIZZATIVI

I centri della rete dovranno organizzare audit clinico-organizzativi con periodicità annuale.

Indicatore H1:

Numero di audit clinico-organizzativi realizzati

Definizione:

Implementare un programma di audit clinico-organizzativo per promuovere il trasferimento di conoscenza e la discussione di casi clinici tra i professionisti dei centri talassemia al fine di standardizzare la pratica clinica, promuovere l'efficacia degli interventi e ridurre eventuali rischi per i pazienti.

Verifica

Report finale di audit

Note:

Indicatore H1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012-2014	1	

Gold standard 1

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

E' necessario per garantire una buona assistenza 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 di talassemia e garantire una continuità assistenziale.

Gli specialisti che devono essere individuati nelle reti intra-aziendali comprendono: cardiologo, otorinolaringoiatra, oculista, ortopedico, endocrinologo, diabetologo, nefrologo, ginecologo, epatologo-gastroenterologo, urologo, radiologo (per le indagini di cardioRm e valutazione quantitativa dei depositi di ferro fegato-cuore), neuropsichiatra, chirurgo, neurologo, psicologo.

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

Indicatore GT1:

Elaborazione di una proposta di organizzazione 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)

Indicatore GT1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012	Elaborazione della proposta	
Valore anno 2013	Condivisione della proposta con le Direzioni Sanitarie Aziendali	
Valore anno 2014	Attivazione delle reti intra-aziendali	

INDAGINE SUL LIVELLO DI SODDISFAZIONE DEI PAZIENTI/FAMILIARI E DEGLI OPERATORI COINVOLTI NEL PROCESSO ASSISTENZIALE

Indicatore GT2:

Effettuazione di un'indagine sul livello di soddisfazione dei pazienti/familiari e degli operatori coinvolti nel processo assistenziale

Definizione:

Progettazione, realizzazione e diffusione dei risultati dell'indagine sul livello di soddisfazione dei pazienti/familiari e degli operatori coinvolti nel processo assistenziale.

Verifica

Pubblicazione e diffusione dei risultati dell'indagine

Note:

Sì (1) / No (0)

Indicatore GT2	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012-2014	1	

Golden standard Miglioramento della soddisfazione

DEFINIZIONE DELLA POSSIBILITÀ DI INTEGRAZIONE INTERAZIENDALE E DI AREA VASTA AL FINE DELLA COSTITUZIONE DI UNA RETE ASSISTENZIALE DI ELEVATA QUALITÀ ED EFFICIENTE UTILIZZO DELLE RISORSE (HUB E SPOKE)

Indicatore GT3:

Elaborazione di una proposta di riorganizzazione della rete sulla base di area vasta che tenga conto dei vincoli ed opportunità

Definizione:

Produzione da parte del Gruppo tecnico regionale di proposta di riorganizzazione della rete

Verifica

Report / Elaborazione di proposta di riorganizzazione della rete

Indicatore GT3	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2012-2014	1	

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Tiziano Carradori, Direttore generale della DIREZIONE GENERALE SANITA' E POLITICHE SOCIALI esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008, parere di regolarità amministrativa in merito all'atto con numero di proposta GPG/2012/560

data 11/07/2012

IN FEDE

Tiziano Carradori

omissis

L'assessore Segretario: Muzzarelli Gian Carlo

Il Responsabile del Servizio
Segreteria e AA.GG. della Giunta
Affari Generali della Presidenza
Pari Opportunita'