

Documento di pianificazione quadriennale
2017 - 2020 per il trattamento della
talassemia e delle emoglobinopatie
congenite della Regione Emilia-Romagna

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. Numero pazienti assistiti
- 3. Assistenza globale al paziente con talassemia ed emoglobinopatia**
 - 3.1 Terapia trasfusionale
 - 3.2 Terapia chelante
 - 3.2.1 Pazienti con accumulo di ferro o a rischio di accumulo di ferro
 - 3.2.2 Strumenti per valutare l'accumulo di ferro
 - 3.2.3 Età d'inizio e obiettivi della terapia chelante
 - 3.2.4 Periodicità con cui valutare i parametri di accumulo del ferro
 - 3.2.5 Farmaci chelanti
 - 3.2.6 Prescrizione della terapia chelante
 - 3.2.7 Scelta della terapia chelante
 - 3.3 Valutazioni specialistiche, indagini strumentali e di laboratorio
- 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	
EEX	Eritro-exchange	
HU	Hydroxyurea	
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 i loro compiti.

Il gruppo regionale per le emoglobinopatie, formalmente istituito nel 2006 e poi rinnovato nel 2012 e nel 2017, ha redatto il primo "**Documento di pianificazione triennale per il trattamento della talassemia e delle emoglobinopatie congenite**", che la Giunta regionale ha approvato con Delibera n. 1127/2012.

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

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), ha dato origine al registro regionale dal quale si sono estrapolati dati epidemiologici per tutti i gruppi di malattie rare.

Al 31 dicembre 2016 risultano inseriti un totale di 810 pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna con emoglobinopatie congenite così suddivisi:

ALFA TALASSEMIA	22
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	76
ANEMIA DI COOLEY	88
ANEMIA EREDITARIA CON ECCESSO DI FERRO	6
ANEMIE EREDITARIE	7
BETA TALASSEMIA	137
BETA TALASSEMIA OMOZIGOTE	39
DELTA-TALASSEMIA	2
DOPPIA ETEROZIGOSI HBS/HBC	12
DREPANOCITOSI	180
ELLISSOCITOSI EREDITARIA	2
EMOGLOBINA C OMOZIGOTE	11
EMOGLOBINA E TALASSEMIA	10
ETEROZIGOSI HB S CON DANNO D'ORGANO	1
MALATTIA HB SC	2
MICRODREPANOCITOSI	47
SFEROCITOSI EREDITARIA CON TRAIT BETA-TALASSEMICO	1
SINDROME TALASSEMICA INTERMEDIA	1
SINDROMI TALASSEMICHE	11
TALASSEMIA INTERMEDIA	42
TALASSEMIA MAJOR	101
TALASSEMIE	12
Totale	810

Risultano inoltre inseriti 139 pazienti con emoglobinopatie residenti in altre Regioni e presi in carico dai centri della Regione Emilia-Romagna.

3. ASSISTENZA GLOBALE AL PAZIENTE CON EMOGLOBINOPATIA

3.1 LA TERAPIA TRASFUSIONALE NELLE EMOGLOBINOPATIE

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

T.MAJOR T.I TRASF DIP	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
NTDT	Se indicata: stesso target
SCD	Non indicata abitualmente per Hb > 7.0 g/dl fatta eccezione per situazioni particolari Indicazioni alla terapia trasfusionale negli eventi acuti: <ul style="list-style-type: none">• Esacerbazioni acute di anemia• Crisi vaso-occlusive e/o dolorose scarsamente responsive alla terapia analgesica• ACS **• Stroke **• Gestione pre-operatoria• Multiorgan failure**• Sequestro epatico con falcizzazione intraepatica ** ** preferire EEX Indicazioni alla terapia trasfusionale regolare a lungo termine: <ul style="list-style-type: none">• Crisi vaso-occlusive e/o dolorose ricorrenti non responsive al trattamento con HU• ACS ricorrenti non responsive al trattamento con HU• Prevenzione primaria e secondaria Stroke• Multiorgan failure in evoluzione• Sequestro splenico ricorrente• Gravidanza Indicazioni alla terapia trasfusionale controverse: <ul style="list-style-type: none">• Ulcere malleolari• Coinvolgimento oftalmico• Priapismo• Necrosi asettica della testa del femore

CARATTERISTICHE DEL CONCENTRATO ERITROCITARIO DA TRASFONDERE

Indicazione (aggiungere riferimenti bibliografici)	Note
UTILIZZARE SEMPRE CONCENTRATO ERITROCITARIO LEUCODEPLETO <ul style="list-style-type: none"> • Contenuto emoglobinico totale > 40 g • Hct > 50% • Leucociti < 1 x 10⁶ 	Concentrato eritrocitario da aferesi Il Concentrato ottenuto con filtrazione in linea pre-storage (obbligatorio per legge da gennaio 2017)
SELEZIONARE LE UNITA' RISPETTANDO I SISTEMI ANTIGENICI ABO, Rh, KELL	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, Lewis)
LA DURATA DI CONSERVAZIONE DEVE ESSERE INFERIORE AI 14 GIORNI	la letteratura scientifica indica l'opportunità che le emazie siano di età inferiore ai 14 giorni; attualmente le emazie trasfuse ai pazienti con emoglobinopatie sono di età inferiore ai 10 giorni e il competente Servizio della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare manterrà adeguatamente monitorata l'età delle emazie trasfuse in tutti i centri della rete al fine di verificare il mantenimento dello standard attuale.
MANTENERE IL CONCENTRATO ERITROCITARIO NELLA SUA INTEGRITA'	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
UTILIZZARE PREFERIBILMENTE UNITA' NON IRRADIAE	L'utilizzo di emazie irradiate è previsto nel caso di paziente candidato a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (CSE) o già trapiantato o secondo indicazione clinica
EFFETTUARE SEMPRE: CROSS-MATCH E RICERCA DI ANTICORPI IRREGOLARI	

MANAGEMENT DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE

VOLUME DI SANGUE DA TRASFONDERE: <ul style="list-style-type: none"> • 10 – 15 ml /kg • 5 ml/kg nei pz cardiopatici e nei pz con sequestro splenico in atto 	
VOLUME DI SCAMBIO NEL CASO DI EEX: <ul style="list-style-type: none"> • 15 – 20 ml/Kg 	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
DURATA DELLA TRASFUSIONE: 1 unità di emazie leucodeplete di circa 250 ml deve essere trasfusa in un tempo compreso tra 75 – 90 minuti	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

Reazione	Causa	Trattamento
EMOLITICHE ACUTE	Rare, dovute per lo più a trasfusione di emazie ABO incompatibili	Manovre rianimatorie, gestione delle complicanze
FEBBRILI NON EMOLITICHE	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
ALLERGICHE	Gravità variabile: da forme lievi (orticaria, prurito) a forme molto gravi (anafilassi)	Le forme lievi sono responsive agli antistaminici Le forme gravi richiedono trattamenti aggiuntivi
SINDROME DA IPEREMOLISI	Emolisi intravascolare non su base immunologica che si manifesta con febbre, emoglobinuria, dolore. Si può verificare in assenza di elementi predittivi in pz con anemia falciforme o talassemia	Evitare ulteriori trasfusioni , instaurare terapia di supporto, somministrare immunoglobuline e/o steroidi
IPOENSIONE-TACHICARDIA DA ACE INIBITORI	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
SOVRACCARICO CIRCOLATORIO	Si può verificare in presenza di cardiopatia	Diuretici, inotropi positivi, ossigenoterapia Prevenzione : controllo della velocità di infusione
TRALI	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

EMOLITICHE RITARDATE	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 pre – trasfusionali Ricerca di nuovi anticorpi
SOVRACCARICO MARZIALE		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 oppure è la conseguenza inevitabile della terapia trasfusionale. Poiché l'organismo umano non ha la capacità di eliminare il ferro in eccesso, è necessario sempre associare la terapia chelante alla terapia trasfusionale.

L'obiettivo della terapia chelante è quello di mantenere i depositi di ferro in un range di sicurezza, tali cioè da non determinare danno d'organo e nello stesso tempo tali da evitare un danno tossico da eccesso di farmaco 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 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 dipendenti (NTDT) sono stati definiti di recente i livelli di sovraccarico di ferro a cui si associa un rischio di complicanze d'organo secondarie e per i quali è necessario intervenire con la terapia chelante.

3.2.1 Pazienti con accumulo di ferro o a rischio di accumulo di ferro

- 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 e l'ematocrito delle unità trasfuse nel corso dell'anno; se espresso in mg/kg/die esso è variabile tra 0,3-0,6 mg/kg/die.
- Pazienti con NTDT: il sovraccarico di ferro aumenta con l'età, è conseguente all'aumentato assorbimento intestinale la cui entità varia (fino a 1g per anno) in rapporto al grado di anemia e di espansione eritropoietica midollare.
- Pazienti con emoglobinopatia non trasfusione-dipendente, ma trasfusi in occasione di eventi acuti o per periodi transitori: il sovraccarico di ferro è possibile 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 o con exsanguinotrasfusione. La exsanguinotrasfusione comporta un ingresso di ferro minore rispetto alle trasfusioni semplici.

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. La valutazione dei depositi di ferro a livello di altri organi (ipofisi, pancreas) sono attualmente oggetto di studio. Indagini funzionali (ecocardiografia, test endocrinologici) completano il quadro clinico complessivo di un paziente poiché documentano la presenza di danni secondari all'accumulo di ferro sul cuore e sulle ghiandole endocrine, talvolta reversibili con il trattamento chelante.

Ferritina sierica:

È il parametro più comunemente utilizzato, ma da solo insufficiente per valutare il grado di siderosi, utile negli studi di popolazione perché correla con la prevalenza di cardiopatia e di complicanze endocrine e con la sopravvivenza.

Sono da considerare possibili falsi aumenti in corso di infezioni, infiammazione, epatite, tumore, crisi vaso occlusive nelle sindromi drepanocitiche.

L'andamento del dosaggio trimestrale è utile per valutare l'efficacia della terapia chelante in corso. Nei pazienti politrasfusi e in terapia chelante:

- o valore ottimale: 500-1000ng/ml
- o valore elevato: >2.500ng/ml: rischio elevato di sviluppare complicanze cardiache ed endocrinologiche
- o la ferritina sierica 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 (NTDT):

- o il valore della ferritina sierica spesso sottostima il grado di siderosi epatica
- o un valore di ferritina sierica > 800 ng/ml è fortemente indicativo di sovraccarico di ferro epatico e si associa ad un rischio di complicanze secondarie alla siderosi

Ferro epatico (LIC):

È correlato con il ferro corporeo totale, ma non è predittivo dell'accumulo di ferro cardiaco.

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

- o 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 di chirurgia addominale. La biopsia epatica è stata ampiamente sostituita da metodiche non invasive che utilizzano proprietà magnetiche del ferro, quali:
 - o la RMN (risonanza magnetica nucleare) con misurazione di:
 - § R2 (Ferriscan)
 - § T2*: si esegue nella stessa seduta in cui si valutano i depositi cardiaci
 - o la SQUID (Superconducting quantum interference device, dispositivo superconduttivo a interferenza quantistica)
- Classificazione dell'accumulo di ferro epatico:
 - o valori normali: LIC <1,8 mg/g tes
 - o accumulo lieve: LIC 1,8-7 mg/g tes:
 - o accumulo moderato: LIC 7-15 mg/g tes
 - o 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*:

- o sede: setto interventricolare; valutazione segmentale del ventricolo sinistro con calcolo del valore globale;
- o consente una contemporanea valutazione dei parametri funzionali cardiaci.
- Classificazione dell'accumulo di ferro cardiaco:
 - o assenza di accumulo: T2* >20ms
 - o accumulo moderato: T2* 10-20ms
 - o accumulo severo: T2* < 10ms: si associa ad un elevato rischio di cardiopatia in atto o imminente

3.2.3 Età d'inizio e obiettivi della 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). È pertanto fondamentale iniziare la chelazione in tempi adeguati, prima che si instauri una siderosi significativa, e poi mantenere un grado di accumulo non dannoso, ma tale da ridurre al minimo il rischio di un danno tossico da eccesso di farmaco chelante.

a) Quando iniziare la terapia chelante:

- nei pazienti con TM in terapia trasfusionale regolare:
 - età: > 2 anni
 - dopo circa 10-20 unità trasfusionali
 - con valori di ferritina sierica > 1000 ng/ml
 - se disponibile il LIC: per valori > 3 mg/gtes
- nei pazienti con talassemia intermedia non trasfusi:
 - ferritina sierica: • 800 ng/ml
 - ferro epatico (LIC): • 5 mg/g tes
- nei pazienti con drepanocitosi in terapia trasfusionale semplice o con exsanguinotrasfusione:
 - età: > 2 anni
 - ferritina sierica • a 1000 ng/ml
 - dopo circa 20 unità trasfusionali
 - ferro epatico (LIC): > 5 mg/g tes

b) Obiettivi della terapia chelante:

- ferritina sierica: 500-1000ng/ml
- ferro epatico (LIC): 3-7 mg/g tes; 3-5 mg/g tes nei pazienti con NTDT
- ferro cardiaco: T2* > 20ms

3.2.4 Periodicità con cui valutare i parametri di accumulo del ferro

- **Standard in pazienti con TDT (Talassemia major e intermedia in terapia trasfusionale regolare):**
 - ferritina sierica: ogni 3 mesi
 - depositi di ferro epatico: ogni anno
 - depositi di ferro cardiaco: ogni anno

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) 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, periodicamente, 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.
- **Standard in pazienti con drepanocitosi in terapia trasfusionale e chelante:**
 - ferritina sierica: ogni 3 mesi

- depositi di ferro epatico: 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.
- **Standard in 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 presenza di ferro libero
 - Valutazione dei depositi di ferro epatico: dall'età di 10 anni (dall'età di 15 anni nei pazienti con HbH) e poi ogni 1-2 anni
 - Valutazione dei depositi di ferro cardiaco: complicanza rara e tardiva; da individualizzare in rapporto alla entità del sovraccarico epatico e al quadro clinico.

3.2.5 Farmaci chelanti

	Deferoxamina (DFO)	Deferiprone (DFP)	Deferasirox (DFX)
Indicazioni terapeutiche riportate nella scheda tecnica			
prima scelta	Sovraccarico di ferro trasfusionale e non trasfusionale in qualsiasi patologia		-TM con sovraccarico trasfusionale >7m/kg/mese in GR concentrati - >6 anni
seconda scelta		Talassemia Major in cui la terapia con DFO è inadeguata Età: >10 anni Scarsa esperienza 6-10 anni	se DFO inadeguato o controindicato: - età 2-5 anni - TM con sovraccarico trasfusionale <7 ml/kg/mese in GR concentrati - altre anemie croniche trasfusione-dipendente - TI non trasfusione dipendente di età • 10 anni
Uso terapeutico consigliato	monoterapia	Non controindicata la associazione con altri chelanti	monoterapia
Indicazioni consentite dal Prontuario Terapeutico Regionale			
prima scelta	Sovraccarico di ferro trasfusionale e non trasfusionale in qualsiasi patologia		
seconda scelta		Talassemia Major in cui la terapia con DFO è inadeguata Età: >10 anni Scarsa esperienza 6-10 anni	- <u>TM con sovraccarico trasfusionale</u> >7m/kg/mese in GR concentrati di età >6 anni -sovraccarico di ferro trasfusionale in pazienti con TM di età 2-5 anni o con altra forma di anemia <u>solo in caso di:</u> -controindicazioni al DFO o DPO -effetti collaterali gravi da DFO -scarsa compliance al DFO nella età pediatrica - <u>TI non trasfusione dipendente di età</u> • 10 anni se DFO inadeguato o controindicato

Dosaggi terapeutici nei pazienti politrasfusi					
	DFO		DFP	DFX	
Dosaggio standard	20-50mg/kg Età pediatrica: • 2-3 anni: 20 mg/kg • 3-5 anni: <35mg/kg • fino ad accrescimento completo: <40mg/kg Adulto: mai > 60mg/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	di sc, ev sc: 8-12h, 5/7	per os in 3 dosi	per os dose unica
Addizione Vitamina C	di 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
Caratteristiche chimiche, efficacia, tossicità			
	DFO	DFP	DFX
Emivita	20-30 min	3-4 h	8-16 h
Escrezione del ferro	feci 50%, urine 50%	urine 90%, feci 10%	feci 90%
Efficacia di 24 ore sul ferro libero	no	no	si
Capacità di penetrazione nei tessuti	+	++	++/+++
Efficacia sul ferro epatico	+++	++	+++
Efficacia sul ferro cardiaco	++ (terapia intensiva)	+++	++ (dose > 30mg/kg)
Efficacia sulla FE del Vsn	++ (terapia intensiva)	+++	+
Adesione alla terapia	+ / ++	++ / +++	++ / +++
Principali effetti collaterali	<ul style="list-style-type: none"> • Reazioni locali nella sede di infusione • Arresto/riduzione velocità di crescita • Displasia scheletrica* • Ipoacusia NS** • Tossicità oculare*** • Tossicità renale*** • Tossicità polmonare*** • Rischio di infezione da Yersinia e Klebsiella 	<ul style="list-style-type: none"> • Artralgia/artrite • Aumento transaminasi • Neutropenia* • Agranulocitosi** • Deficit di Zinco • Tossicità oculare*** • Tossicità uditiva*** 	<ul style="list-style-type: none"> • Rash • Diarrea, nausea, dolori addominali • Aumento della creatinina* • Aumento delle transaminasi • Tossicità uditiva** • Tossicità oculare** • Sanguinamento intestinale** • Insufficienza epatica** • Insufficienza renale**
	* nell'età pediatrica ** se indice terapeutico: >0.025 (dose media giornaliera settimanale in mg/kg /ferritina ug/ml) *** a dosaggi molto elevati	*4% **0.5% ***poco frequente	*36%, non progressivo **poco frequente ***segnalata in pazienti in età avanzata, con mielodisplasia ad alto rischio, grave patologia epatica e renale preesistente

Monitoraggio della tossicità			
	DFO	DFP	DFX
Reazioni locali anamnesi ed esame clinico	ogni tre mesi		
Ototossicità: es audiometrico	annuale mantenere un indice terapeutico: <0.025 (dose media giornaliera settimanale in mg/kg/ferritina ug/ml)	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

3.2.6 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, i farmaci chelanti sono prescrivibili in monoterapia e in terapia alternata o sequenziale.

Il ricorso alla terapia di combinazione di due chelanti rappresenta un utilizzo off-label la cui erogazione in esenzione dalla partecipazione al costo può avvenire solamente sulla base del parere favorevole del Gruppo Tecnico Regionale per le Malattie Rare, espresso in base a una richiesta motivata (stato clinico del paziente, dati pubblicati in letteratura) del clinico prescrittore.

3.2.7 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 trasfusedipendenza, 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.

L'adeguatezza della terapia prescritta (dose in rapporto al peso e all'apporto di ferro trasfusionale), l'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).

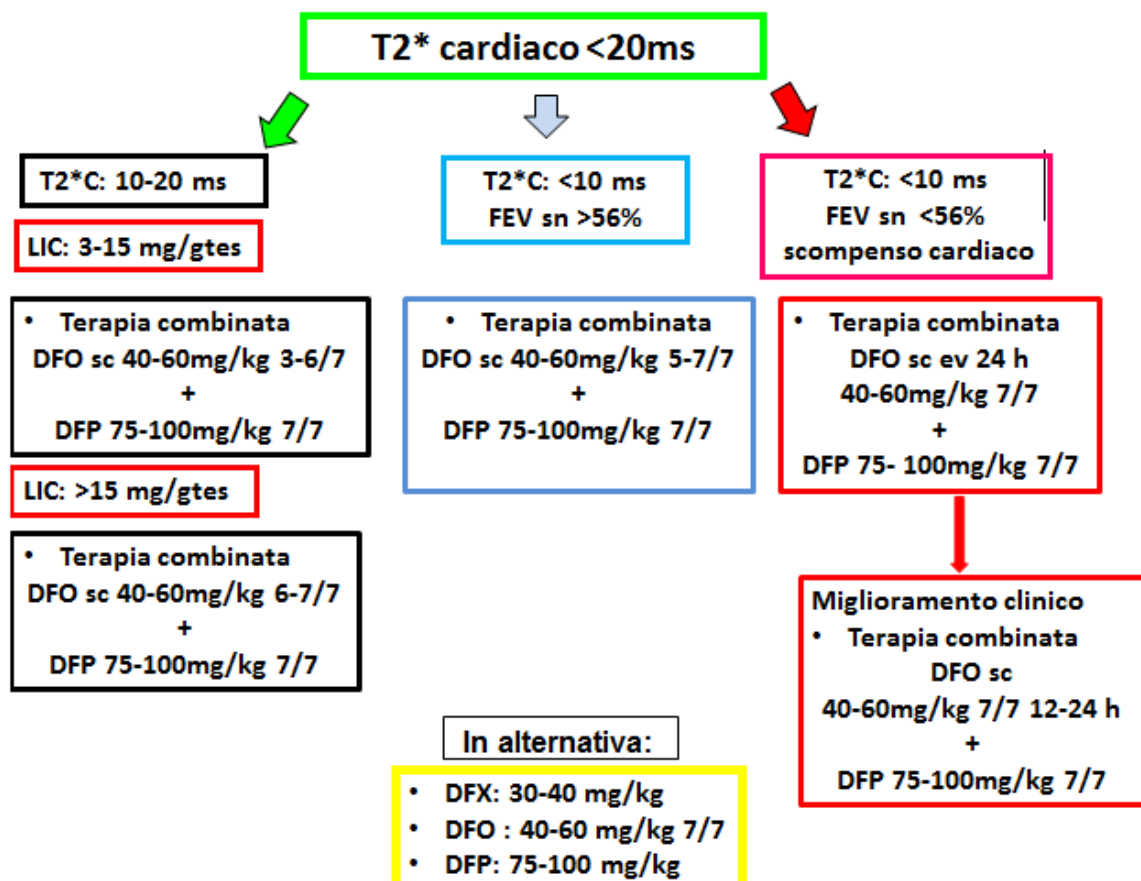
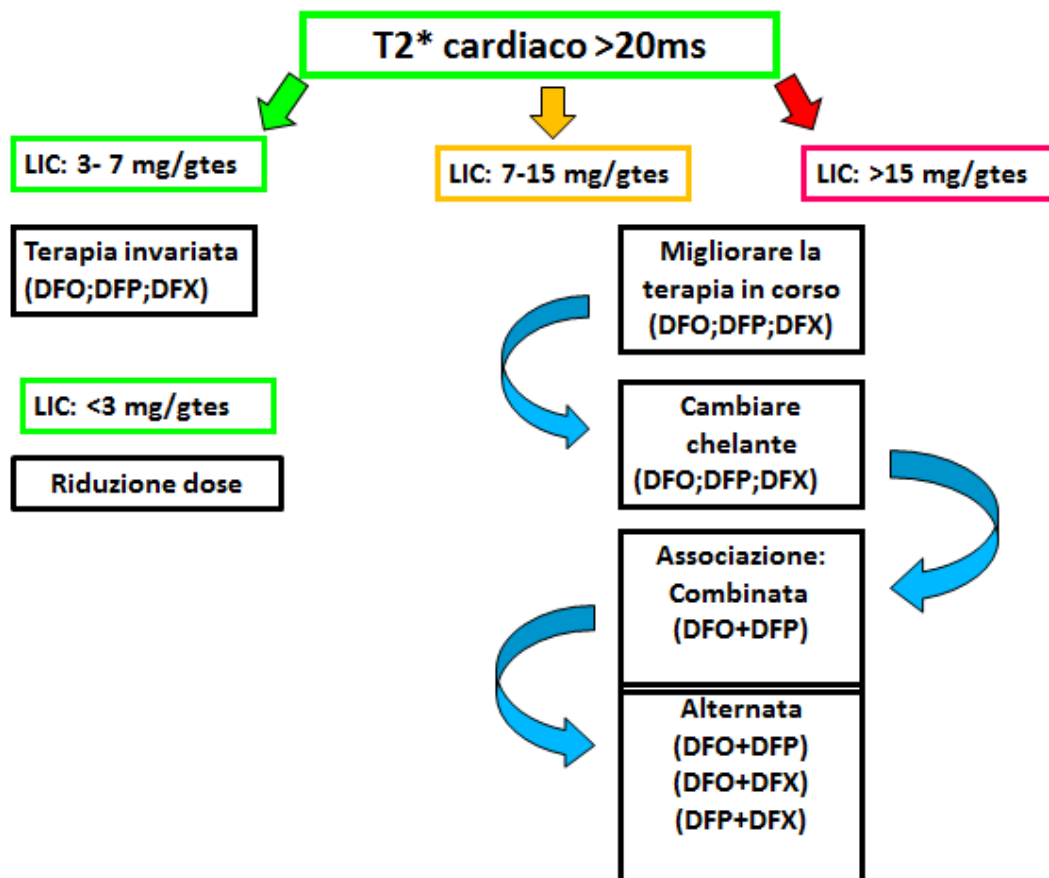
Nel paziente politrasfuso con talassemia in prima istanza sempre va considerata la monoterapia (DFO e DFX prima scelta; DFP seconda scelta); la possibilità di ricorrere alla terapia con i chelanti in associazione può essere presa in considerazione nei pazienti in cui la monoterapia sia risultata inadeguata.

La terapia chelante alternata/sequenziale trova indicazione in pazienti in cui la monoterapia con i farmaci disponibili è risultata inefficace, di solito per la impossibilità ad eseguire un dosaggio ottimale a causa di intolleranza e/o tossicità.

La terapia con farmaci chelanti in combinazione (uso off label) è indicata nei pazienti con elevato sovraccarico di ferro, da praticare per un periodo di tempo necessario per ottenere la normalizzazione dei depositi e a cui segue il ritorno ad una monoterapia. La richiesta per questa indicazione deve seguire il percorso dedicato ai pazienti con malattia rara, che prevede la valutazione del Gruppo tecnico regionale per le malattie rare.

La terapia combinata con DFO in associazione con DFP è stata utilizzata per la prima volta da Nonché e collaboratori 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 è l'unica prevista nelle linee guida internazionali della Thalassemia International Foundation (TIF) (Guidelines for the clinical management of transfusion dependent thalassaemia, 2014) ed è raccomandata come terapia di prima scelta nel paziente talassemico con scompenso cardiaco da siderosi.

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



Recentemente sono stati pubblicati alcuni studi su altri regimi chelanti in combinazione, tra cui meritano di essere citati i seguenti:

- combinazione DFO+DFX: la combinazione di DFX-DFO per 6-12 mesi seguita dalla monoterapia con DFX ha ridotto significativamente la siderosi cardiaca ed epatica; in particolare la combinazione dei 2 chelanti determina una riduzione molto efficace e rapida dell'accumulo di ferro epatico, per cui tale combinazione potrebbe essere indicata nei casi in cui sia necessario ottenere una normalizzazione in tempi brevi della siderosi epatica (esempio: pianificazione di una gravidanza o di un trapianto). ⁽¹⁾
- combinazione tra DFX + DFP: in entrambi gli studi ^{(2):(3)} la combinazione DFX+DFO è risultata efficace nel ridurre i depositi di ferro, senza effetti collaterali di rilievo.

Nel paziente con NTDTI (talassemia intermedia non trasfusione dipendente)

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

Il DFX 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 •5 mg/tse e/o ferritina sierica costantemente >800 ng/ml), alla dose iniziale di 10 mg/kg/die e a dosi mai superiori a 20mg/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 o nei casi per cui è previsto l'uso compassionevole la terapia con DFP può essere supportata dallo studio ⁽⁴⁾ che suggerisce di considerare il DFP come una opzione alternativa quando il DFO e DFX sono controindicati.

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 o nei casi per cui è previsto l'uso compassionevole può essere supportato dallo studio ⁽⁵⁾.

Nella paziente in gravidanza la terapia chelante è controindicata; il DFO può essere utilizzato nell'ultimo trimestre nei casi di sovraccarico severo e/o segni di cardiopatia.

Nella paziente in allattamento l'unico chelante non controindicato è il DFO.

Nel paziente in terapia antivirale con Interferone l'uso del DFP è sconsigliato per la neutropenia di frequente riscontro in corso di terapia con interferone.

3.3 Valutazioni specialistiche, indagini strumentali e di laboratorio

Nelle sottostanti tabelle vengono elencati visite specialistiche, accertamenti strumentali ed 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
Visita oculistica	Prima di iniziare la terapia chelante Drepanocitosi: • 10 anni NTDT: • 20 anni	12 m		Tutti i pazienti in terapia chelante Drepanocitosi: • 10 anni NTDT: • 20 anni	Tossicità del chelante NTDT: Strie angioidi S drepanocitiche: retinopatia
Esame audiometrico	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		6-12 m		Pazienti con problemi di crescita e pubertà, ipotiroidismo, ipoparatiroidismo, ipogonadismo, osteoporosi	Definire la diagnosi Valutare terapia (in atto o da iniziare)
test di funzionalità respiratoria ed eventuale visita pneumologica	7 anni	12 m		S drepanocitica complicata da asma e/o episodi di sindrome toracica acuta	Monitoraggio complicanza
Visita ginecologica			Ogni 1-2 anni	Terapia sostitutiva Terapia anticoncezionale Controllo di routine	Valutare la terapia in atto

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

	Età d'inizio	Frequenza	Indicata per	Obiettivo
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	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 - trasfusionale, post se possibile	S drepanocitiche	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 1 volta all'anno	S drepanocitiche	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) e drepanocitosi	Indicatore del possibile accumulo di ferro (NTDT) 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	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 2016-2019. 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 linee guida 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 pre-trasfusionale 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 2014, 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 $\bullet 9$ e $\bullet 10,5$ 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 •9- e •10,5g/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 2017	100%	90%	
Valore anno 2018	100%	90%	
Valore anno 2019	100%	95%	
Valore anno 2020	100%	95%	

*Fonte dello standard atteso: accordo interno, risultati piano triennale 2012-2015

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

Fonte dell'indicatore: linee guida AIEOP 2012, 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 • 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 •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 2017	100%	90%	
Valore anno 2018	100%	90%	
Valore anno 2019	100%	95%	
Valore anno 2020	100%	95%	

*Fonte dello standard atteso: accordo interno, risultati PT 2012-2015

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, varia in rapporto al tipo di emoglobinopatia, all'età del paziente, alle complicanze già presenti e alle terapie in corso.

Sono stati definiti 10 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 2014, AIEOP 2012

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

Eccezioni: no

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 2017	100%	80%	
Valore anno 2018	100%	80%	
Valore anno 2019	100%	80%	
Valore anno 2020	100%	80%	

*Fonte dello standard atteso: accordo interno, risultati precedente PT 2012-2015, 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 2014

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

Eccezioni: no

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 2017	100%	80%	
Valore anno 2018	100%	80%	
Valore anno 2019	100%	80%	
Valore anno 2020	100%	80%	

*Fonte dello standard atteso: accordo interno, risultati precedente PT 2012-2015, 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 2013, TIF 2014, AIEOP 2012, 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.

Eccezioni: no

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

Standard indicatore B3	ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2017	100%	80%	
Valore anno 2018	100%	80%	
Valore anno 2019	100%	80%	
Valore anno 2020	100%	80%	

*Fonte dello standard atteso: accordo interno; risultati precedente PT 2012-2015, 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 2013, TIF 2014, AIEOP 2012

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 in cui è possibile eseguire l'indagine:

RM (T2*): Ferrara (Centro Rete MIOT, Radiologia Ospedaliera, tel. segreteria 0532/236663); Modena (tel. Ambulatorio 059/4222826).

SQUID: valutazione alternativa per i pazienti che non sono in grado di eseguire la RM (età pediatrica, claustrofobia). Sede: Orbassano (Torino), presso il Centro della Microcitemia (per appuntamento: Tel. segreteria: 011/9026851)

Eccezioni: nessuna

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 2016-2017 e nel biennio 2018-2019
- **Denominatore:** numero di pazienti in cui è indicata l'indagine presenti nel centro nel biennio 2016-2017 e nel biennio 2018-2019

Standard indicatore B4	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2017-2018	100%	95%	
Valore anno 2019-2020	100%	95%	

*Fonte dello standard atteso: accordo interno; risultati precedente PT 2012-2015; una previsione del - 5% 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 2013, TIF 2014

Definizione: nei pazienti con TM e TI in terapia trasfusionale regolare (TDT), la valutazione dei depositi di ferro cardiaci 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 dalla 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 l'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 • 8 anni che hanno eseguito almeno una indagine nel biennio 2016-2017 e nel biennio 2018-2019, escluse le eccezioni
- **Denominatore:** numero di pazienti con TM e TDTI di età •8 anni presenti nel centro nel biennio 2016-2017 e nel biennio 2018-2019, escluse le eccezioni

Standard indicatore B5	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2017-2018	100%	95%	
Valore anno 2019-2020	100%	95%	

*Fonte dello standard atteso: accordo interno; risultati PT 2012-2015

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 2012

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.

Eccezioni: nessuna

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 2017	100%	95%	
Valore anno 2018	100%	95%	
Valore anno 2019	100%	95%	
Valore anno 2020	100%	95%	

*Fonte dello standard atteso: accordo interno; risultati del PT 2012-15

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

Fonte dell'indicatore: linee guida TIF 2013, TIF 2014

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 (dexa) lombare e femorale. La dexa 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 > 18 anni almeno 1 volta ogni 2 anni.

Eccezioni: no

Origine dei dati: desunti dalle cartelle cliniche

Calcolo dello standard (%):

- **Numeratore:** numero di pazienti di età •18 anni che hanno eseguito l'esame dexa nel biennio 2016-2017 e 2018-2019
- **Denominatore:** numero di pazienti di età •18 anni presenti nel biennio 2016-2017 e 2018-2019

Standard indicatore B7	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2017-2018	100%	95%	
Valore anno 2019-2020	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 2013, TIF 2014

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.

Eccezioni: no

Origine dei dati: desunti dalle cartelle cliniche

Calcolo dello standard (%):

- **Numeratore:** pazienti con TM e TI di età • 18 anni con diagnosi di osteopenia/osteoporosi che hanno eseguito la consulenza endocrinologica nel biennio 2016-2017 e 2018-2019
- **Denominatore:** pazienti con TM e TI di età • 18 anni con diagnosi di osteopenia/osteoporosi presenti nel biennio 2016-2017 e 2018-2019

Standard indicatore B8	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2017-2018	100%	95%	
Valore anno 2019-2020	100%	95%	

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

Indicatore B9: consulenza epatologica/infettivologica per pazienti con epatite cronica HCV

Fonte dell'indicatore: linee guida TIF 2014, EASL 2015

Definizione: tutti i pazienti con emoglobinopatia e con epatite cronica attiva (HCV-ab e HCV-RNA positivi) necessitano di una consulenza epatologica annuale in cui sia prevista la valutazione del grado di fibrosi epatica con metodo Fibroscan. Tale consulenza è indispensabile per l'inserimento del paziente in un programma di terapia con i nuovi farmaci antivirali (se possibile senza interferone e ribavirina) in accordo con le disposizioni vigenti dell'AIFA.

Eccezioni: no

Origine dei dati: desunti dalle cartelle cliniche

Calcolo dello standard (%):

- **Numeratore:** pazienti con emoglobinopatia HCV-RNA positivi presenti nell'anno e che hanno eseguito la consulenza epatologica
- **Denominatore:** pazienti HCV-RNA positivi presenti nell'anno

Standard indicatore B9	Ottimale	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2017	100%	95%	
Valore anno 2018	100%	95%	
Valore anno 2019	100%	95%	
Valore anno 2020	100%	95%	

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

Indicatore B10: verifica dello stato vaccinale

Fonte dell'indicatore: linee guida TIF 2014, AIEOP 2012, documento regione ER

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 anti-influenzale è consigliata ogni anno.

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.

Eccezioni: no

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 B7	Ottimale	Atteso*	Ottenuto
Valore anno 2017	100%	95%	
Valore anno 2018	100%	95%	
Valore anno 2019	100%	95%	
Valore anno 2020	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 2017		
Valore anno 2018	<u>Elaborazione di procedure regionali relative a:</u> Osteopenia/osteoporosi (scelta terapeutica) Fertilità e gravidanza	
Valore anno 2019		
Valore anno 2020		

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.

Farmaco	Classe	Prescrittore	Piano terapeutico	Richiesta Extra LEA	Indicazioni/Note
Induttore Hb Fetale					
Idrossiurea	A				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</u> indicato nel trattamento dei soggetti affetti da anemia falciforme omozigote. Nota: per dosaggi particolari è indicata l'importazione del farmaco estero nel dosaggio 100mg
Ipogonadismo femminile					
Estro-progestinici	C			X	
Ipogonadismo maschile					
Testosterone enantato i.m.	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
Testosterone undecanoato i.m.	C	Endocrinologo	Endocrinologo	X*	
Testosterone os	C	Endocrinologo	Centro talassemia	X	Vedi indicazioni del "testosterone enantato"
Testosterone	A	Endocrinologo	Endocrinologo,	X*	Vedi indicazioni del "testosterone enantato"

gel			Centro talassemia		
Ipotiroidismo					
L-tiroxina	A				
Induttori della fertilità					
FSH	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)
Gonadotropina corionica	A, C	Centro specialistico	Centro specialistico	X*	Alcune specialità esistono in diverse formulazioni (250 UI, 1000 UI, 2000 UI, 5000 UI, 10000 UI) e sono classificate in fascia C. Solo una specialità è classificata in fascia A, ma è presente al solo dosaggio di 5000 UI. Per le condizioni cliniche di alcuni pazienti potrebbe risultare più pratico l'utilizzo di specialità a dosaggi più bassi (evitando peraltro l'eventuale spreco di farmaco) * le specialità in fascia C possono essere richieste al Gruppo tecnico Regionale per le Malattie Rare attraverso l'apposito form sul sito.
Diabete					
Insulina	A	Centro specialistico/ Centro Talassemia	Centro specialistico/ Centro Talassemia		
Ipoglicemizzanti orali	A	Centro specialistico/ Centro Talassemia	Centro specialistico/ Centro Talassemia		
Anticoagulanti e antiaggreganti					
Aspirina	A				
Warfarin	A				
NAO	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

Farmaci per osteoporosi					
Bifosfonati	A nota 79	Centro specialistico/ Centro Talassemia	Centro specialistico/ Centro Talassemia		Secondo le condizioni definite dalla nota AIFA 79
Teriparatide	A nota 79	Centro specialistico	Centro specialistico; PT personalizzato		
Vitamine e calcio					
Acido folico	A		3		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
Vitamina E Vitamina C	C	Centro Talassemia	Centro Talassemia	X Farmaco di sostegno	
Vit D	A				
Calcio	A				
Antivirali					
PEG- INTERFERON + RIBA	A AIFA 18/8/2009 Farmaci innovativi (legge 648)	Centro Specialistico, Centro di Talassemia	Centro Specialistico, Centro di Talassemia		
Nuovi antivirali ad azione diretta	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 https://www.agenziafarmaco.gov.it/piattaformaAlgoritmi/index.php/771432/lang-it</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 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.

F	Empowerment dei pazienti	<ul style="list-style-type: none">• Promuovere l'educazione specifica all'autogestione dell'emoglobinopatia• Stimolare l'indipendenza in assenza dei familiari• Favorire il confronto tra pazienti e l'integrazione socio-lavorativa• Migliorare la qualità di vita dei pazienti• Promuovere la partecipazione dei pazienti ai processi decisionali
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/assistenti 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 per i pazienti/assistenti in collaborazione con le Associazioni e con il coinvolgimento dei Centri Spoke.

Verifica

Programma dei corsi - attestazione effettuazione

Note:

Si (1) / No (0)

Indicatore F2	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2017		
Valore anno 2018	1	
Valore anno 2019	1	
Valore anno 2020	1	

Gold standard 1

Obiettivo G1: EMPOWERMENT DEI PROFESSIONISTI

Definizione: effettuazione di un corso di formazione annuale per professionisti da parte del Centro Hub, in ognuno dei quali è prevista una parte dedicata a relazioni frontali e una parte dedicata alla discussione di casi clinici inerenti il tema trattato proposti da ogni Centro della rete

Verifica: programma dei corsi - attestazione effettuazione

Note:

Si (1) / No (0)

Indicatore F1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2017		
Valore anno 2018	1	
Valore anno 2019	1	
Valore anno 2020	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

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 di talassemia e garantire una continuità assistenziale.

Gli specialisti che devono essere individuati nelle reti intra-aziendali comprendono alcune figure fondamentali nella gestione delle complicanze delle emoglobinopatia 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)

Indicatore GT1	Atteso	Ottenuto
Valore anno 2017		
Valore anno 2018		
Valore anno 2019		
Valore anno 2020	Revisione delle reti intra-aziendali	

8. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Per la stesura del piano quadriennale 2015-2018 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 2012:** 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 FALCIFORNE
 - **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
-
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 thalassemia 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-Thalassemia Major: A Prospective, Single Center, Open-Label Study. Pediatr Blood Cancer 2015; 62:1592–1596
 4. Deferiprone versus deferoxamine in thalassemia 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,