



**REGIONE
PUGLIA**

**DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA
SALUTE, DEL BENESSERE SOCIALE E DELLO
SPORT PER TUTTI**

**SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO
DELL'OFFERTA**



**REGIONE
PUGLIA**

**DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE,
DEL BENESSERE SOCIALE E DELLO
SPORT PER TUTTI**

SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA

SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA OSPEDALIERA

**DOCUMENTO DI PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO DELLA TALASSEMIA
E DELLE EMOGLOBINOPATIE CONGENITE**

**(condiviso e approvato dai Direttori di Dipartimento di Medicina
trasfusionale, i Direttori dei centri Microcitemia delle ASL e A.O., Direttori
sanitari delle ASL e Associazioni Pazienti)**

REGIONE PUGLIA

PREMESSA

Per emoglobinopatie si intendono delle alterazioni ematologiche, talvolta associate ad anemia, dovute ad un difetto genetico di una o più globine costituenti il tetramero dell'Hb. Tali disordini ereditari della sintesi dell'emoglobina costituiscono le patologie genetiche più frequenti nel mondo manifestandosi con quadri clinici di diversa gravità.

Le emoglobinopatie sono suddivise in due gruppi maggiori: talassemie (difetti quantitativi, caratterizzati dalla assente o ridotta sintesi di una o più catene globiniche, strutturalmente normali) e varianti strutturali (difetti qualitativi, caratterizzati dalla sintesi alterata di una o più catene). Un terzo gruppo è costituito dalle varianti con fenotipo talassemico caratterizzate da un difetto misto quali-quantitativo.

Le β -talassemie: sono le forme talassemiche più frequenti nella nostra area geografica, con un ampio spettro clinico che va da forme asintomatiche a quadri clinici molto gravi caratterizzati da severa anemia trasfusione dipendente.

La beta talassemia ha una frequenza nella regione Puglia stimata fra il 6-8% con una distribuzione variabile fra province (maggiore a Taranto Brindisi e Lecce).

Un valido, efficiente e capillare programma preventivo prevede l'attuazione di diversi livelli operativi: la prevenzione primaria rivolta alla identificazione dei portatori sani del tratto talassemico; la prevenzione secondaria atta alla



individuazione delle “coppie a rischio” di generare soggetti affetti da talassemia major; ed infine, la prevenzione terziaria costituita dalla diagnosi prenatale e dalla sua esecuzione nelle coppie in attesa di un figlio che intendono accedere a tale percorso.

Grazie alla attuazione di questo programma si è assistito negli ultimi due decenni alla notevole riduzione della nascita di soggetti affetti da talassemia major con importante ricaduta in termini socio-economici; attualmente sono segnalate le nascite di pochi soggetti legate alla scarsa informazione, alla decisione di portare lo stesso avanti la gravidanza per motivi personali, religiosi o etici, al miglioramento e alla maggiore sicurezza delle cure che garantiscono una aspettativa di vita più lunga e una migliore qualità di vita (anche 50-55 anni) rispetto a 20-30 anni fa.

Presso l'U.O.C. di Ematologia con Trapianto dell'Az. Ospedaliero-Universitaria del Policlinico di Bari, da circa 30 anni viene effettuata la diagnosi prenatale di beta talassemia ed emoglobinopatie, inizialmente su sangue fetale ed attualmente tramite indagini molecolari su DNA fetale estratto da villi coriali. Ad oggi sono state effettuate circa 3000 diagnosi prenatali. Oltre alla attività assistenziale su circa 80 pazienti affetti da talassemia major e da talassemia intermedia trasfusione dipendenti.

Alla luce delle continue immigrazioni ed integrazione di popoli dal Sud-Est asiatico, dal Nord Africa e dai paesi Balcanici si sta verificando una importante variazione dell'assetto genico della popolazione pugliese con conseguente necessità e difficoltà di dover esaudire una richiesta più numerosa e diversa dal punto di vista assistenziale, di laboratorio e genetica dell'utenza. Tali difficoltà sono legate alla conoscenza di fenotipi e genotipi della beta talassemia che al momento non sono conosciuti nella popolazione pugliese. Inoltre tali difficoltà si riversano nella interazione con



i genotipi autoctoni e nella impossibilità o difficoltà a predire i genotipi risultanti dalla loro interazione. Da qui la necessità di potenziare tale Centro operante sul territorio da diversi decenni che funge da riferimento anche per altre regioni confinanti.

Una efficace e valida prevenzione terziaria fondata sulla applicazione della Diagnosi Prenatale di beta Talassemia è basata sulla perfetta conoscenza dell'assetto genico della popolazione pugliese. Tale condizione è resa ancor più necessaria alla luce delle continue immigrazioni ed integrazioni di popolazione provenienti da altri paesi. Lo studio molecolare dei genotipi globinici presuppone l'esistenza di un laboratorio altamente specializzato con competenze tecnologico-scientifiche di elevato livello, riferendosi con ciò alla possibilità di avere a disposizione tecniche di studio molecolare sempre all'avanguardia.

L'U.O. C. Ematologia con Trapianto della Az. Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari effettua dal 1990 la diagnostica fenotipica e molecolare delle anemie emolitiche ereditarie (talassemie, sferocitosi ereditaria, G6PD carenza, sindrome di Gilbert) nonché della Emocromatosi Ereditaria utilizzando test molecolari quali la Reverse Dot Blot, ARMS-PCR, GAP-PCR, RFLP e il sequenziamento genico. Con tali metodiche ad oggi sono stati studiati numerosi soggetti che hanno permesso una approfondita conoscenza della mappa genetica della popolazione pugliese.

Il D.M. 279 del 2001 individua le malattie e i gruppi di malattie rare, identificate da uno specifico codice, per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria. Tra le patologie inserite nell'elenco previsto dal DM 279 figurano anche le emoglobinopatie, con codice di esenzione RDG010.



Con deliberazione di Giunta Regionale n. 1102 del 04/08/2004 sono stati approvati i protocolli diagnostico terapeutici relativi alle prestazioni rese in regime di day hospital per la Talassemia in Pediatria.

Con deliberazione di Giunta regionale n. 2827 del 30/12/2014 è stata stabilita l'istituzione e il funzionamento del Coordinamento Regionale della Rete delle Ematologie Pugliesi.

Con deliberazione di Giunta regionale n. 253 del 28/02/2017 è stato aggiornata la Rete dei Presidi della Rete Nazionale (PRN) e Nodi della Rete Regionale Pugliese (RERP) accreditati per le malattie rare. Nella predetta Rete sono stati individuati anche i presidi e i nodi riferiti alle emoglobinopatie.

Con deliberazione di Giunta regionale n. 226 del 23/02/2017 ad oggetto "Approvazione del percorso di definizione dei Piani Diagnostico Terapeutici (PDT) e Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le malattie rare. Istituzione "Tavolo farmaco/PDTA per le Malattie Rare" è stato previsto che saranno individuati gruppi di lavoro ristretti per singola malattia o gruppo di malattie.

STATO ATTUALE DELLA RETE:

CENTRI

Da una ricognizione effettuata anche con la collaborazione dei pazienti affetti dalla patologia in questione, è risultato che le emoglobinopatie vengono trattate nei seguenti centri:

Struttura ospedaliera	Centro di cura
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"	Ambulatorio Day hospital Talassemia



Azienda Ospedaliero Universitaria - Ospedale Riuniti Foggia	Centro Trasfusionale Ambulatorio Talassemia
Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari	Day hospital Talassemia (Ematologia)
Ospedale "Di Venere"	Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Ospedale pediatrico Giovanni XXIII	UOC di medicina generale e specialistica "B Trambusti" - settore ematologia
Ospedale "S. Nicola Pellegrino" - Trani	Ambulatorio di Oncologia Ematologica
Ospedale Santissima Annunziata Taranto	Struttura Semplice di Microcitemia (Afferente alla SC Ematologia)
Ospedale M. Giannuzzi - Manduria	Servizio di Microcitemia (Afferente alla SC Ematologia)
Ospedale Brindisi "Di Summa - Perrino"	U.O.S. "Centro della Microcitemia"-U.O.C.Ematologia
Ospedale di Casarano "F. Ferrari"	Reparto di Medicina Interna - c/o D.H.T.
Ospedale "V. Fazzi" di Lecce	Day Hospital di Talassemia c/o U.O.C. di Medicina Interna
Ospedale "Sacro Cuore di Gesù" Gallipoli	Pediatria

PAZIENTI IN CARICO



Nella seguente tabella viene riportato il numero dei pazienti attualmente in cura presso le strutture dislocate sul territorio regionale, suddivisi per patologia e Centro di Cura di riferimento:

Direzione Sanitaria	Centro di cura	Numero pazienti									
		Thalassemia	Drepanocitosi	Deficit enzimatici gravi	Sferocitosi	Emocromatosi ereditaria	Emoglobinuria Parossistica Notturna	Malattia di Gaucher	Anemia a cellule falciformi	Anemie ereditarie (escluso favismo)	Ipoplasia midollare
IRCCS CASA SOLLEIVO DELLA SOFFRENZA	DH THALASSEMIA	43									
A.O.U. Ospedali Riuniti Foggia	S.I.M.T. EMATOLOGIA	28	2								
			1	3	3		2				
Policlínico	Servizio Regionale di Talassemia e Anemie Emolitiche Costituzionali	70	1	3	1						
Giovanni XXIII	U.O.C. B. Trambusti - Ematologia	45			60				7	5	
P.O. Copertino	C.I.T. P.O. "San Giuseppe Copertino"	13									
P.O. Casarano	Day Service Danese Maresa U.O. Medicina Interna Ambulatorio di Ematologia	39					2				
				6							
P.O. Galatina	Centro di cura Sezione Trasfusionale Galatina I1822	7									
P.O. Gallipoli	U.O.C. PEDIATRIA	23									
P.O. V. Fazzi Lecce	UOC Medicina Interna	77									
P.O. Perrino di Brindisi	U.O.S. "Centro della Microcitemia"- U.O.C.Ematologia	98	1	1	2	35		7	3	1	
Asl Taranto	Microcitemia - S.S. Annunziata di Taranto								1		1
		144									
	PO Giannuzzi di Manduria - Servizio di Microcitemia	40									1
Asl Bari	SIMT Di Venere	25									
ASL BAT	IUOSVD Ematologia Trani	10		1		2					
Totale		662	5	14	66	39	2	7	11	6	2

TRATTAMENTI TERAPEUTICI

Gli elementi cardine del trattamento della talassemia ed emoglobinopatie sono costituiti dal trattamento trasfusionale e da quello ferrochelante.

a) Terapia trasfusionale per Talassemia e Drepanocitosi¹

Per la Talassemia gli obiettivi della terapia trasfusionale sono:

- il raggiungimento nel paziente di livelli di emoglobina appropriati (valore di Hb pretrasfusionale fra 9 e 10,5 gr/dl);

¹ Per gli aspetti tecnico-scientifici si rimanda alle "Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie" redatte dalla SIMTI in collaborazione con la SITE (Ed. 2014)



- la prevenzione e la gestione delle reazioni avverse immediate e ritardate;
- l'ottimizzazione del numero di trasfusioni e della loro distribuzione temporale;
- la definizione delle caratteristiche e delle specifiche di prodotto degli emocomponenti da utilizzare.

Per la Drepanocitosi gli obiettivi della terapia trasfusionale sono:

- la diluizione dell'Emoglobina S con Emoglobina A, con conseguente riduzione di formazione di emazie falciformi per polimerizzazione della desossiemoglobina e correlata diminuzione dei fenomeni trombotici/vaso-occlusivi;
- la prevenzione e la gestione delle reazioni avverse immediate e ritardate;
- la definizione delle caratteristiche e delle specifiche di prodotto degli emocomponenti da utilizzare;
- l'ottimizzazione del numero di trasfusioni, della loro modalità (scambio eritrocitario) e della loro distribuzione temporale in funzione preventiva dei fenomeni vaso-occlusivi (crisi dolorose acute, ictus, infarto splenico, priapismo, sindrome polmonare acuta, etc.) che costituiscono il multiforme aspetto clinico della malattia e la causa dei danni d'organo.

b) Terapia ferrochelante

I protocolli in uso per la valutazione e la terapia del sovraccarico di ferro derivano dall'esperienza acquisita nel corso degli anni dallo studio di



pazienti con talassemia major. Essi vengono applicati anche a pazienti con altra emoglobinopatia o anemia congenita trasfusione dipendente. Nei pazienti con sindrome drepanocitica il sovraccarico di ferro trasfusionale sembra indurre un minor danno d'organo e minori complicanze rispetto ai pazienti con talassemia major, ma al momento non sono stati formulati criteri specifici per questa categoria di pazienti.

DEFINIZIONE DEGLI OBIETTIVI PER L'ASSISTENZA AL PAZIENTE CON TALASSEMIA ED EMOGLOBINOPATIA

Il presente documento ha lo scopo di individuare a grandi linee i principali obiettivi da raggiungere per un'appropriata assistenza globale del paziente affetto da talassemia ed emoglobinopatia nella Regione Puglia, con particolare riferimento alla terapia trasfusionale, al check up periodico dei pazienti e alla diffusione di linee guida regionali in materia. Il Gruppo di Lavoro Regionale provvederà alla definizione nel dettaglio di ciascuno degli obiettivi sottoelencati e all'indicazione delle procedure operative da seguire per il loro raggiungimento.

a) Terapia trasfusionale

Ciascun Centro Microcitemia della Regione Puglia dovrà definire il fabbisogno trasfusionale *teorico* di emazie concentrate leucodeplete, al fine di valutare se il servizio o i servizi trasfusionali insistenti nel territorio di competenza dell'Azienda Sanitaria di riferimento siano in grado di soddisfare la richiesta. In caso contrario, previo parere della Struttura Regionale di Coordinamento (SRC) della Medicina Trasfusionale, potranno essere stipulate, sulla base di un modello unico regionale, convenzioni con



Aziende sanitarie "eccedenti" rispetto al proprio effettivo consumo, al fine di ridurre il disagio al paziente.

Inoltre, sarà necessario monitorare l'incidenza delle reazioni trasfusionali manifestatesi in tutti i pazienti sottoposti a terapia trasfusionale regolare e occasionale.

b) Accertamenti periodici

Un paziente affetto da talassemia ed emoglobinopatia può necessitare di numerosi accertamenti periodici (di laboratorio, strumentali, visite specialistiche) che variano in rapporto all'età, alle complicanze già presenti, alle terapie in corso. Con l'espressione "check up annuale" sono state indicate alcune indispensabili indagini di base a cui i pazienti con talassemia ed emoglobinopatie devono sottoporsi almeno una volta l'anno.

Esse comprendono: diagnostica di laboratorio (glicemia, funzionalità epato-renale, metabolismo calcio-fosforo, test coagulativi, assetto del ferro, quadro endocrinologo legato alle complicanze sessuali, assetto virologico con particolare riguardo al monitoraggio HBV, HCV, HIV, funzionalità tiroidea), Risonanza Magnetica epatica e cardiaca in T2* per la valutazione del sovraccarico di ferro epatico/ cardiaco (da effettuarsi ogni 18-24 mesi circa o in rapporto alle situazioni cliniche di ciascun paziente), eco addome, eco tiroide, eco pelvi, eco reni, visita cardiologica, ECG, ecocardiografia bidimensionale o ecocolordoppler cardiaco, visita oculistica ed esame audiometrico (quest'ultimo solo per coloro che si sottopongono a terapia chelante con dfo o dfs). Sarà cura e responsabilità di ciascun centro di talassemia verificare che tali esami vengano programmati ed eseguiti almeno una volta l'anno e, per alcuni di essi (p.es.: monitoraggio funzionalità epatica, renale e del livello di ferritina) con cadenza almeno bimestrale.



Altri accertamenti periodici scelti come obiettivo sono:

- la mineralometria ossea DEXA femore e/o colonna da effettuarsi, nei pazienti di età superiore ai vent'anni, con frequenza compresa tra 18 e 24 mesi;
- la valutazione di stenosi vascolari cerebrali per i pazienti con drepanocitosi;
- la ricerca di danni d'organo splenico, polmonare, cardiaco, oculare.

Il tavolo tecnico regionale dovrà, pertanto, espressamente codificare le prestazioni da eseguire in favore dei pazienti in questione e definirne la periodicità, al fine di uniformare il trattamento su tutto il territorio regionale.

c) Standardizzazione del processo assistenziale attraverso l'elaborazione di protocolli condivisi

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

d) 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 particolarmente complessi.



Relativamente ai pazienti e alle loro famiglie, si considera necessaria una formazione specifica che ne promuova l'autogestione e ne migliori la qualità di vita.

Il Gruppo di Lavoro potrà proporre gli argomenti da affrontare durante i percorsi formativi che le aziende sanitarie dovranno effettuare.

e) 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 necessaria l'individuazione di una rete specifica articolata per livelli di complessità in coerenza con il Regolamento regionale di riordino della rete ospedaliera. In ogni centro dovranno inoltre essere individuati e nominati specialisti dedicati al trattamento delle varie complicanze possibili nei pazienti con talassemia ed emoglobinopatia. Gli specialisti devono lavorare in stretta collaborazione con il centro di talassemia e garantire una continuità assistenziale.

Gli specialisti che devono essere individuati nelle reti intra-aziendali comprendono:

- cardiologo, endocrinologo, diabetologo, ortopedico, fisiatra. Si tratta di professionalità assolutamente necessarie che dovrebbero essere disponibili in tempi molto ristretti attraverso una via d'accesso facilitata. In particolare, la valutazione cardiologica ed endocrinologica dovrebbero essere inserite nella programmazione di routine annuale, prevedendo visite anche più frequenti in determinati casi selezionati;
- otorinolaringoiatra, oculista, specialista di medicina riabilitativa, nefrologo, ginecologo, epatologo-gastroenterologo, infettivologo,



reumatologo, urologo, radiologo (per le indagini di cardioRm e valutazione quantitativa dei depositi di ferro fegato-cuore), neuropsichiatra, chirurgo, neurologo, specialista in terapia del dolore, psicologo. Si tratta di consulenze che potrebbero essere erogate anche in maniera programmata e in strutture diverse.

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

f) Indagine sul livello di soddisfazione dei pazienti/familiari e degli operatori coinvolti nel processo assistenziale

Dovrà essere implementata un'indagine sul livello di soddisfazione dei pazienti/familiari e degli operatori coinvolti nel processo assistenziale.

Il Gruppo di Lavoro dovrà procedere alla predisposizione di un modello di rilevazione.

g) Piattaforma unica prescrittiva

In stretta collaborazione con il Servizio Regionale Politiche del Farmaco dovrà essere implementata una via d'accesso facilitata alle prescrizioni farmaceutiche uniforme su tutto il territorio regionale.

Con il presente documento, infine, si intende istituire il Gruppo di Lavoro "Talassemie ed Emoglobinopatie congenite" così costituito:

- a) I Responsabili dei centri Microcitemia delle ASL, Aziende Ospedaliere Universitarie ed Enti Ecclesiastici;
- b) Il Direttore della Struttura Regionale di Coordinamento (SRC) della Medicina Trasfusionale



- c) Un Direttore di Dipartimento di Medicina trasfusionale per Area Vasta (Area Salento, Area Bari, Area Puglia Nord);
- d) Un Direttore Sanitario ASL per Area Vasta (Area Salento, Area Bari, Area Puglia Nord);
- e) Un rappresentante delle Associazioni dei pazienti per Area Vasta (Area Salento, Area Bari, Area Puglia Nord);
- f) Un rappresentante del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare;
- g) Il Dirigente o suo delegato della Sezione "Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale".

Il Coordinamento del Gruppo di Lavoro è assegnato al Servizio "Strategie e Governo dell'Assistenza Ospedaliera".