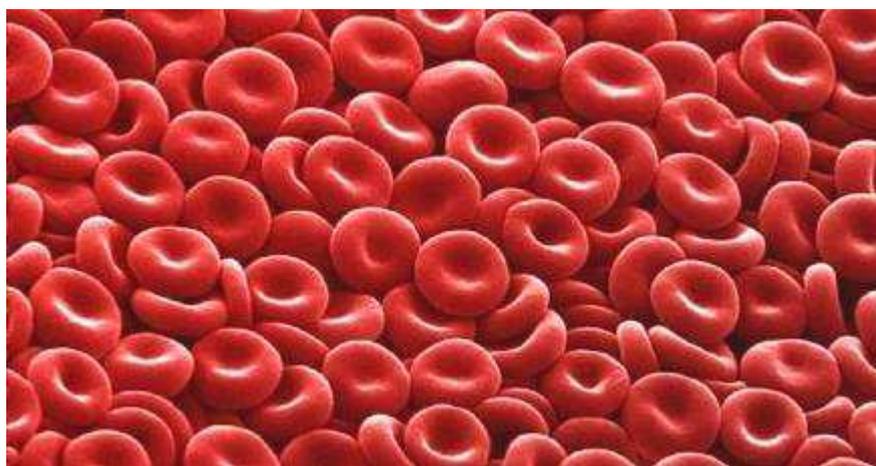


# PDTA TALASSEMIA



**REGIONE  
PUGLIA**

Percorso Diagnostico Terapeutico  
Assistenziale per i soggetti affetti da  
Talassemia

Documento:

Revisione 0, Prima Emissione, verificato e approvato dal Gruppo di Lavoro  
Talassemie ed Emoglobinopatie

## SOMMARIO

Introduzione.....	4
Patologia oggetto del PDT/PDTA .....	4
Obiettivi.....	4
Destinatari.....	5
<b>CAPITOLO 1: PIANO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO.....</b>	<b>6</b>
1.1 Definizione della Patologia oggetto del PDT/PDTA.....	6
1.2 Epidemiologia.....	7
1.3 Fisiopatologia.....	7
1.4 Manifestazioni cliniche.....	8
1.5 Manifestazioni ematologiche.....	9
1.6 Genetica e correlazioni genotipo fenotipo.....	10
1.7 Storia naturale della malattia.....	10
1.8 Comorbidità/Complicanze.....	11
1.9 Diagnosi.....	11
1.9.1 Indagini diagnostiche di laboratorio.....	12
1.9.2 Diagnosi prenatale.....	12
1.10 Monitoraggio (follow-up) .....	13
1.11 Terapia.....	12
1.11.1 Terapia trasfusionale.....	14
1.11.2 Terapia ferrochelante.....	14
1.11.3 Terapia delle altre comorbidità/complicanze.....	15
1.11.4 Trattamenti chirurgici.....	16
1.11.5 Supporto psicologico.....	16
1.11.6 Trapianto di Midollo Osseo.....	16

---

CAPITOLO 2: PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE....	18
2.1 Descrizione dei destinatari del PDTA e della Rete di Assistenza.....	18
2.2 Percorso diagnostico.....	22
2.2.1 Ruolo dei Medici del Territorio e dei Ginecologi.....	22
2.2.2 Ruolo dei Centri.....	24
2.3 Percorso terapeutico assistenziale.....	28
2.3.1 Ruolo dei Medici del Territorio.....	28
2.3.2 Ruolo dei Centri.....	29
2.3.2.1 Presa in carico.....	29
2.3.2.2 Monitoraggio (Follow-up) .....	31
2.3.2.3 Terapia trasfusionale.....	35
2.3.2.4 Terapia ferrochelante e delle comorbidità/compl. ....	39
2.3.2.5 Supporto psicologico .....	42
2.3.2.6 Altri trattamenti.....	42
2.3.3 Ruolo delle Associazioni dei Pazienti.....	43
2.3.4 Aspetti assistenziali.....	43
2.4 Monitoraggio e valutazione del PDTA.....	45
2.5 Identificazione delle risorse appropriate.....	48
Appendice: Diagrammi PDTA Talassemia.....	51
Bibliografia Essenziale.....	54
Riferimenti normativi.....	56

**Lista principali abbreviazioni**

Hb = Emoglobina

Hb pre = Emoglobina pre-trasfusionale

HPLC = Cromatografia Liquida ad Alta Pressione

LIC = Concentrazione di Ferro Epatica

MCH = Emoglobina Cellulare Media

MCV = Volume Corpuscolare Medio

NTDT = Talassemia non Trasfusione Dipendente

PDT = Piano Diagnostico Terapeutico

PDTA = Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

PRN = Presidio della Rete Nazionale

RERP = Rete Regionale Pugliese

RMN = Risonanza Magnetica Nucleare

SIMaRRP = Sistema Informativo Malattie Rare della Regione Puglia

TCSE = Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche

TDT = Talassemia Trasfusione Dipendente

TM = Talassemia Major

## INTRODUZIONE

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) e il Piano Diagnostico Terapeutico (PDT) per la talassemia di seguito riportati rappresentano uno strumento di gestione clinica che definisce il processo assistenziale dei soggetti affetti da questa patologia, sulla base di evidenze scientifiche e linee-guida adattate al contesto regionale pugliese, tenuto conto delle aspettative e dei bisogni dei pazienti e nel rispetto della normativa vigente. Il **PDT** definisce *“cosa fare e perché”* ed il **PDTA** descrive una specifica sequenza spaziale e temporale di attività e comportamenti che individuano chiaramente *“chi fa cosa, come e quando”*, le modalità di collegamento funzionale dei diversi luoghi deputati all’assistenza, le regole affinché il paziente possa accedere a determinati servizi/prestazioni in maniera semplificata, chiara ed equa.

Il PDTA mira a garantire un livello minimo ed uniforme di qualità dell’assistenza su tutto il territorio regionale. Non si tratta tuttavia di un processo chiuso e rigido, ma di uno strumento in continuo divenire, oggetto di monitoraggio e valutazione in termini di impatto clinico ed economico, mediante l’utilizzo di specifici indicatori, in una prospettiva di crescente miglioramento della qualità secondo il noto ciclo di Deming o PDCA (Plan–Do–Check–Act – Progettare- Gestire il cambiamento-Monitorare – Standardizzare), al fine di avvicinare sempre più il percorso effettivo al percorso ideale.

## PATOLOGIA OGGETTO DEL PDTA

La patologia oggetto del presente PDTA è la beta talassemia.

## OBIETTIVI

Obiettivi specifici del presente PDTA sono il miglioramento dell’efficacia, efficienza e appropriatezza delle cure in favore dei soggetti affetti da talassemia e la riduzione della variabilità nelle cure e del rischio clinico.

## DESTINATARI

Il documento si rivolge a tutti gli attori coinvolti nella gestione clinica e nell'assistenza dei pazienti affetti da talassemia:

- Direzioni Sanitarie
- Coordinamento Regionale delle Malattie Rare (CoReMaR)
- Centro di assistenza e ricerca sovraziendale per le malattie rare
- Centri Territoriali per le Malattie Rare (Referenti ASL)
- Distretti Socio-sanitari (Referenti Task Force MR)
- Personale dei centri individuati dalla Regione Puglia per la cura della talassemia: Medici Ematologi, Medici Internisti, Pediatri, Medici Trasfuzionisti, Personale Infermieristico...
- Specialisti funzionalmente collegati al centro (cardiologo, "epatologo", endocrinologo, reumatologo, oculista, chirurgo, ortopedico, ginecologo, radiologo, psicologo, ecc...)
- Medici Ginecologi
- Medici di Medicina Generale (MMG)
- Pediatri di Libera Scelta (PLS)
- Servizi di Medicina Trasfusionale
- Servizi Farmaceutici
- Associazioni dei Pazienti per la talassemia, soggetti affetti da talassemia e loro familiari.

## CAPITOLO 1: PIANO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO (PDT)

Il presente PDT esplicita “cosa fare e perché” nei soggetti con talassemia secondo quanto enunciato nell’introduzione.

### **1.1 Definizione della Patologia oggetto del PDT/PDTA**

Il presente documento riguarda essenzialmente la beta talassemia trasfusione dipendente che rappresenta il principale problema clinico nella nostra regione nell’ambito di tutte le forme di talassemia.

Il termine talassemia si riferisce ad un gruppo di disordini ereditari caratterizzati da ridotta o assente sintesi di una o più catene globiniche dell’emoglobina (Hb). Sulla base della catena ridotta o mancante si distinguono alfa, beta, gamma, delta, delta-beta o epsilon gamma delta beta talassemie.

Da un punto di vista clinico i tipi più rilevanti di talassemia sono la alfa ( $\alpha$ -) e la beta ( $\beta$ -) talassemia che determinano la riduzione di uno dei tipi di catena globinica che formano l’emoglobina adulta (HbA,  $\alpha_2\beta_2$ ).

La maggior parte delle talassemie hanno un’eredità autosomica recessiva. In relazione al carattere recessivo della condizione, l’eterozigosi per alfa o beta talassemia è solitamente asintomatica e non richiede trattamento. L’omozigosi o la eterozigosi composta (doppia eterozigosi) determina sindromi o malattia talassemica. Inoltre anche l’interazione tra talassemia e corrispondente emoglobinopatia (esempio Hb E, Hb Lepore, HbC, o Hb S con beta talassemia oppure Hb CS con alfa talassemia) può dare origine a varie sindromi talassemiche (es. talasso-drepanocitosi).

Attualmente in relazione alla gravità clinica e alle necessità trasfusionali le sindromi talassemiche possono fenotipicamente essere classificate in due gruppi: talassemia trasfusione dipendente (TDT) e talassemia non trasfusione dipendente (NTDT).

## **1.2 Epidemiologia**

Da un punto di vista epidemiologico la beta talassemia assieme alle altre forme di talassemia rappresentano uno dei disordini genetici più diffusi al mondo.

L'entità della distribuzione geografica della malattia e i numeri che rappresentano la dimensione della talassemia in Italia (circa 7.000 soggetti affetti) ci dicono come si tratti di una malattia, *classificata come rara, ma in realtà molto diffusa e radicata nel nostro paese* (soprattutto Sicilia, Sardegna e Puglia).

I flussi migratori ed il realizzarsi di una società progressivamente multi-etnica stanno cambiando l'epidemiologia delle sindromi talassemiche in Italia ed anche in Puglia. Nella nostra regione i dati disponibili (Censimento centri talassemia chiuso il 15 marzo 2018) indicano la presenza di 704 soggetti affetti da talassemia di cui 533 soggetti affetti da talassemia major e 171 soggetti affetti da talassemia intermedia, di cui 63 trasfusione dipendenti (TDT totali pari a 596).

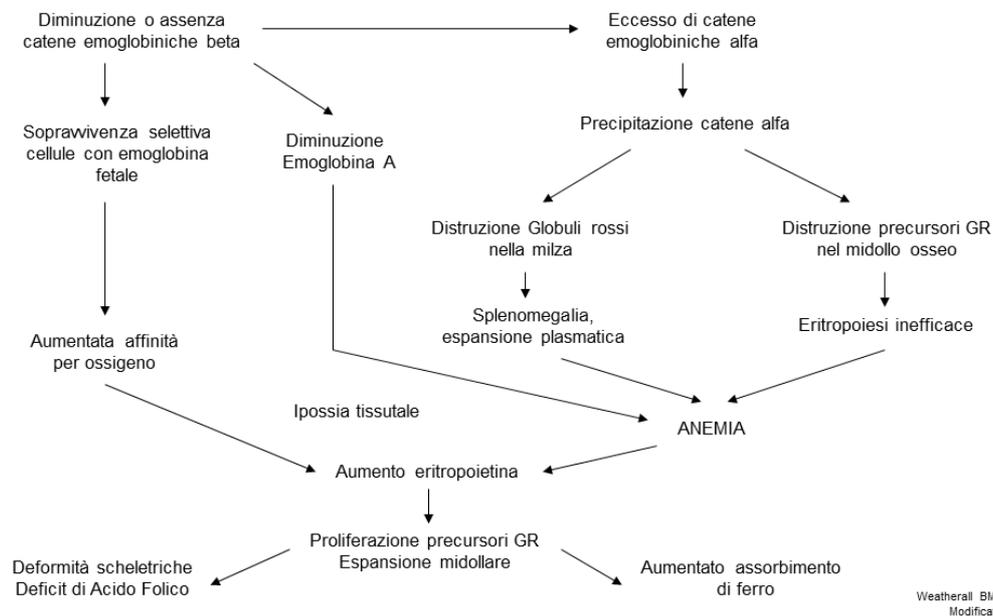
## **1.3 Fisiopatologia**

Il difetto alla base della  $\beta$ -talassemia è la ridotta o assente sintesi di catene globiniche beta con eccesso relativo di catene alfa.

La diminuita sintesi di una delle catene globiniche determina la ridotta formazione di emoglobina, con conseguente anemia microcitica ipocromica. Per questo motivo le sindromi talassemiche vengono anche definite con il termine "microcitemie".

Di seguito si riporta una descrizione schematica della fisiopatologia di tale patologia: Figura 1.

**Figura 1 Fisiopatologia della Beta Talassemia**



### **1.4 Manifestazioni cliniche**

L’espressione fenotipica delle sindromi talassemiche, in particolare delle forme beta, è estremamente eterogenea, variando da quadri asintomatici del **portatore sano** a quadri di gravità intermedia (**talassemia intermedia**) sino alle forme più gravi rappresentate dalla **talassemia major (TM)**.

La talassemia major si manifesta di solito tra i sei e i ventiquattro mesi d’età, con grave anemia microcitica, pallore, ittero, epatosplenomegalia e deficit di crescita.

I soggetti affetti da talassemia major necessitano per la “sopravvivenza” di trasfusioni periodiche.

La talassemia intermedia si manifesta di solito più tardivamente con caratteristiche cliniche più moderate. Le forme collocate all'estremo più grave delle possibili manifestazioni cliniche si presentano tra i 2 ed i 6 anni e, sebbene i soggetti affetti possano sopravvivere senza trasfusioni periodiche, nel corso del tempo possono divenire trasfusione dipendenti .

Altre manifestazioni della talassemia possono essere: masse di eritropoiesi extramidollare, alterazioni scheletriche da espansione midollare, tra cui le alterazioni dei caratteri facciali (zigomi sporgenti, naso con radice infossata, cranio rotondo ed ingrossato), ulcere cutanee agli arti inferiori.

All'estremo più lieve vi sono soggetti quasi asintomatici sino all'età adulta.

Mentre i soggetti con talassemia major sviluppano emosiderosi per lo più secondaria alle trasfusioni croniche, i soggetti con talassemia intermedia sono anch'essi a rischio di emosiderosi per lo più da aumentato assorbimento intestinale di ferro.

### **1.5 Manifestazioni ematologiche**

I portatori sani tipici di  $\beta$ -talassemia di solito si presentano con ridotti livelli di volume corpuscolare medio (MCV) e di emoglobina cellulare media (MCH), livelli di Hb normale o lievemente ridotta, rispetto ai valori normali per età, ed elevati livelli di HbA<sub>2</sub>.

I soggetti affetti da  $\beta$ -talassemia major sono caratterizzati da ridotti livelli di Hb (< 7 g/dl), MCV tra 50 e 70 fl, MCH tra 12 e 20 pg. La HbA è praticamente assente e la HbF costituisce il 92-95% dell'Hb.

I soggetti affetti da  $\beta$ -talassemia intermedia presentano una Hb tra 7 e 10 g/dl, MCV tra 50 ed 80 fl ed MCH tra 16 e 24 pg. La HbA è tra 10 e 30%, mentre la HbF tra 70-90%.

## **1.6 Genetica e correlazioni genotipo fenotipo**

Ad oggi sono state riportate più di 200 mutazioni  $\beta$  talassemiche:  
con  $\beta^0$  intendiamo mutazioni che determinano la completa assenza di produzione di catene beta  
con  $\beta^+$  intendiamo mutazioni che determinano la ridotta produzione di catene beta.

Le mutazioni  $\beta^+$  moderate o silenti (-101 C→T) in omozigosi o eterozigosi composta sono in grado di ridurre lo sbilanciamento delle catene globiniche e attenuare il fenotipo clinico.

Inoltre altri modificatori genetici possono migliorare il fenotipo clinico come la co-eredità di alfa talassemia o induttori di aumentata produzione di catene gamma. Pertanto pur in presenza di mutazioni beta gravi è possibile che si manifesti un fenotipo intermedio.

In alcuni casi la eterozigosi per beta talassemia può comportare un fenotipo di talassemia intermedia e non di portatore sano. Per lo più ciò avviene in presenza di eccesso funzionale di geni alfa globinici (es. gene alfa triplicato) che aggrava lo sbilanciamento alfa / non alfa.

## **1.7 Storia naturale della malattia**

Negli ultimi decenni, grazie al miglioramento dei regimi trasfusionali e soprattutto alla ferrochelazione, l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti talassemici è progressivamente migliorata, per cui il quadro clinico del passato non corrisponde all'attuale. A questo va aggiunta la possibilità di guarigione ottenuta, in un numero significativo di casi, attraverso la terapia trapiantologica.

## **1.8 Comorbidità/Complicanze**

Le comorbidità/complicanze che si manifestano nel corso degli anni per le forme clinicamente rilevanti (talassemia major e talassemia intermedia) sono in parte riferibili ai meccanismi fisiopatologici della malattia stessa ed in gran parte secondari alla terapia trasfusionale responsabile di importante sovraccarico di ferro. Di seguito si elencano le principali comorbidità/complicanze cui possono andare in contro i soggetti affetti da beta talassemia.

La **siderosi secondaria** alle trasfusioni è la più frequente complicanza e può essere responsabile di gravi danni d'organo.

La **cardiopatìa** rappresenta ancora oggi la più frequente causa di morte dei pazienti talassemici. Ha una eziologia multifattoriale essendo conseguente all'anemia, all'accumulo di ferro e in taluni casi anche ad altri eventi quali pericarditi e miocarditi.

Il **danno epatico** nel paziente talassemico era riconducibile alle infezioni da virus epatotropi (HCV ed HBV), oggi divenute rare, e al sovraccarico di ferro. Inoltre è possibile che si verifichi calcolosi della cistifellea.

Le **complicanze endocrinologiche** sono tra le più frequenti e sono principalmente dovute al sovraccarico di ferro. Le più comuni sono: l'ipogonadismo ipogonadotropo, il ritardo di crescita e la bassa statura, il diabete mellito, l'ipotiroidismo, l'ipoparatiroidismo, e il deficit surrenalico. Altre comorbidità/complicanze sono rappresentate dalla **osteoporosi** e dalla **ipofertilità**.

## **1.9 Diagnosi**

La diagnosi di beta talassemia viene stabilita essenzialmente attraverso dati clinici e di laboratorio miranti a definire o la condizione di portatore o la presenza di malattia (talassemia major/intermedia).

### 1.9.1 Indagini diagnostiche di laboratorio

Indagini di I livello

- esame emocromocitometrico
- conta reticolociti
- esame morfologico del sangue periferico
- sideremia, transferrina e ferritina
- dosaggio quantitativo HbA2, HbF e HbA con cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC)
- ricerca e dosaggio di varianti emoglobiniche effettuati con HPLC

Indagini di II livello

- elettroforesi semiautomatica su gel di agarosio a pH basico
- test di falcizzazione
- sintesi in vitro delle catene globiniche effettuata con HPLC Reverse Phase (RP)
- indagini molecolari:
  - estrazione DNA, amplificazione DNA (PCR e/o ARMS)
  - analisi mutazione DNA con Reverse Dot Blot
  - analisi dei polimorfismi del DNA con enzimi di restrizione
  - analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento.

### 1.9.2 Diagnosi prenatale

La diagnosi prenatale è indicata nel “counseling” prenatale nel sospetto di un feto a rischio di talassemia major (o di sindrome talassemica grave, esempio talasso-drepanocitosi) e viene eseguita tra la 11a e 13a settimana compiuta di gravidanza mediante villocentesi.

## **1.10 Monitoraggio (follow-up)**

Il monitoraggio, attraverso esami e visite periodiche, è indicato nei soggetti affetti da talassemia major ed intermedia e mira, in maniera dinamica nelle diverse fasi della vita del soggetto, alla prevenzione, diagnosi precoce e alla gestione delle **comorbidità/complicanze**.

Oltre al monitoraggio delle comorbidità è importante il **monitoraggio del regime trasfusionale** (es. Hb pre-trasfusionale, consumo ematico, decremento) e degli **effetti collaterali delle terapie ferrochelanti** (esame audiometrico per deficit neurosensoriale e visita oculistica per deficit neurosensoriale, più indagini specifiche per ferrochelante in uso).

## **1.11 Terapia**

I soggetti affetti da  $\beta$ -talassemia major possono ricevere un trattamento “convenzionale” basato su terapia trasfusionale e ferrochelazione unito al trattamento delle complicanze o in presenza di un donatore compatibile e in relazione all’età e alle condizioni cliniche, possono essere curati con trapianto di midollo osseo da familiare o da non familiare.

I trattamenti e le cure sono attuati in relazione alle evidenze disponibili e alle specifiche linee guida riportate in bibliografia.

A medio termine saranno disponibili i dati di cure, al momento sperimentali, quali il trapianto aploidentico da genitore, la terapia genica ed altre terapie innovative, quali quelle mirate a correggere l’eritropoiesi inefficace specifica della talassemia.

Le cure sperimentali non sono trattate dal presente documento.

I soggetti affetti da  $\beta$ -talassemia intermedia sono curati in maniera meno “standardizzata” in relazione alle manifestazioni cliniche e complicanze e all’essere o meno trasfusione dipendente.

Infine in tutti i soggetti affetti da talassemia major ed intermedia, come per altre malattie croniche, fondamentale è il ruolo del supporto psicologico del soggetto affetto e della famiglia.

### 1.11.1 Terapia trasfusionale

La trasfusione di emazie è il primo cardine del trattamento convenzionale, essa mira al raggiungimento/mantenimento di un appropriato livello di emoglobina nel ricevente con minima incidenza di reazioni avverse.

Il trattamento trasfusionale raccomandato per la talassemia major e intermedia trasfusione dipendente prevede trasfusioni eseguite con cadenza regolare per tutta la vita al fine di mantenere un livello di Hb pre-trasfusionale (Hb pre) capace di promuovere una crescita normale, permettere attività fisica normale, sopprimere l'eritropoiesi inefficace e minimizzare il sovraccarico marziale trasfusionale.

In forme meno gravi, come la talassemia intermedia non trasfusione dipendente, le trasfusioni sono occasionali (es. interventi chirurgici, infezioni intercorrenti, gravidanza) con indicazione e obiettivi specifici.

### 1.11.2 Terapia ferrochelante

La terapia ferrochelante è il secondo cardine del trattamento convenzionale della talassemia, essa mira a prevenire/ridurre il sovraccarico marziale ed i danni d'organo da esso determinato e si attua con i ferrochelanti in uso: deferasirox, deferiprone e desferrioxamina.

La terapia ferrochelante prevede i seguenti scopi:

- terapia “preventiva”: obiettivo primario è mantenere nell'organismo livelli sicuri di ferro, bilanciando l'intake del ferro (soprattutto trasfusionale) con il ferro escreto dai chelanti al fine di minimizzare l'insorgenza delle complicanze derivanti dall'emosiderosi
- terapia di “salvataggio”: rimozione del ferro accumulato in presenza di iniziali manifestazioni di complicanze
- terapia di “emergenza”: in caso di evidente progressivo deterioramento della funzione cardiaca o in caso di manifesto scompenso cardiaco.

### 1.11.3 Terapia delle altre comorbidità/complicanze

I soggetti affetti da talassemia major o intermedia possono richiedere altri farmaci per la cura delle comorbidità/complicanze sapendo che tutte quelle che dipendono dal sovraccarico marziale non possono prescindere dal trattamento ottimale di quest'ultimo. Di seguito si riporta un elenco dei principali farmaci utilizzati per ciascuna comorbidità/complicanza.

Cardiopatìa: ace-inibitori, beta-bloccanti, diuretici, digossina, inibitori dell'angiotensina ed in caso di ipertensione polmonare, sildenafil e macitentan.

Calcolosi della colecisti: acido ursodesossicolico.

Infezioni (HCV, HBV, HIV): antivirali (interferone alfa, ribavirina), antivirali ad azione diretta e antiretrovirali.

Bassa statura, scarso accrescimento: ormone della crescita ricombinante.

Ritardo puberale ed ipogonadismo: etinilestradiolo/estro-progestinici nelle femmine; testosterone nei maschi.

Diabete: terapia insulinica.

Ipotiroidismo: L-tiroxina.

Ipoparatiroidismo: calcitriolo con eventuale supplementazione di calcio.

Iposurrenalismo: idrocortisone.

Osteoporosi/osteopenia: supplementazione di calcio e vitamina D; bisfosfonati; denosumab; teriparatide.

Ipofertilità: trattamento che potrà prevedere induzione dell'ovulazione nelle femmine e della spermatogenesi nei maschi, criopreservazione dei gameti ed altri eventuali trattamenti tutti inseriti in un percorso multidisciplinare di valutazione e counseling pre-concepimento.

In tutti i casi è utile il trattamento con acido folico che viene consumato dalla eritropoiesi inefficace ed in alcuni casi saranno necessari altri trattamenti (es. antidolorifici, anticoagulanti per il rischio trombotico ed altri riconducibili alla talassemia).

#### **1.11.4 Trattamenti chirurgici**

Nel corso della malattia possono rendersi necessari interventi quali la colecistectomia e la splenectomia. Per le indicazioni e la preparazione alla splenectomia ci si riferisce alle linee guida in uso; inoltre dopo l'intervento occorre seguire le indicazioni per i soggetti splenectomizzati.

#### **1.11.5 Supporto psicologico**

Sebbene gli studi sul supporto psicologico nella talassemia non siano di elevato livello di evidenza, essendo per lo più di tipo descrittivo, suggeriscono, in analogia ad altre malattie croniche, quanto di seguito riportato: i soggetti affetti da talassemia sono esposti a numerose sfide psicologiche in momenti diversi della vita: momento della diagnosi, inizio del programma trasfusionale, inizio del trattamento ferrochelante, transizione dai centri di cura pediatrici a quelli dell'adulto.

Il benessere psicologico impatta sull'aderenza al trattamento ferrochelante e quindi sulle aspettative di vita dei soggetti affetti da talassemia trasfusione dipendente.

Pertanto il supporto psicologico è importante per i soggetti affetti da talassemia e deve prevedere un approccio adeguato per l'età pediatrica, l'adolescenza (transizione) e per gli adulti in età più avanzata.

#### **1.11.6 Trapianto di Midollo Osseo**

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) da donatore familiare è considerata opzione terapeutica curativa definitiva per le sindromi talassemiche, rendendole libere dalla dipendenza trasfusionale. Fin dal 1981 sono stati effettuati nel mondo centinaia di trapianti, impiegando per la maggior parte dei casi un donatore familiare HLA compatibile con, ad oggi, probabilità di riuscita del 95% nella prima classe di rischio (vedi oltre), ma con un rischio di complicanze fatali per il 5 % dei casi.

Nel corso degli anni sono stati identificati fattori di rischio in grado di predire il rischio di complicanze associate al TCSE con individuazione di 3 classi di rischio ai fini del trapianto:

	Classe 1	Classe 2	Classe 3
Epatomegalia	<2cm	Uno solo oppure associazione di 2 su 3 fattori di rischio	>2cm
Fibrosi portale	no		Si
Chelazione	regolare		irregolare

Nelle classi 2 e 3 le probabilità di sopravvivenza libera da malattia e rigetto diminuiscono, quantificate per la classe 2 circa 80% e per la classe 3 al 65-70%.

Il problema maggiore è che solo il 25-30% dei pazienti talassemici candidabili al trapianto dispone di un donatore compatibile. Tuttavia la creazione dei registri dei donatori volontari di midollo osseo ha permesso che un'altra quota di malati potessero accedere al trapianto.

## **CAPITOLO 2: PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)**

Il presente PDTA esplicita “chi fa che cosa, come e quando” nella gestione clinico assistenziale della talassemia secondo quanto enunciato nell’introduzione.

### **2.1 Descrizione dei destinatari del PDTA e della Rete di Assistenza**

**Medici del Territorio:** Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS).

**Ginecologi:** i ginecologi impegnati nel “counseling” e nell’assistenza pre-concezionale e gravidica della popolazione pugliese. Vanno tenuti distinti i Ginecologi funzionalmente collegati ai Centri di Cura della talassemia.

**Personale dei Centri di cura della Talassemia:** per tali centri si intendono i Centri di cura della talassemia riportati di seguito in questo documento.

Il personale dedicato alla Cura dei soggetti affetti da talassemia prevede dei “*Case manager*”, specificatamente formati, attualmente rappresentati da Medici Ematologi o Medici Internisti o Pediatri o Medici Trasfusionisti (a seconda del Centro), da personale Infermieristico e in alcuni anche da Biologi, Tecnici di laboratorio e Amministrativi dedicati.

Per il calcolo del personale dedicato necessario va essenzialmente considerato il tempo dedicato alle attività specifiche di medici ed infermieri per un soggetto “tipo” affetto da TDT che richieda 2 sedute trasfusionali in media al mese: richieste (esami, trasfusione), ritiro e valutazione referti, atto trasfusionale (controllo unità, controllo ricevente, sorveglianza trasfusionale), “gestione” paziente (visita, condivisione referti, colloquio, certificazioni, piani terapeutici, SDO ...).

Tali attività sono comuni a tutti i Centri, in più il PRN svolge attività ulteriori quali: attività per indagini di II livello, attività per diagnosi prenatale, attività per coordinamento, attività per consulenza telefonica, formazione, ricerca ecc.. Per tali attività oltre a medici ed infermieri occorre considerare dirigenti biologi, tecnici di laboratorio e amministrativi.

Inoltre le attività del personale dedicato non si esauriscono con l'assistenza dei soggetti affetti da TDT ma, con carico di lavoro analogo, riguardano altri soggetti affetti da anemie ereditarie in regime trasfusionale cronico (es. parte dei casi affetti da anemia a cellule falciformi o drepanocitosi) e, con carico diverso, i soggetti affetti da NTD e da altre forme di anemie ereditarie (drepanocitosi non in regime trasfusionale, sferocitosi).

Per le considerazioni su espresse in ogni Centro che abbia in carico 30 soggetti affetti da TDT e/o altre anemie ereditarie in regime trasfusionale cronico, sono necessari due medici e due infermieri dedicati a tempo pieno.

Medici e infermieri aggiuntivi sono necessari in caso di un numero maggiore di soggetti affetti da TDT e/o altre anemie ereditarie in regime trasfusionale cronico: da 3 medici e 4 infermieri per 50 - 90 soggetti, fino a massimo 4 medici e 6 infermieri per Centri con oltre 120 soggetti in carico.

In un PRN, con annesso laboratorio specialistico dedicato, occorre considerare in aggiunta al personale su indicato un ulteriore dirigente medico, 2 dirigenti biologi, 4 tecnici di laboratorio ed un amministrativo.

Qualora nel Centro vengano assistiti più di 20 soggetti con drepanocitosi non in regime trasfusionale il numero di medici andrà riconsiderato.

**Specialisti funzionalmente collegati al centro:** cardiologo, epatologo/gastroenterologo, endocrinologo, reumatologo, oculista, chirurgo, ortopedico, ginecologo, radiologo, psicologo, ecc..., tutti questi specialisti, possibilmente sempre gli stessi, dedicano parte della loro attività all'assistenza di soggetti affetti da talassemia.

In particolare in un centro con almeno 90 soggetti affetti da TDT e/o altre anemie ereditarie in regime trasfusionale cronico occorre almeno uno psicologo a tempo pieno dedicato all'assistenza dei soggetti affetti da talassemia. Con un numero minore di soggetti affetti da TDT va sempre considerata l'opportunità di uno psicologo dedicato anche se non a tempo pieno.

### **Centri (rete di assistenza):**

I centri di cura della talassemia sono quelli espressamente individuati con provvedimento di giunta regionale in materia, riportati in Tabella 1 e nelle relative note, che va ad integrare quelli riportati alla pagina 7 dell'All. A della DGR 1231 del 28/07/2017 come Centri per le Anemie Ereditarie della Rete Regionale Pugliese (RERP) delle malattie rare.

TABELLA 1: CENTRI TALASSEMIA REGIONE PUGLIA\*

Pr.	Denominazione Centro	Azienda	Sede	Codice
BA	Talassemie e Anemie U.O.C. Ematologia con Trapianto	A.O.U. Consorziale Policlinico di Bari	Osp. Policlinico di Bari	BA 1A
	Anemie Ereditarie U.O.C. Pediatria "B.Trambusti"		Osp. Giovanni XXIII di Bari	BA 1P
	SIMT	ASL BA	Ospedale Di Venere di Bari	BA 2
BT	U.O.S.V.D. Ematologia	ASL BT	Ospedale "S. Nicola Pellegrino" - Trani	BT 1
BR	U.O.S. Centro della Microcitemia U.O.C. Ematologia con Trapianto	ASL BR	Ospedale "A. Perrino" Brindisi	BR 1
FG	Ambulatorio di Talassemia SIMT	A.O.U. "Ospedali Riuniti" di Foggia	Ospedali Riuniti di Foggia	FG 1
	DH Talassemia		Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo	FG 2
LE	DH Talassemia U.O. Medicina Interna	ASL LE	Ospedale "V. Fazzi" di Lecce	LE 1
	Day Service Talassemia M. Danese U.O. Medicina Interna	ASL LE	Ospedale Civile "F. Ferrari" di Casarano	LE 2
	U.O. Medicina Interna	ASL LE	Ospedale "Sacro Cuore di Gesù" di Gallipoli	LE 3
TA	Struttura Semplice Microcitemia	ASL TA	Presidio ospedaliero centrale "SS Annunziata" di Taranto	TA 1
	Centro Microcitemia Manduria	ASL TA	Presidio ospedaliero orientale "M. Giannuzzi" di Manduria	TA 2

\* Note: Nella provincia di Lecce sono attivi il Centro C.L.T. dell' ASL LE presso l'Ospedale "San Giuseppe da Copertino" di Copertino e la Sezione Trasfusionale dell'ASL LE presso l'Ospedale "Santa Caterina Novella" di Galatina funzionalmente collegati al Centro LE1.

I centri BA1A-P, BR1, FG1, FG2, LE1, e TA1 erano già individuati come Presidii della Rete Nazionale (PRN) e Nodi della RERP. Il centro BA1A-P è anche Centro ERN e funge da Centro Hub regionale.

## **2.2 Percorso diagnostico**

### **2.2.1 Ruolo dei Medici del Territorio e dei Ginecologi**

I Medici del Territorio ed i Ginecologi, **individuano** i soggetti in cui è indicato un approfondimento diagnostico per la talassemia, e **attivano** il relativo percorso come di seguito riportato.

#### **Indicazioni all'approfondimento diagnostico:**

- familiari di portatori noti o di malati affetti da sindromi talassemiche
- soggetti in età pediatrica e/o adulta affetti da anemia micro/normocitica da causa non nota
- coppie in età fertile in cui almeno un componente presenti anemia microcitica da causa non nota o sia portatore accertato di sindromi talassemiche
- coppie a rischio (microcitosi, familiarità per talassemia, familiarità per emoglobinopatie,...) con gravidanza già in corso.

Le origini geografiche/etniche dei soggetti possono essere l'indicatore di ulteriore approfondimento diagnostico.

In caso di soggetti con anemia da causa non nota, e quando i tempi lo permettono, i Medici del Territorio **escludono** preliminarmente dal percorso i soggetti affetti da comuni anemie acquisite da causa nota, come ad esempio quelli con anemia microcitica da carenza di ferro che recede completamente dopo adeguato trattamento della causa determinante e somministrazione di farmaci a base di ferro, e che contemporaneamente non rientrano nelle altre categorie meritevoli di approfondimento diagnostico. Inoltre in caso di sospetto di portatore classico di talassemia in età pediatrica l'approfondimento diagnostico viene effettuato non prima della pubertà, in assenza di motivazioni che indichino un'anticipazione di tali indagini, come ad esempio in caso di necessità di diagnosi differenziale non legata alla semplice carenza di ferro.

In caso di accertamento di stato di portatore di talassemia o emoglobinopatia i Medici su indicati possono richiedere le indagini diagnostiche di primo livello presso un centro idoneo con le richieste indicate in Tabella 2 o in alternativa richiedere visita presso un centro di riferimento per talassemia riportando nel quesito diagnostico “sospetto stato di portatore di talassemia o emoglobinopatia”.

Il diagramma del percorso è riportato in Fig. 2 (Diagramma Percorso Diagnostico: Portatore di Talassemia/Emoglobinopatia, in appendice)

Tabella 2: Schema richiesta esami per l'accertamento dello stato di portatore di talassemia (e di emoglobinopatia):

Prestazione/Esame	Codice Nomenclatore	Codice Catalogo
Prelievo venoso	91.49.2	96101
Emocromocitometrico	90.62.2	75201
Conta reticolociti	90.74.5	78301
Esame morfologico del sangue periferico	90.63.4	75601
sideremia,	90.22.5	65501
transferrina	90.42.4	70501
ferritina	90.22.3	65401
dosaggio quantitativo HbA2, HbF e HbA	90.66.3	76201
	90.66.4	76251
ricerca e dosaggio di varianti Hb	90.66.5	76301

Si noti che la ricerca dello stato di portatore di talassemia oggi, in una società multi-etnica, non va disgiunta da quella di portatore di emoglobinopatie, anche per il ruolo di tali condizioni nella trasmissione nella prole di sindromi talassemiche e/o anemie correlate (es. talasso-drepanocitosi) come riportato nel PDT.

In caso di coppie a rischio con gravidanza già in corso i Medici richiedono visita presso un centro di riferimento per la talassemia, indicando la condizione nel quesito diagnostico unitamente all'eventuale indicazione alla diagnosi prenatale.

In caso di sospetto di malattia talassemica i Medici richiedono visita presso un centro di riferimento per la talassemia indicando nel quesito diagnostico "sospetta malattia/sindrome talassemica", dopo aver vagliato ed escluse altre cause di anemia (Fig 3: Percorso Diagnostico: Soggetto Malato di Talassemia, in appendice) eventualmente in collaborazione con lo specialista ematologo.

Infine qualora l'esito delle indagini volte alla ricerca dello stato di portatore non confermino tale condizione ma il quadro clinico-laboratoristico è tale da meritare altri approfondimenti diagnostici questi saranno attivati con la collaborazione dello specialista ematologo.

### **2.2.2 Ruolo dei Centri**

Le indagini diagnostiche indicate nel PDT sono eseguite in regime ambulatoriale e/o di day service in base a modalità operative codificate presso i Centri.

Presso i Centri BA1A-P, BR1, BT1, FG1, FG2, LE1, LE2, LE3, TA1 e TA2 è possibile eseguire le indagini di I livello, presso i Centri B1A-P e LE1 è possibile eseguire anche le indagini di II livello.

Inoltre per quanto attiene alla indagini di laboratorio per la ricerca del portatore sano di talassemia e/o emoglobinopatie anche strutture

sanitarie diverse da quelle indicate, pubbliche e private, possono erogare tali prestazioni in presenza delle seguenti caratteristiche: laboratorio accreditato con settore specialistico di ematologia in possesso dei seguenti requisiti minimi tecnologici: analizzatore automatico delle cellule ematiche con almeno sette parametri, HPLC, e dei seguenti requisiti minimi organizzativi: partecipazione periodica a controlli di qualità (VEQ HbA2) rilasciato da organismi competenti, refertazione con le modalità indicate in tale PDTA. Il dosaggio quantitativo dell'HbA2, HbF, HbA e la ricerca e dosaggio di varianti Hb devono essere eseguiti con HPLC.

### **Refertazione**

L'esito delle indagini di primo livello, volte ad individuare lo stato di portatore di talassemia e/o di emoglobinopatia, deve riportare una delle seguenti diciture:

- le indagini eseguite non hanno messo in evidenza lo stato di portatore sano tipico di beta talassemia o di portatore tipico di emoglobinopatia
- le indagini eseguite hanno rivelato lo stato di portatore \_\_\_\_\_ (riportando nello spazio o "sano tipico di beta talassemia" o "di emoglobina S" o "di .....")

ed in entrambi i casi la seguente dicitura

non è necessario / è necessario (eliminare voce non adatta) procedere con ulteriori indagini (in caso di necessità indicare quali).

L'esito delle indagini di primo livello, volte ad individuare il soggetto affetto da malattia talassemica, se indicative devono proseguire con il secondo livello (Tabella 3) ed in particolare con le indagini molecolari; se non indicative saranno necessarie ulteriori indagini non previste dal presente PDTA.

Tabella 3: Codici richiesta esami per le indagini di II livello.

Prestazione/Esame	Codice Nomenclatore	Codice Catalogo
Prelievo venoso	91.49.2	96101
Elettroforesi semiautomatica su gel di agarosio a pH basico	90.67.1 (codice adattato)	76351 (codice adattato)
Test di falcizzazione	90.76.4	78751
Hb-Biosintesi in vitro	90.66.1	76001
Hb-Cromatografia (HPLC RP) catene globiniche	90.67.2	76011
Estrazione DNA	91.36.5	93001
Conservazione DNA	91.36.1	92801
Analisi mutazione DNA (x 4)	91.29.3	91106
Analisi mutazione DNA con Reverse Dot Blot (da 2 a 10 mutazioni)	91.30.1	91256
Analisi di mutazione DNA per polimorfismo	91.29.2	91056
Analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento	91.30.3	91396

Le indagini molecolari devono essere sempre effettuate in caso di:

- adulto con tratto talassemico diagnosticato in precedenza, in cui il fenotipo ematologico si aggrava nel tempo
- coppie in età fertile in cui uno è portatore e l'altro con valori ematologici ai limiti della norma per età e sesso con stato del ferro normale
- coppie a rischio (2 portatori).

In questi casi si potrà usufruire ai fini diagnostici del codice di esenzione R99.

Inoltre le indagini molecolari devono essere eseguite in:

- soggetti affetti da sindrome talassemica diagnosticata con indagini biochimiche.

Infine le indagini molecolari sono consigliabili in:

- soggetti in età fertile con valori ematologici ai limiti della normalità per età e sesso in cui sia stata esclusa altra causa (persistenza di dubbi diagnostici).

I centri che effettuano la **diagnosi prenatale** sono il Centro BA1A e LE 1 ed utilizzano le seguenti tecniche:

- individuazione mutazioni geniche parentali su DNA estratto da villi coriali fetali tramite villocentesi con analisi molecolari;
- tipizzazione HLA del DNA materno e fetale con metodica SSP-PCR low resolution per escludere inquinamento materno del materiale coriale fetale.

Tali indagini potranno essere eseguite in un pacchetto di Day Service per la diagnosi prenatale di talassemia che contenga anche la prestazione di prelievo per villi coriali (Codice 75.1.1).

## **2.3 Percorso terapeutico assistenziale**

In base agli esiti del processo diagnostico i soggetti valutati sono avviati a differenti percorsi:

il soggetto portatore sano tipico di beta talassemia riporta l'informazione ai Medici del Territorio;

il soggetto con indagini indicative di talassemia major o intermedia viene inviato al Centro di Cura più vicino per la presa in carico.

### **2.3.1 Ruolo dei Medici del Territorio**

Il Medico del Territorio nel caso di un assistito portatore sano tipico di beta talassemia registra tale condizione nella sua documentazione, chiarendo la necessità di un eventuale approfondimento genetico in fase pre-concezionale secondo le indicazioni su riportate.

Nel portatore sano di talassemia occorre tener presente che l'eventuale terapia con ferro per os dovrà essere effettuata solo in caso di documentata carenza di ferro attraverso il controllo di sideremia, ferritina e transferrina.

Inoltre ogni soggetto individuato in precedenza come portatore di talassemia che dovesse presentare un aggravamento nel tempo del fenotipo ematologico non legato a sopraggiunta carenza di ferro, deve essere re-inviato al centro per le ri-valutazioni del caso.

Nel caso di un assistito con talassemia major o intermedia il Medico del Territorio ha il seguente ruolo:

- collegamento con il Centro di riferimento per un continuo aggiornamento sull'evoluzione della patologia;
- promozione e valutazione dell'inserimento psico-sociale e supporto al paziente e alla famiglia;
- attuazione di tutti i programmi di controllo e di profilassi indicati per la popolazione generale, comprese le vaccinazioni antinfluenzali annuali e le vaccinazioni previste per i pazienti splenectomizzati;
- gestione degli episodi infettivi acuti intercorrenti;
- sorveglianza di sintomi relativi alle complicanze più frequenti della talassemia, quali il diabete mellito, la cardiopatia.
- partecipa alla prescrizione dei farmaci in fascia A, in caso di necessità per il paziente, in maniera alternativa/integrativa rispetto al personale del centro, come da DGR 158\_2015.

## **2.3.2 Ruolo dei Centri**

### **2.3.2.1 Presenza in carico**

I soggetti con indagini indicative di talassemia major o intermedia ed i suoi caregiver in caso di minori, ricevono *informazioni sulla malattia* da parte del Medico del Centro e sono avviati, in relazione alla fase di presa in carico, ad un monitoraggio clinico-laboratoristico-strumentale volto alla diagnosi fenotipica di talassemia major o intermedia.

Una volta stabilita la diagnosi fenotipica di talassemia major o intermedia, il "Case manager" del Centro *comunica la diagnosi* al soggetto affetto e/o ai suoi "caregiver", in maniera chiara, superando qualsiasi eventuale limite/barriera di comprensione (es. età, cultura, ecc.).

Contestualmente il “Case manager” del Centro rilascia specifica *certificazione* di malattia rara, attraverso l’inserimento nel registro per malattie rare supportato dal Sistema Informativo Malattie Rare della Regione Puglia (SIMaRRP).

I centri talassemia attivano ed erogano il percorso terapeutico assistenziale “convenzionale” consistente in monitoraggio (follow-up), terapia trasfusionale, terapia ferrochelante, terapia delle comorbidità / complicanze, supporto psicologico ecc., dei soggetti presi in carico e valutano con essi e/o i caregiver la possibilità di trattamenti alternativi quali il Trapianto di Midollo Osseo (Fig. 4: Percorso Terapeutico: Soggetto affetto da Talassemia Major, in appendice).

Il centro BA1A-P (Hub) oltre all’attivazione ed erogazione del percorso assistenziale “convenzionale” e ai compiti specifici dei PRN individuati dalla regolamentazione sulle malattie rare, ha i seguenti ruoli:

- accede ai dati relativi ai pazienti talassemici registrati nel SIMaRRP e raccoglie e sintetizza i report dei centri relativi agli indicatori (vedi 2.4)
- attiva la formazione ed aggiornamento del personale dei Centri di cura della talassemia attraverso l’organizzazione di specifici eventi formativi
- attiva la formazione dei medici del territorio (MMG, MPLS) e dei ginecologi attraverso l’organizzazione di specifici eventi formativi
- attiva la formazione della popolazione di età compresa tra i 12 ed i 18 anni attraverso l’organizzazione di specifici eventi rivolti agli alunni delle scuole medie inferiori e superiori e agli studenti universitari
- favorisce progetti di ricerca sulla talassemia e si rapporta con i centri analoghi di altre regioni ed esteri per il miglioramento continuo delle cure comprese quelle finalizzate alla guarigione
- favorisce la collaborazione delle Associazioni dei pazienti nel processo di miglioramento delle cure.

### 2.3.2.2 Monitoraggio (Follow-up)

Nelle Tabelle 4-6 si riportano sinteticamente e schematicamente le principali indagini/visite relative alle comorbidità/complicanze, quando iniziarle e con quale frequenza indicativa eseguirle, sapendo che questa varierà in relazione allo sviluppo o meno delle comorbidità stesse e alla sintomatologia clinica.

Il monitoraggio è relativo ai soggetti con TDT, la frequenza indicata per le indagini andrà adattata caso per caso e potrà quindi variare oltre i limiti indicati.

Per il dettaglio delle raccomandazioni si rimanda alle linee guida indicate in bibliografia.

I controlli laboratoristici/strumentali dei soggetti trasfusione dipendente strettamente legati alla patologia e alle sue comorbidità/complicanze sono erogati in *DH* su posti letto dell'U.O. del Centro o dell'azienda di riferimento.

Per i soggetti non trasfusione dipendente e per i quali non è necessario un setting assistenziale in *DH*, l'assistenza viene erogata in *regime ambulatoriale e/o di day service*.

Tabella 4: Monitoraggio comorbidità/complicanze (I parte)

	<b>Indagine</b>	<b>Inizio</b>	<b>Frequenza indicativa</b>
<b>Monitoraggio emosiderosi</b>	Ferritina sierica	Diagnosi	1-3 mesi
	Valutazione intake ferro trasfusionale	Diagnosi	6-12 mesi
	Concentrazione di ferro epatica (LIC) mediante RMN <b>(Metodo da individuare)</b>	Non appena praticabile 7-10 anni	In relazione alla concentrazione di ferro 6-24 mesi
	Concentrazione di ferro epatica (LIC) mediante biopsia epatica	Su indicazione	Su indicazione
<b>Monitoraggio cardiaco</b>	Stima del sovraccarico marziale mediante T2* (RMN) <b>(Metodo da individuare)</b>	Non appena praticabile 7-10 anni	In relazione alla stima del sovraccarico di ferro 6-24 mesi
	Ecocardiogramma	Diagnosi	6-24 mesi
	ECG, ECG secondo Holter, eco-colordoppler (valutazione segni indiretti di ipertensione polmonare), visita cardiologica	Su indicazione	Su indicazione
<b>Monitoraggio epatico</b>	Funzionalità epatica	Diagnosi	1-3 mesi
	Ecografia	Diagnosi	6-12 mesi
	alfafetoproteina, biopsia epatica, visita gastroenterologica	Su indicazione	Su indicazione
<b>Monitoraggio infettivologico</b>	Marcatori virali con particolare riguardo ai virus epatitici e HIV	Diagnosi	12 mesi

Tabella 5: Monitoraggio comorbidità/complicanze (II parte)

	<b>Indagine</b>	<b>Inizio</b>	<b>Frequenza indicativa</b>
<b>Monitoraggio endocrinologico</b>	Visita endocrinologica	Su indicazione	Su indicazione
Deficit Crescita Bassa statura	Parametri auxologici	Diagnosi	6-12 mesi
	età ossea (rx carpo), indagini e test endocrinologici (TSH, FT4 , LH, FSH, testosterone/estradiolo, dosaggio IGF1, IGFBP-3, test di stimolazione con GH), omeostasi del calcio (calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina), ricerca di altre possibili cause di ritardo di crescita (es: celiachia) o di bassa statura (es. patologie ossee ed effetti tossici legati al trattamento chelante).	Su indicazione	Su indicazione
Ritardo puberale, ipogonadismo	Valutazione stadio puberale (Tanner)	8-10 anni	6-12 mesi
	valutazione asse ipotalamo-ipofisogonadi (LH, FSH, testosterone /estradiolo, eventuale test di stimolo), eco pelvica per ovaie ed annessi nelle donne.	Su indicazione	Su indicazione
Alterata tolleranza glucidica e Diabete mellito	glicemia basale e 2 ore post-prandiale, OGTT	Su indicazione	Su indicazione
Ipotiroidismo	TSH, FT4.	9 anni	12 mesi
Iparatiroidismo	PTH, calcio, fosforo e magnesio plasmatici, calcio e fosforo urinari,	16 anni	12 mesi
Iposurrenalismo	Cortisolo basale e dopo stimolo con ACTH	Se grave siderosi	12-24 mesi

Tabella 6: Monitoraggio comorbidità/complicanze (III parte)

	<b>Indagine</b>	<b>Inizio</b>	<b>Frequenza indicativa</b>
Monitoraggio osteoporosi/osteopenia	Mineralometria ossea computerizzata (DEXA).	Adolescenza	12-24 mesi
	Dosaggio calcio e fosforo plasmatico e urinario, fosfatasi alcalina; dosaggio vitamina D; Se necessario, Rx rachide in 2 proiezioni e/o RM scheletrica.	Su indicazione	Su indicazione
Monitoraggio ipofertilità	Indagini per ipogonadismo ed altri approfondimenti diagnostici secondo le linee guida riportate in bibliografia.	Su indicazione	Su indicazione
Monitoraggio effetti collaterali dei chelanti	Indagini in relazione al chelante	Inizio terapia chelante	Come indicato in scheda tecnica
	Audiometria	Inizio terapia	12 mesi
	Controllo oculistico	Inizio terapia	12 mesi

### 2.3.2.3 Terapia trasfusionale

La terapia trasfusionale in favore dei soggetti con TDT viene erogata in regime di *DH (DH terapeutico)*.

Ai fini della sicurezza trasfusionale vengono messe in atto tutte le misure in grado di garantire la prevenzione dell'errore trasfusionale. (Raccomandazione n. 5/2008 Min. Salute).

Ad ogni seduta trasfusionale si prende nota dei parametri trasfusionali e periodicamente saranno effettuati bilanci come da linee guida riportate in bibliografia.

#### Programma trasfusionale cronico

La terapia trasfusionale si attua in accordo alle raccomandazioni condivise tra la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) e la Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE), alle raccomandazioni internazionali della "Thalassaemia International Federation" (TIF) e nel rispetto della normativa vigente.

Di seguito si riporta una sintesi di tali raccomandazioni.

Nella TDT sono previste trasfusioni di emazie eseguite a cadenza regolare, solitamente ogni 2-5 settimane, al fine di mantenere un livello di Hb pre di 9-10,5 g/dl.

Un più alto livello di emoglobina pre-trasfusionale può essere appropriato per soggetti con cardiopatia o soggetti con significativa eritropoiesi extramidollare o che non raggiungono una adeguata soppressione dell'eritropoiesi inefficace.

## Quando iniziare il programma trasfusionale cronico

La decisione di iniziare un trattamento trasfusionale cronico regolare dovrebbe considerare una diagnosi definitiva di talassemia che tiene conto del difetto molecolare, della gravità dell'anemia valutata in più occasioni, del livello dell'eritropoiesi inefficace e dei criteri clinici come il deficit di crescita e le alterazioni ossee.

L'inizio di tale regime trasfusionale cronico per le forme di talassemia major di solito si verifica tra i 6 mesi e i due anni di vita.

In forme meno gravi di talassemia l'inizio può avvenire in età più avanzata in relazione al cambiamento dei valori di emoglobina o allo sviluppo di complicanze.

In sintesi la decisione di iniziare il programma trasfusionale cronico si basa su diagnosi confermata di  $\beta$ -talassemia major o intermedia trasfusione dipendente, criteri di laboratorio e criteri clinici (diagnosi fenotipica).

Prima di avviare il programma trasfusionale si raccomanda la tipizzazione del gruppo sanguigno almeno per ABO-Rh, fenotipo Rh (CcDEe) e Kell al fine di facilitare l'identificazione e caratterizzazione di anticorpi in caso di futura immunizzazione.

## Test pre-trasfusionali

I test pre-trasfusionali devono prevedere: selezione di unità di GRC rispettando il match per i sistemi antigenici ABO, Rh, K (match di 2° livello).

Per i pazienti che iniziano la terapia trasfusionale in età giovanile/adulta, se portatori di almeno un alloanticorpo, è raccomandato il match per gli antigeni maggiormente immunizzanti dei sistemi antigenici minori come Duffy, MNSs - (match di 3° livello).

Il rischio di alloimmunizzazione dipende dal grado d'immunocompetenza del paziente e dall'immunogenicità degli antigeni eritrocitari con un rischio variabile tra l'1 e l'1,6%, per ogni unità di globuli rossi trasfusa. Inoltre nella talassemia tale rischio appare essere maggiore nei soggetti che iniziano la terapia trasfusionale dopo i primi anni di vita.

Per i pazienti alloimmunizzati è sempre importante rispettare il match anche per l'antigene contro cui l'alloanticorpo è diretto, anche a distanza di tempo, quando l'anticorpo non fosse più rilevabile (anticorpo anamnastico). Il mancato rispetto del match potrebbe indurre una risposta immunitaria di tipo secondario ed il manifestarsi di una reazione trasfusionale emolitica.

Per pazienti sottoposti a regimi trasfusionali continuativi, si raccomanda che l'assegnazione delle unità di concentrati eritrocitari preveda sempre:

- verifica del gruppo sanguigno AB-D del ricevente prima di ogni trasfusione;
- cross-match per ogni unità trasfusa;
- ricerca di anticorpi irregolari prima di ogni seduta trasfusionale;
- verifica del grado appropriato di match (almeno per ABO-D, fenotipo Rh, Kell);
- verifica dell'assenza dell'antigene corrispondente su ogni unità trasfusa in caso di rilevazione di anticorpi irregolari;
- assegnazione di concentrati eritrocitari che rispettino quanto più possibile l'assetto antigenico del ricevente per il maggior numero di sistemi antigenici;
- diffusione dell'informazione della comparsa dell'anticorpo irregolare su tutta la documentazione sanitaria, perché sia disponibile e consultabile in ogni momento oltre che fruibile ad altri centri trasfusionali che dovessero prendere in cura il paziente.

## Caratteristiche del concentrato eritrocitario: criteri di appropriatezza

Scelta del concentrato eritrocitario.

- a) Utilizzare concentrati eritrocitari leucodepleti ottenuti da filtrazione in linea pre-storage o concentrati eritrocitari leucodepleti da aferesi.
- b) Utilizzare un concentrato eritrocitario con durata di conservazione possibilmente < 14 giorni (compatibilmente con la disponibilità di concentrati eritrocitari dal fenotipo più appropriato, per ottimizzare la resa trasfusionale e la cessione di ossigeno ai tessuti del ricevente); nei casi di anemizzazione acuta, in particolare per le sindromi falcemiche, utilizzare concentrati eritrocitari con durata di conservazione possibilmente < 7 giorni.
- c) Non utilizzare unità irradiate a meno che il paziente non sia un candidato a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche.
- d) Mantenere l'integrità del concentrato eritrocitario, senza effettuare manipolazione finalizzata alla concentrazione dell'unità.
- e) Mantenere il concentrato eritrocitario nella sua integrità, senza effettuare lavaggio delle emazie. Il lavaggio delle emazie ha lo scopo di ridurre la concentrazione di plasma/unità (<0,5 g proteine/unità) ed è richiesta per una limitata categoria di pazienti (10-15%). Si raccomanda il lavaggio delle unità con modalità automatizzata e a circuito chiuso.

Indicazioni:

- deficit di IgA;
- reazioni allergiche ricorrenti non sensibili agli antistaminici;
- reazioni febbrili post-trasfusionali, presenti anche con impiego di emazie leucodeplete;
- pazienti con insufficienza renale che ricevono emazie con durata di conservazione >21 giorni (per rispettare il match immunologico): la rimozione del plasma del donatore, è finalizzata alla eliminazione del K<sup>+</sup> extracellulare.

#### 2.3.2.4 Terapia Ferrochelante e delle comorbidità/complicanze

La *terapia ferrochelante* nella talassemia major di solito è iniziata quando si verificano le seguenti condizioni (criteri per iniziare):

- dopo 10-12 trasfusioni oppure
- quando i valori di ferritina risultano  $> 1000 \mu\text{g/l}$  in due determinazioni consecutive, di cui la prima eseguita 2 settimane prima della seconda,
- età  $> 2$  anni.

In bambini trasfusi molto precocemente può essere preso in considerazione un inizio prima dei 2 anni qualora la saturazione della transferrina superi il 90% e siano state trasfuse più di 1000 g di emazie pure. Inoltre va considerato che se la terapia inizia prima dei 3 anni con desferrioxamina, questo farmaco andrà usato a dosi ridotte e con attento monitoraggio della crescita e dello sviluppo osseo.

Infine è importante ricordare che la ferritina può non rispecchiare la reale gravità della siderosi secondaria e, soprattutto in caso di pazienti non trasfusione dipendenti, la somministrazione di questa terapia andrà effettuata all'eventuale riscontro di elevato accumulo di ferro a livello epatico o cardiaco.

Le opzioni terapeutiche si basano sull'uso dei farmaci attualmente disponibili, usati per lo più in monoterapia secondo scheda tecnica:

- Deferasirox (DFX): uso orale in un'unica dose giornaliera.
- Deferiprone (DFP): uso orale in 3 dosi giornaliere.
- Desferrioxamina (DFO): uso parenterale\*\*.

\*\* :infusione sottocutanea lenta con microinfusore in 8-12 ore o in particolari condizioni quali malattia cardiaca rilevante, situazioni che richiedono una rapida riduzione del sovraccarico di ferro in infusione endovenosa continua 24/24 h.

La terapia combinata come quella DFO-DFP è da riservare a casi particolari in cui si evidenzino grave sovraccarico marziale cardiaco (RMN

T2\* < 10 ms) o scompenso cardiaco (come da Determina AIFA n. 1031/2017 pubblicata in G.U. n. 134 del 12 giugno 2017).

Altri usi combinati o alternati di farmaci chelanti sono in valutazione; in attesa di specifiche autorizzazioni la eventuale prescrizione avverrà con le modalità in uso per i farmaci “off label” analogamente ad ogni prescrizione non prevista dalla scheda tecnica nel rispetto della normativa vigente.

Nell'attuare la terapia ferrochelante è importante il rispetto dei criteri per iniziare la terapia stessa, il continuo aggiustamento della dose e della posologia dei farmaci usati in relazione agli indicatori di monitoraggio dell'emosiderosi al fine di evitare sotto o sovra chelazione, ed è importante soprattutto monitorare e favorire l'aderenza alla terapia.

Il trattamento viene sempre discusso col paziente e/o i “caregiver” perché deve essere considerata e favorita l'adesione individuale al programma di trattamento.

Interruzioni/sospensioni della terapia ferrochelante sono previste nelle seguenti situazioni:

in corso di infezioni acute intercorrenti si impone la interruzione temporanea della terapia ferrochelante;

in caso di effetti collaterali, sospensioni o modulazioni, sono previste come indicato in scheda tecnica di ciascun farmaco.

Una riduzione di dose/posologia piuttosto che una sospensione è prevista in caso di evidenza di bassi livelli di sovraccarico marziale (es. ferritina < 500 µg/l con il conforto di altri indicatori) in corso di regime trasfusionale cronico. In assenza di regime trasfusionale cronico una eventuale decisione di sospensione dovrà tenere conto di più indicatori di sovraccarico marziale.

La *terapia delle comorbidità/complicanze* è iniziata non appena queste vengono diagnosticate in accordo alle linee guida riportate in bibliografia.

Di seguito si riportano gli aspetti assistenziali essenziali relativi ai farmaci necessari per i soggetti affetti da talassemia.

L'assistenza farmaceutica in favore dei soggetti affetti da talassemia, in quanto soggetti affetti da malattia rara, è inquadrata nel Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-16 approvato in Conferenza Stato-Regioni durante la seduta del 16 ottobre 2014.

In tale piano è chiarito che "l'ambito di applicazione del d.m. n. 279/2001 non riguarda l'assistenza farmaceutica, né l'assistenza protesica e integrativa, che sono regolamentate da altre norme specifiche, anche per gli esenti".

### Prescrizione ed erogazione

Tutti i farmaci, chelanti ed altri farmaci, necessari a gestire la patologia e le sue comorbidità/complicanze (sovraccarico marziale, cardiopatie, endocrinopatie, epatopatie, ecc...) elencati (elenco non esaustivo ed integrabile) nel PDT sono prescritti ed erogati nel rispetto delle autorizzazioni di immissione in commercio di ciascun farmaco, delle note ed indicazioni dell'AIFA, e della normativa vigente nazionale e regionale in materia di compartecipazione e regime di rimborsabilità.

Per uno dei chelanti, la desferrioxamina, sono necessari anche un microinfusore corredato di relative siringhe, aghi per infusione sottocutanea e filtri prescritti secondo regole vigenti.

Nelle more dell'attivazione del supporto informatico da parte del Sistema Informativo Malattie Rare della Regione Puglia (SIMaRRP), le prescrizioni dei singoli farmaci verranno registrati nel Sistema Informativo Sanitario della Regione Puglia denominato "Edotto" da parte del Personale del Centro di cura.

### 2.3.2.5 Supporto psicologico

Il supporto psicologico può prevedere uno o più interventi del tipo di seguito riportati:

in fase di valutazione (assessment):

- Colloquio psicologico di supporto individuale e/o familiare;
- Valutazione della qualità della vita e dell'aderenza alle procedure terapeutiche.

in fase terapeutica:

- Piano di intervento interdisciplinare integrato per intervistazioni sulle strategie di presa in carico;
- Intervento di "empowerment" individuale o di gruppo;
- Caregiver Training;
- Intervento terapeutico/per crisi individuale o di gruppo, secondo il modello cognitivo-comportamentale e le tecniche dell'"Acceptance and Commitment Therapy" nei casi di alta vulnerabilità/psicopatologia.

### 2.3.2.6 Altri trattamenti

Altri trattamenti che richiedono procedure ospedaliere come quelli relativi alla ipofertilità e alla induzione di gravidanza prevedono percorsi attivati da un team multidisciplinare (case manager, andrologo, ginecologo ecc.) secondo linee guida riportate in bibliografia.

Il percorso relativo al Trapianto di Midollo Osseo viene attivato secondo linee guida in condivisione con il soggetto affetto e/o i caregivers.

### 2.3.3 Ruolo delle Associazioni dei Pazienti

Il ruolo delle associazioni dei pazienti è notevolmente mutato nel corso degli ultimi decenni. Attraverso un lento e lungo processo di empowerment, da meri portavoce di bisogni, oggi partecipano al processo decisionale, assieme a medici e amministratori, delle politiche sanitarie. Nello specifico le associazioni s'impegnano a:

- promuovere eventi formativi per l'empowerment dei pazienti;
- promuovere eventi di informazione e sensibilizzazione sulle talassemie;
- favorire ogni attività di ricerca e studio;
- collaborare con i centri di cura per l'accoglienza dei nuovi pazienti e dei loro caregiver, per sviluppare strategie per migliorare la compliance e l'aderenza terapeutica dei soggetti affetti da talassemie;
- supportare i pazienti e i loro caregiver nei rapporti con le Istituzioni;
- intrattenere un dialogo costante con i centri di talassemia, le direzioni ospedaliere e le istituzioni regionali per segnalare eventuali criticità.

### 2.3.4 Aspetti assistenziali

Il legislatore ha previsto specifici benefici di natura assistenziale a favore dei soggetti affetti da "Talassemia major, drepanocitosi, talassodrepanocitosi o talessimia intermedia in trattamento trasfusionale o con idrossurea" (art.39, comma 1 legge 448 del 2001- art. 3, comma 131 legge 350 del 24 dicembre 2003).

Il beneficio riguarda i lavoratori affetti dalle patologie su indicate, che hanno raggiunto un'anzianità contributiva pari o superiore a dieci anni e un'età anagrafica di almeno trentacinque anni, ai quali compete un'indennità annuale di importo pari a quello del trattamento minimo delle pensioni a carico del fondo pensioni lavoratori dipendenti.

La tabella indicativa delle percentuali di invalidità civile, di cui al D.M. 05 febbraio 1992, dedica alle patologie suddette un'unica voce:

<b>cod.</b>	<b>Patologia sistemica</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Fisso</b>
9317	Morbo di Cooley (Talassemia Major			90%

Una tale percentuale è applicabile solo nella valutazione dei cittadini di età lavorativa (18-65 anni). Esordendo la patologia in età infantile, si richiede l'accertamento della sussistenza di difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie dell'età. Sotto tale profilo si ritiene che per le patologie in oggetto in trattamento trasfusionale o con idrossiurea, si configuri in ogni caso il positivo riscontro di difficoltà persistenti e, di conseguenza, del diritto all'indennità di frequenza.

Analoghe considerazioni e conclusioni si impongono, per il minore, anche nel caso di trapianto midollare eseguito con successo.

Nei minori, il riconoscimento del diritto all'indennità di accompagnamento andrà preso in considerazioni nei casi non trapiantati complicati e, per un tempo limitato, ma comunque non inferiore ai due anni, nei casi avviati al trapianto.

Per la valutazione nell'età adulta si ritiene che la voce tabellare sopra riportata debba essere applicata per i casi nei quali la gestione della malattia risulti ottimale. In presenza di complicanze, e in base alla gravità delle stesse, si dovrà considerare la possibilità che ricorra la totale inabilità e, al verificarsi dei presupposti di legge, il diritto all'indennità di accompagnamento.

Preso atto di tale impostazione voluta dal Legislatore e considerando il complesso Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale al quale sono soggetti i pazienti affetti da Talassemia major o Drepanocitosi, nonché talasso-drepanocitosi e talassemia intermedia in trattamento trasfusionale o con idrossiurea, è previsto il riconoscimento della condizione di portatore di handicap con connotazione di gravità (art.3 comma 3 della legge 104/92).

## 2.4 Monitoraggio e valutazione del PDTA

I sistemi informativi e di rendicontazione dell'attività sanitaria attualmente in uso non consentono il monitoraggio sistematico dell'attività assistenziale in favore dei soggetti con talassemia.

Il presente PDTA richiede pertanto il perfezionamento dei flussi esistenti e l'introduzione di nuovi specifici indicatori.

Negli attuali flussi SDO la diagnosi di talassemia prevede l'utilizzo del codice ICD-9-CM (282.49) corrispondente ad "Altre Talassemie" che include tutti i gradi della malattia, dalla condizione di semplice portatore alla forma major trasfusione dipendente. Tale codice confluisce nei DRG 395 (anomalie dei globuli rossi età > 17 anni) e 396 (anomalie dei globuli rossi, età < 18 anni).

Viene pertanto introdotto un codice specifico per ogni centro talassemia che consente di individuare le SDO relative ai ricoveri in DH in favore di soggetti affetti da talassemia.

Il monitoraggio del PDTA si avvale di specifici indicatori che permetteranno una ri-progettazione (Ciclo di Deming) ogni 3 anni.

Indicatori di efficacia:

$$- \frac{\text{n° soggetti affetti da TDT seguiti secondo PDTA}^1}{\text{n° totali soggetti affetti TDT}^1} \times 100$$

valore atteso: 100%

$$- \frac{\text{n° soggetti affetti da TDT con Hb pre } \geq 9,5 \text{ g/dl}^1}{\text{n° totali soggetti affetti TDT in PDTA}^1} \times 100$$

valore atteso: > 95%

---

<sup>1</sup> Numeratore/denominatore ottenuto dal report annuale del centro

- $$\frac{\text{n° soggetti affetti da TDT con sovraccarico marziale moderato-lieve}^2}{\text{n° totali soggetti affetti TDT in PDTA (per coorti di nascita)}^2} \times 100$$

valore atteso: > 95%
- $$\frac{\text{n° soggetti affetti da TDT con comorbidità/complicanze}^3}{\text{n° totali soggetti affetti TDT in PDTA (per coorti di nascita)}^3}$$

valore atteso: non stabilito

e indicatori di efficienza:

- $$\frac{\text{n° soggetti affetti da TDT e/o altre anemie TD}}{\text{n° dirigenti medici dedicati alla talassemia}^4}$$

valore atteso tra 10 e 30 (applicabile con minimo 20 soggetti fino ad un max di 120)
- $$\frac{\text{n° accessi DH per anno per TDT e/o altre anemie TD}^5}{\text{n° dirigenti medici dedicati alla talassemia}^6}$$

valore atteso tra 240 e 720

---

<sup>2</sup> Numeratore e denominatore ottenuti dal report annuale del centro. Per sovraccarico marziale moderato lieve si intende un valore medio annuo di ferritina inferiore a 2500 µg/l

<sup>3</sup> Numeratore e denominatore ottenuti dal report annuale del centro. Per comorbidità si intende una complicanza specifica della malattia meritevole di trattamento

<sup>4</sup> Numeratore e denominatore ottenuto dal report del centro.

<sup>5</sup> Numeratore ottenuto da dati SDO a seguito delle modifiche apportate per codificare le attività in favore dei soggetti affetti da talassemia

<sup>6</sup> Denominatore ottenuto dal report del centro.

- tasso di utilizzo (TU) posti letto di DH dedicati alla talassemia<sup>7</sup>

$$TU = [\text{Accessi} / (\text{PLE} \times 250)] \times 100$$

La formula tiene conto di un'attività di DH per minimo 250 giorni all'anno (giorni non festivi) e tenuto conto che su ogni posto letto di DH (PL) è possibile effettuare due accessi al giorno. Pertanto il numero dei posti letto equivalenti (PLE) è doppio rispetto ai PL.

valore atteso > 90%

Per essere efficiente un Centro dovrebbe assicurare l'assistenza ad almeno 20 pazienti con TDT e/o altra anemia ereditaria in regime trasfusionale cronico per posto letto di DH, considerando la frequenza di un accesso ogni due settimane da parte dello stesso paziente e in media due accessi al giorno per posto letto.

---

<sup>7</sup> Ricavabile da dati SDO a seguito delle modifiche apportate per codificare le attività in favore dei soggetti affetti da talassemia intermedia e maior con la seguente formula:

## **2.5 Identificazione delle risorse appropriate**

Il finanziamento dell'assistenza ai soggetti affetti da talassemia rientra nell'ambito del Fondo Sanitario Regionale per quanto attiene le prestazioni rese in regime di ricovero o DH, in regime ambulatoriale secondo le tariffe determinate dal tariffario (DRG) nonché dal nomenclatore della specialistica ambulatoriale vigente.

Sempre a valere sul Fondo Sanitario regionale trova copertura la spesa farmaceutica derivante dal presente PDTA, secondo la normativa nazionale e regionale in materia.

I dati oggi disponibili sui costi dell'assistenza ai soggetti affetti da talassemia, per le ragioni espresse nel paragrafo precedente, sono quelli riportati in un recente studio multicentrico nazionale a cui hanno partecipato anche parte dei centri regionali pugliesi della talassemia (vedi bibliografia essenziale relativamente a registro multiregionale).

I dati raccolti riguardano 272 soggetti affetti da talassemia (145 F, 127 M) di età compresa tra 12 e 50 anni (media 30 anni) con una prevalenza di soggetti tra 12 e 17 anni del 6,6% e sono relativi al periodo 2009-2011.

I costi rilevati sono relativi a sessioni di DH terapeutico (trasfusioni, prescrizioni, indagini, escluso RMN, ecc.) e quelli relativi alla gestione di eventi avversi/complicanze.

I prezzi di mercato e le tariffe considerate sono quelle operative nel periodo dello studio, applicabili nelle regioni considerate, Puglia inclusa.

Le caratteristiche dei pazienti erano quelle rappresentative della popolazione attualmente in trattamento: talassemia major con almeno una complicanza (82% dei casi).

Durante il periodo di osservazione i soggetti affetti da talassemia hanno usufruito in media di 20,2 giornate di DH terapeutico (trasfusione) che corrisponde in media a una giornata ogni 2,5 settimane.

I costi delle giornate di DH terapeutico (come da tariffa DRG 395 e 396) per l'anno oggetto dell'indagine sono state di  $5679,5 \pm 1366,3$  euro per paziente per anno.

I costi per paziente per anno per le terapie chelanti sono stati rispettivamente:

DFX  $23629,7 \pm 7555,9$  euro

DFP  $4519,6 \pm 1184,9$  euro

DFO  $5360,1 \pm 1173,5$  euro

con un costo medio di terapia chelante per paziente per anno:

$9117,0 \pm 2449,6$ .

I costi relativi agli altri trattamenti (costo principale terapia interferonica per epatite) per le prescrizioni effettuate nell'anno di osservazione sono riportati nella Tabella 7 (vedi pagina seguente).

I costi relativi a giornate extra di DH e a ospedalizzazioni ordinarie (soprattutto per complicanze da litiasi colecistica) per l'anno oggetto dell'osservazione sono stati rispettivamente  $11998,00$  e  $170268,48$  euro.

In prospettiva le tariffe di prestazioni in DH potranno subire una rivalutazione economica in base ai costi reali di un accesso tipico eventualmente attraverso l'osservazione della stessa coorte dello studio multicentrico su descritto e l'applicazione del metodo dell'"Hospital patient costing" (Hpc) per la determinazione dei costi effettivi e standard. Per tali costi la quota maggiore è relativa alla produzione di emazie con un fabbisogno stimato di 23.000 unità per anno in relazione all'attuale popolazione di 593 soggetti affetti da talassemia trasfusione dipendente.

I costi della spesa farmaceutica potranno essere monitorati attraverso i flussi relativi alle prescrizioni terapeutiche in favore dei soggetti affetti da talassemia.

TABALLA 7: Costi per altri farmaci osservati nella popolazione studiata (vedi bibliografia essenziale).

<b>Comorbidità/complicanza</b>	<b>N° prescrizioni</b>	<b>Costo totale in 1 anno (€)</b>
Endocrinopatie	826	34.349,91
Osteoporosi/osteopenia	698	27.697,59
Cardiopatìa e cardiocircolatorio	575	13.747,17
Altre ematologiche	279	9.698,43
Gastroenterologiche ed epatiche	199	52.408,96
Genito-urinarie	87	4.650,06
Respiratorie	26	526,06
Neurologiche e comportamento	47	4.001,54
Uditive	14	321,80
Neoplastiche	11	306,11
Infettive	8	3.213,95
Altre	6	273,47
<b>Totale</b>	<b>2776</b>	<b>151.295,07</b>

APPENDICE:

Diagrammi PDTA Talassemia.

Fig. 2: PERCORSO DIAGNOSTICO: Portatore di Talassemia/Emoglobinopatia (PT/E).

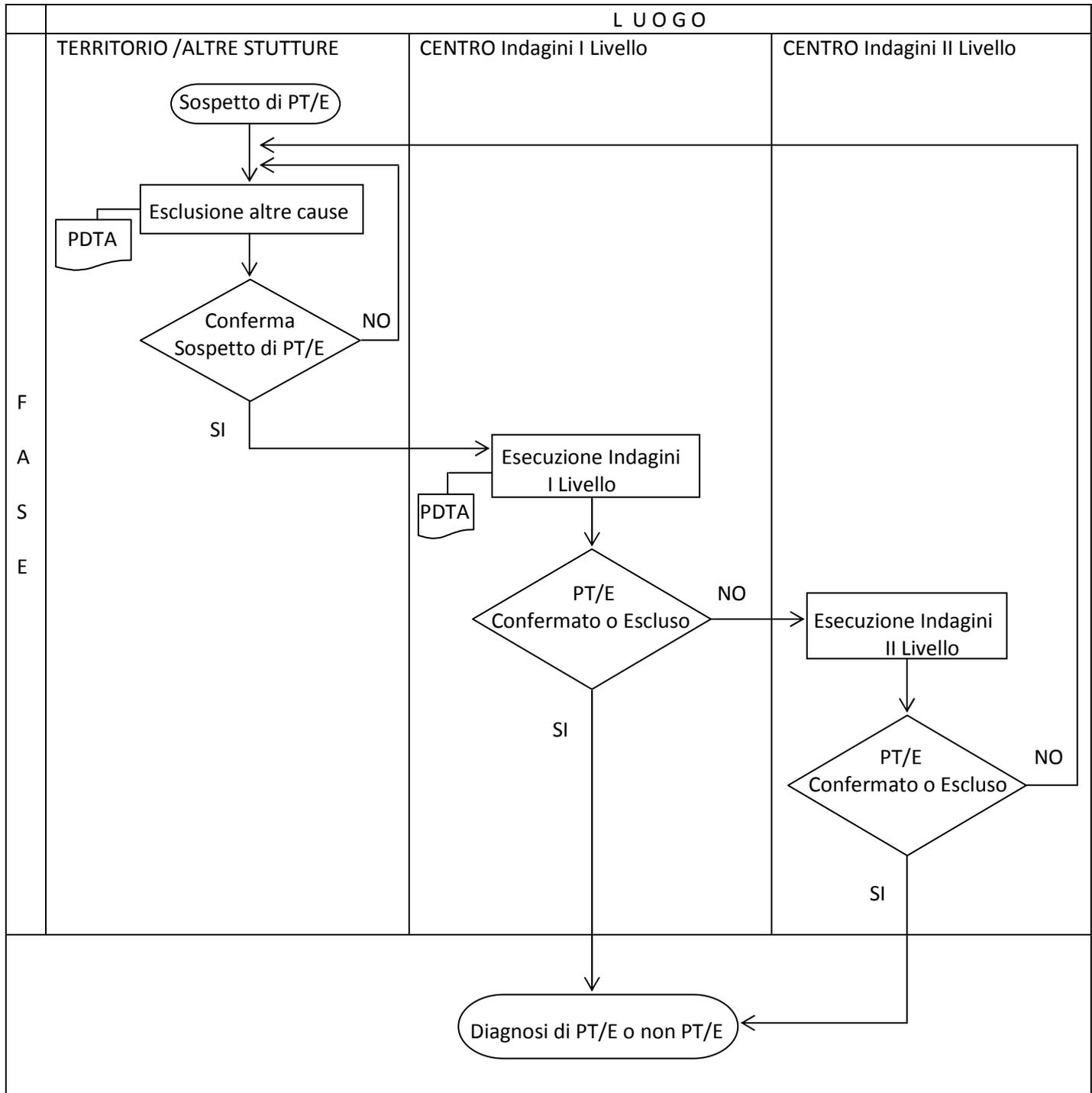


Fig. 3: PERCORSO DIAGNOSTICO: Soggetto Malato di Talassemia (MT).

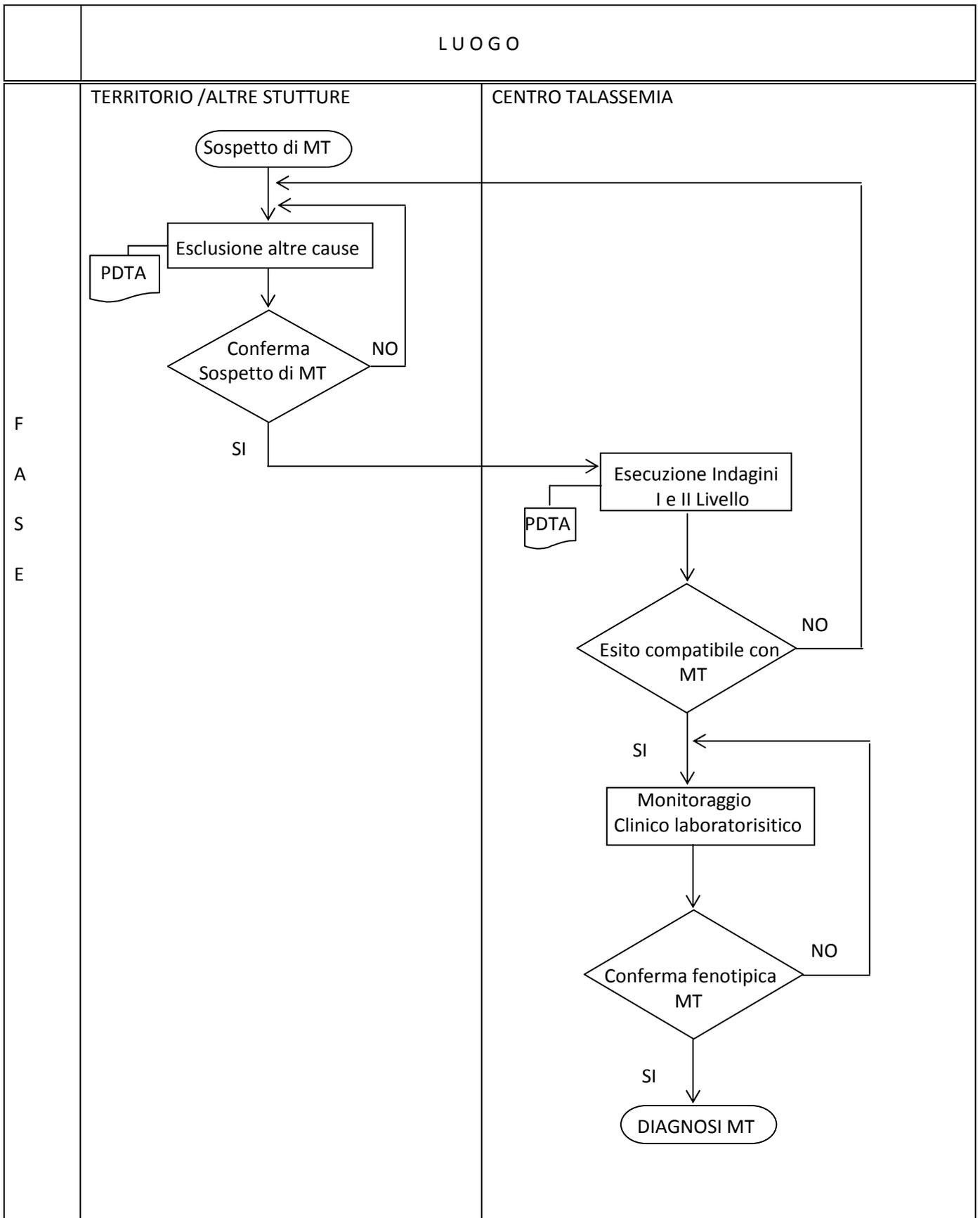
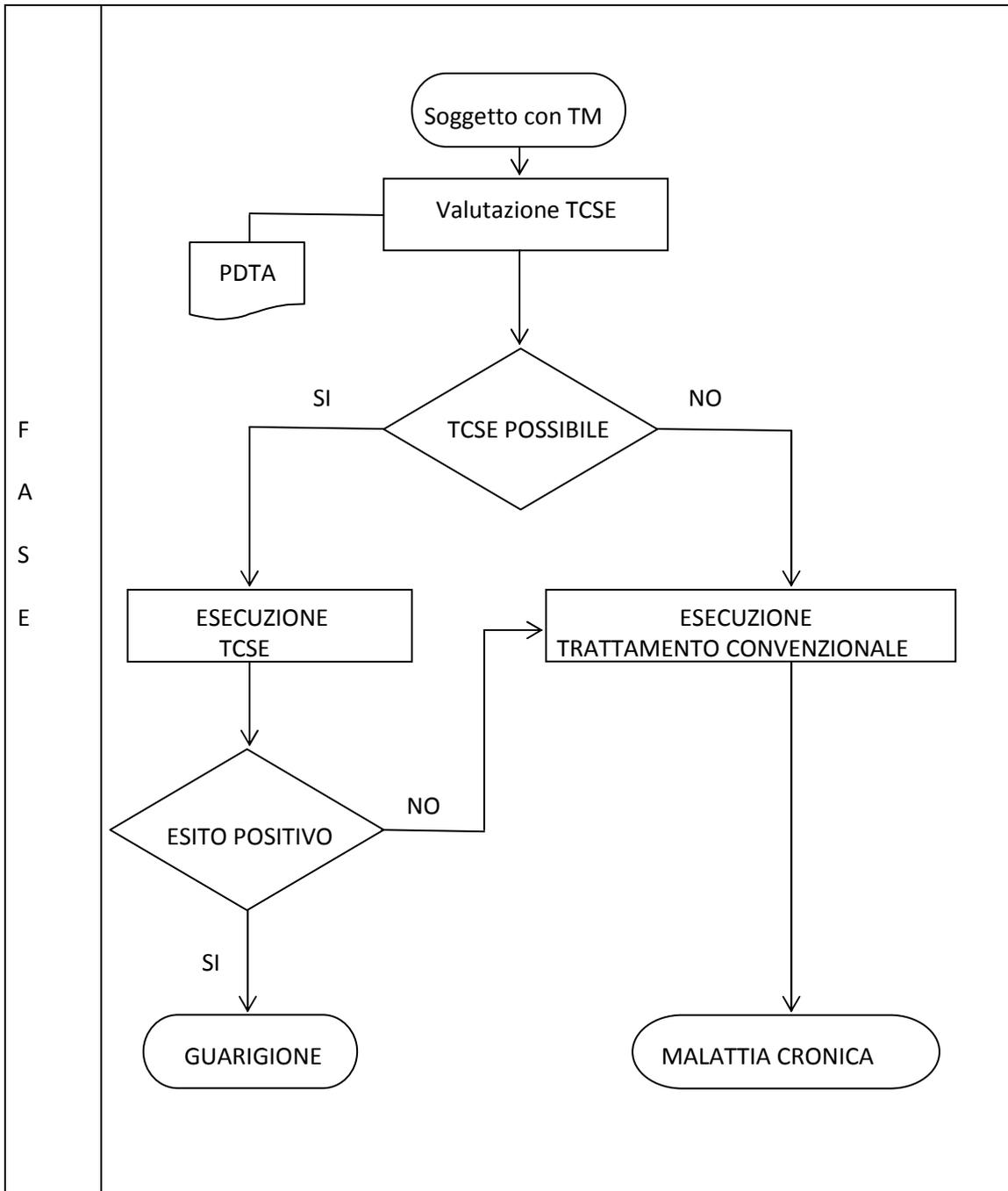


Fig. 4: PERCORSO TERAPEUTICO: Soggetto affetto da Talassemia Major (TM).



---

**BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE****Linee Guida Internazionali**

- Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V.  
**Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT) 3rd edition**  
Ed: Thalassaemia International Federation TIF Publication no. 20 – Nycosia (CY) – 2014
- Farmakis D, Angastiniotis M, Eleftheriou A.  
**A Short Guide for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)**  
Ed: Thalassaemia International Federation TIF Publication no. 23 – Nycosia (CY) – 2017
- J. Traeger-Synodinos, J.M. Old, M. Petrov, R. Galanello  
**Best practice guidelines for carrier identification and prenatal diagnosis of haemoglobinopathies,**  
E M Q N 2002
- Musallam KM1, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Porter JB.  
**Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassaemia major.**  
Acta Haematol. 2013; 130:64-73.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.  
**ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC).** Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC -  
Eur J Heart Fail - 2016 Aug - 18(8): 891-975
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al.  
**Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)**  
Eur Heart J - 2016 Jan 1 - 37(1): 67-119.
- Angelucci E1, Matthes-Martin S, Baronciani D et al.  
**Hematopoietic stem cell transplantation in thalassaemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel.**  
Haematologica. 2014 May; 99:811-20.

## Linee Guida Nazionali

- Raccomandazioni per la diagnostica di primo livello delle Emoglobinopatie - Nr. 1 – Anno 2012 – Collana Scientifica – SITE
- Bonomo P, Carta MP, Forni GL, Prati D, Rigano P, Vassanelli A. - (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, SIMTI, in collaborazione con Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie, SITE) - Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie - Ed: SIMTI Servizi Srl - Milano -2014

## Altre evidenze

- Borgna Pignatti C.  
**The life of patients with Thalassemia Major.**  
Haematologica 2010; 95 :345-8.
- Anie KA, Massaglia P.  
**Psychological therapies for thalassaemia.**  
Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 6;(3):CD002890.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC et al.  
**Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine.**  
Hematologica 2004; 89: 1187-1193.
- Conte R, Ruggieri L, Gambino A, Bartoloni F, Baiardi P, Bonifazi D, Bonifazi F, Felisi M, Giannuzzi V, Padula R, Pepe A, Putti MC, Del Vecchio GC, Maggio A, Filosa A, Iacono A, Mangiarini L, Ceci A.  
**The Italian multiregional thalassemia registry: Centers characteristics, services, and patients' population**  
Hematology. 2016; 21:415-24.
- Bonifazi F, Conte R, Baiardi P, Bonifazi D, Felisi M, Giordano P, Giannuzzi V, Iacono A, Padula R, Pepe A, Putti MC, Ruggieri L, Del Vecchio GC, Filosa A, Maggio A, Ceci A; HTA-THAL Multiregional Registry.  
**Pattern of complications and burden of disease in patients affected by beta thalassemia major.**  
Curr Med Res Opin. 2017; 33: 1525-1533.
- Taher A.T. and Saliba A.N.  
**Iron overload in thalassemia : different organs at different rates.**  
Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):265-271.

## RIFERIMENTI NORMATIVI

### Leggi e Decreti Nazionali

- **LEGGE 23 dicembre 1996, n. 662 avente ad oggetto “Misure di razionalizzazione della finanza pubblica”:**

L'art. 1 “Misure in materia di sanità, pubblico impiego, istruzione, finanza regionale e locale, previdenza e assistenza” comma 28 introduce per la prima volta nell'ordinamento giuridico italiano il concetto di PDT: *“Allo scopo di assicurare l'uso appropriato delle risorse sanitarie e garantire l'equilibrio delle gestioni, i medici abilitati alle funzioni prescrittive conformano le proprie autonome decisioni tecniche a percorsi diagnostici e terapeutici, cooperando in tal modo al rispetto degli obiettivi di spesa. I percorsi diagnostici e terapeutici sono individuati ed adeguati sistematicamente dal Ministro della sanità, avvalendosi dell'Istituto superiore di sanità, sentite la Federazione nazionale dell'ordine dei medici chirurghi e degli odontoiatri e le società scientifiche interessate, acquisito il parere del Consiglio superiore di sanità. Il Ministro della sanità stabilisce, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, gli indirizzi per l'uniforme applicazione dei percorsi stessi in ambito locale e le misure da adottare in caso di mancato rispetto dei protocolli medesimi, ivi comprese le sanzioni a carico del sanitario che si discosti dal percorso diagnostico senza giustificati motivi.”*

I PDT erano quindi stati inizialmente concepiti come uno strumento di coordinamento finalizzato, tra le altre cose, al conseguimento di una maggiore razionalizzazione delle risorse.

- **Decreto Legislativo 19 giugno 1999, n. 229 avente ad oggetto: “Norme per la razionalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale, a norma dell'articolo 1 della Legge 30 novembre 1998, n. 419”:**

L'art. 1 “Tutela del diritto alla salute, programmazione sanitaria e definizione dei livelli essenziali e uniformi di assistenza” comma 10, lettera h, stabilisce che il Piano sanitario nazionale indica *“le linee guida e i relativi percorsi diagnostico-terapeutici allo scopo di favorire, all'interno di ciascuna struttura sanitaria, lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale e di assicurare l'applicazione dei livelli essenziali di assistenza”* riconoscendo pertanto i PDT come strumento di garanzia dei LEA e mezzo di revisione e valutazione della pratica clinica.

- **Legge 27 dicembre 2006, n. 296 avente ad oggetto “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2007)”:**

L'art 1, comma 796, lettera m, stabilisce che *“I percorsi diagnostico-terapeutici sono costituiti dalle linee-guida di cui all'articolo 1, comma 283, terzo periodo, della legge 23 dicembre 2005, n. 266, nonché da percorsi definiti ed adeguati periodicamente con decreto del Ministro della salute, previa intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, su proposta del Comitato strategico del Sistema nazionale linee-guida, di cui al decreto del Ministro della salute 30 giugno 2004, integrato da un rappresentante della Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri”*.

- **Legge 3 agosto 2009, n. 102** avente ad oggetto **“Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 1° luglio 2009, n. 78, recante provvedimenti anticrisi, nonché proroga di termini e della partecipazione italiana a missioni internazionali” e Piano Sanitario Nazionale 2011–2013:**

Si prevede la promozione dell’uso appropriato dei farmaci attraverso l’individuazione di programmi terapeutici ragionati, ben definiti, per facilitare la gestione clinico-terapeutica dei pazienti, nonché l’ottimizzazione delle risorse disponibili e la valutazione dei risultati con un sistema di monitoraggio dei comportamenti prescrittivi.

- **Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70** avente ad oggetto **“Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera”:**

L’art. 1, comma 2 dell’Allegato 1 stabilisce che *“...l'ospedale assicura la gestione del percorso diagnostico terapeutico (PDT) del problema clinico di cui si fa carico, sia all'interno del presidio che all'interno della rete ospedaliera, affinché possa essere assicurata, anche in fase successiva alla prima accettazione, l'allocazione dei pazienti presso i presidi che dispongano di un livello organizzativo coerente con la complessità assistenziale del caso da trattare. (...) L'ospedale integra la propria funzione con gli altri servizi territoriali attraverso l'adozione ordinaria di linee guida per la gestione integrata dei PDT per le patologie complesse ed a lungo termine ...”.*

- **Decreto Ministeriale 2 novembre 2015 “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”.**

- **Legge 28 dicembre 2015, n. 208** avente ad oggetto: **“Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge di stabilità 2016)”:**

L’art. 1, comma 539 dispone che *“... tutte le strutture pubbliche e private che erogano prestazioni sanitarie attivino un'adeguata funzione di monitoraggio, prevenzione e gestione del rischio sanitario (risk management) (...) per la rilevazione del rischio di inappropriata nei percorsi diagnostici e terapeutici...”*

- **Legge 8 marzo 2017, n.24, (legge Gelli)** avente ad oggetto **"Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie":**

L’art. 5 *“Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee-guida”* prevede che *“Gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco...”.*

- **Legge 27 dicembre 2017, n. 205** comma 437/438 di istituzione della Rete Nazionale della Talassemia e delle Emoglobinopatie.

**Delibere, Determine e Regolamenti regionali**

- **Deliberazione di Giunta Regionale 10 febbraio 2015, n. 158 avente ad oggetto “Accordo Conferenza Stato - Regioni del 16/10/2014 “Piano Nazionale per le Malattie Rare 2013-2016”- Recepimento Piano Programmatico 2013-2016 del Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR) Puglia - Approvazione Linee Guida ed Istruzioni operative in materia di Assistenza ai pazienti affetti da Malattia rara - Approvazione”:**

Il capitolo 5 dell'allegato C recante le “Linee Guida Regionali ed Istruzioni Operative in Materia di Assistenza ai pazienti affetti da malattie Rare” contiene una puntuale disamina del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) suddiviso in una prima fase di diagnosi, accertamento ed attestazione del diritto all'assistenza e in una seconda fase di assistenza e monitoraggio.

- **Deliberazione di Giunta Regionale 23 febbraio 2017, n. 226 avente ad oggetto “Approvazione del percorso di definizione dei Piani Diagnostico Terapeutici (PDT) e dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le Malattie rare – Istituzione “Tavolo farmaco/PDTA per le Malattie Rare”.**

Nella Deliberazione di Giunta Regionale sono riportati i riferimenti normativi nazionali e regionali più rilevanti in materia di Malattie Rare e vengono disciplinate l'organizzazione, la governance, i principi e i criteri per l'istituzione di Tavolo Farmaco/PDTA in materia di Malattie Rare.

- **Regolamento Regionale di riordino della rete ospedaliera 10 marzo 2017, n. 7 avente ad oggetto: “Riordino ospedaliero della Regione Puglia ai sensi del d.m. n. 70/2015 e delle leggi di stabilità 2016-2017. Modifica e integrazione del R.R. n. 14/2015”, modificato dal Regolamento regionale n. 3/2018.**

- **Deliberazione di Giunta Regionale 7 giugno 2017 n. 900/2017 avente ad oggetto “Regolamento regionale 10 marzo 2017, n. 7 di riordino della Rete ospedaliera pugliese, ai sensi del D.M. n. 70/2015 e delle Leggi di Stabilità 2016-2017. Modello organizzativo della Rete trasfusionale pugliese, in attuazione dell'art. 5 del R.R. n. 7/2017.;**

- **Deliberazione di Giunta Regionale 28 luglio 2017 n. 1231 avente ad oggetto: “Documento di pianificazione del trattamento della talassemia e delle emoglobinopatie congenite. Istituzione del Gruppo di Lavoro Talassemie ed Emoglobinopatie congenite”.**

- **Determine dirigenziali n. 223 del 3/10/2017, n. 241 del 19/10/2017 e n. 4 dell'11/01/2018 di nomina dei componenti del Gruppo di Lavoro.**

- 
- **Deliberazione di Giunta Regionale 28 dicembre 2017 n. 2305 avente ad oggetto: “Programma di autosufficienza regionale del sangue e dei suoi prodotti della Regione Puglia per l’anno 2018. Progetto pilota tra Servizi Trasfusionali e Centri di microcitemia delle Asl di Brindisi e Taranto. Modifica ed integrazione della deliberazione di Giunta regionale n. 2158/2016”.**
  
  - **Deliberazione di Giunta regionale n. 1491 /2017 e n. 329/2018 relative alla rete malattie rare, in attuazione del DPCM 12/01/2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”.**
  - **Deliberazione ARES Puglia 21 dicembre 2017 n. 86 avente ad oggetto: “Adozione del documento tecnico di indirizzo per costituire la rete assistenziale regionale pugliese attraverso i PDTA”.**
  
  - **Deliberazione di Giunta Regionale 13 marzo 2018 n. 326 del ad oggetto: “Accordo, ai sensi degli artt. 2, comma 1, lett. b) e 4 del Decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, concernente “Revisione e aggiornamento della costituzione e del funzionamento del Comitato del Buon Uso del Sangue” – Rep. Atti n. 251/CSR del 21 dicembre 2017 – Recepimento”.**