



## Giunta Regionale della Campania

### DECRETO DIRIGENZIALE

DIRETTORE GENERALE/  
DIRIGENTE UFFICIO/STRUTTURA

Avv. Postiglione Antonio

DIRIGENTE UNITA' OPERATIVA DIR. / DIRIGENTE  
STAFF

Dott.ssa Romano Maria Rosaria

DECRETO N°	DEL	DIREZ. GENERALE / UFFICIO / STRUTT.	UOD / STAFF
446	29/12/2020	4	0

Oggetto:

*Adozione Percorsi Diagnostico- Terapeutici Assistenziali per le seguenti patologie rare: Retinite Pigmentosa (RFG110), Ipertensione Polmonare Arteriosa idiopatica (RGO120), Fibrosi Polmonare (RHG010) e Pemfigo (RLO030).*

	Data registrazione	
	Data comunicazione al Presidente o Assessore al ramo	
	Data dell'invio al B.U.R.C.	
	Data invio alla Dir. Generale per le Risorse Finanziarie (Entrate e Bilancio)	
	Data invio alla Dir. Generale per le Risorse Strumentali (Sist. Informativi)	

PREMESSO:

- a) che con DM 18 maggio 2001, n° 279 il Ministero della Salute ha approvato il "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n° 124";
- b) che il citato DM n° 279/01 all'art. 2, comma 1 prevede:
  - l'istituzione di una Rete nazionale mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia delle malattie rare, promuovere l'informazione e la formazione, ridurre l'onere che grava sui malati e sulle famiglie;
  - che tale Rete sia costituita da Presidi accreditati, preferibilmente ospedalieri, appositamente individuati dalle Regioni per erogare prestazioni diagnostiche e terapeutiche;
  - che i Presidi Regionali della Rete per le malattie rare devono essere individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza di attività diagnostica o terapeutica specifica per i gruppi di malattie o per le malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedono, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico molecolare;
- c) che la Giunta Regionale con D.G.R. n. 190 del 24/5/2011 ha approvato l'istituzione di un Gruppo Tecnico di Lavoro costituito da esperti in Malattie Rare con il compito di individuare sul territorio regionale i Presidi di Riferimento specifici per le malattie o per gruppi di malattie rare sulla base dei criteri proposti dal Ministero e di definire e organizzare il flusso informativo per il Registro Nazionale delle Malattie Rare;
- d) che con DCA n. 34 del 18/5/2016 è stato recepito l'Accordo Stato Regioni del 16 ottobre 2014 relativo al "Piano Nazionale per le Malattie Rare";
- e) con il DCA n. 48/2017 è stato approvato il Piano Regionale per le Malattie Rare ed il Documento Percorso Diagnostico Assistenziale generale comune a tutte le patologie rare (All.1);

PRESO ATTO che

- a) con il successivo DCA n.61/2018 è stato approvato il Documento integrativo al Percorso Diagnostico Assistenziale del Paziente Raro (All.1);
- b) lo stesso DCA n.48/2017 e ss.mm.ii, ha stabilito che il Gruppo Tecnico di Esperti in Malattie Rare della Regione Campania, in accordo con il Centro di Coordinamento Regionale e la Direzione Generale Tutela della Salute, potesse proporre prioritariamente nuovi modelli assistenziali intra e interaziendali;
- c) il DCA n. 48/2017 e ss.mm.ii. ha, altresì, disposto che sarebbero stati identificati gruppi di lavoro, per definire protocolli condivisi relativamente ai percorsi diagnostico terapeutici assistenziali per le malattie rare, costituiti dal personale operante presso il Centro di Coordinamento Regionale, dal personale operante presso i presidi della rete regionale coinvolti nell'assistenza alla specifica malattia, ovvero da operatori delle aziende sanitarie locali, sia presso gli ospedali che nei distretti, e da una rappresentanza di pediatri di famiglia, medici di medicina generale e di associazioni di malati rari specifiche per la patologia in esame;

CONSIDERATO che

- a) il Gruppo Tecnico di Esperti in Malattie Rare della Regione Campania, con il Centro di Coordinamento Regionale e la Direzione Generale Tutela della Salute, ha ritenuto di procedere alla elaborazione di n. 4 Percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali per le seguenti patologie rare in Regione Campania: Retinite Pigmentosa (RFG110), Iperensione Polmonare Arteriosa Idiopatica (RG0120), Fibrosi Polmonare (RHG010) e Pemfigo (RL0030);
- b) alla stesura dei documenti: "*Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale Retinite Pigmentosa del paziente raro (RFG110)*", "*Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale Iperensione Polmonare Arteriosa Idiopatica del paziente raro (RG0120)*", "*Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale Fibrosi Polmonare del paziente raro (RHG010)*", e "*Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale Pemfigo del paziente raro (RL0030)*" hanno partecipato i gruppi di lavoro, costituiti ai sensi del DCA 48/17 dal personale operante presso il Centro di Coordinamento Regionale, dal personale operante presso i presidi della rete regionale coinvolti nell'assistenza alla specifica malattia, ovvero da operatori delle aziende sanitarie locali, sia presso gli ospedali che nei distretti, e da una rappresentanza di pediatri di famiglia, medici di medicina generale e di associazioni di malati rari specifiche per la patologia in esame;
- c) nella definizione dei Percorsi "*Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale Retinite Pigmentosa del*

paziente raro (RFG110)", "Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale Ipertensione Polmonare Arteriosa Idiopatica del paziente raro (RG0120)", "Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale Fibrosi Polmonare del paziente raro (RHG010)", e Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale Pemfigo del paziente raro (RL0030)" è stato pienamente rispettato quanto stabilito con DCA n.32 del 25/3/2019 che approva il Documento tecnico di indirizzo sulla metodologia di stesura dei PDTA in Regione Campania";  
d) i documenti sono stati preventivamente condivisi con le Direzioni aziendali dei presidi della rete e delle ASL con nota prot. n.598990 del 15/12/2020;

RITENUTO, pertanto, di dover procedere all'adozione dei seguenti Documenti: "Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale per la Retinite Pigmentosa del paziente raro (RFG110)" (ALLEGATO A), "Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale per la Ipertensione Polmonare Arteriosa Idiopatica del paziente raro (RG0120)" (ALLEGATO B), "Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale per la Fibrosi Polmonare del paziente raro (RHG010)" (ALLEGATO C), e "Percorso Terapeutico Diagnostico Assistenziale per il Pemfigo del paziente raro (RL0030)" (ALLEGATO D), approvati nella seduta del 21 dicembre 2020 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare e che, allegati al presente Decreto, ne formano parte sostanziale ed integrante;

#### VISTO

- il DM 18 maggio 2001, n° 279 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n° 124";
- il DPCM del 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502";
- il DCA n. 34 del 18/5/2016;
- il DCA n. 48 del 27/10/2017;
- il DCA n.61 del 5/7/2018;
- il DCA n.32 del 25/3/2019;
- il DD n. 31 del 10/2/2020;
- il Documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del Malato Raro per la Retinite Pigmentosa del paziente raro (RFG110)" in Regione Campania approvato nella seduta del 21 dicembre 2020 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare;
- il Documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del Malato Raro per la Ipertensione Polmonare Arteriosa Idiopatica del paziente raro (RG0120)" in Regione Campania approvato nella seduta del 21 dicembre 2020 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare;
- il Documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del Malato Raro per la Fibrosi Polmonare del paziente raro (RHG010)" in Regione Campania approvato nella seduta del 21 dicembre 2020 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare;
- il Documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del Malato Raro per il Pemfigo del paziente raro (RL0030)" in Regione Campania approvato nella seduta del 21 dicembre 2020 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare;

Alla stregua dell'istruttoria compiuta dal responsabile del procedimento e delle risultanze e degli atti tutti richiamati nelle premesse, costituenti istruttoria a tutti gli effetti di legge, nonché dell'espressa dichiarazione di regolarità della stessa resa dal Dirigente della UOD 04

per quanto sopra esposto in premessa e che qui si intende integralmente riportato:

#### DECRETA

per tutto quanto espresso in premessa che qui si intende integralmente riportato:

##### 1. di adottare i seguenti Documenti:

- 1.1 il Documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del Malato Raro per la Retinite Pigmentosa del paziente raro (RFG110)" in Regione Campania, approvato nella seduta del 21 dicembre 2020 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare e che, allegato al presente Decreto, ne forma parte sostanziale ed integrante (ALLEGATO A);
- 1.2 il Documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del Malato Raro per la Ipertensione Polmonare Arteriosa Idiopatica del paziente raro (RG0120)" in Regione Campania approvato nella seduta del 21 dicembre 2020 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare e che, allegato al presente Decreto, ne forma parte sostanziale ed integrante (ALLEGATO B);
- 1.3 il Documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del Malato Raro per la Fibrosi Polmonare del paziente raro (RHG010)" in Regione Campania, approvato nella seduta

del 21 dicembre 2020 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare e che, allegato al presente Decreto , ne forma parte sostanziale ed integrante (ALLEGATO C) ;

1.4 il Documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del Malato Raro per il Pemfigo del paziente raro (RL0030)" in Regione Campania, approvato nella seduta del 21 dicembre 2020 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare e che, allegato al presente Decreto , ne forma parte sostanziale ed integrante (ALLEGATO D) ;

2. di stabilire che si procederà al monitoraggio periodico per la corretta operatività dei percorsi diagnostico-terapeutici per le seguenti malattie rare: Retinite Pigmentosa (RFG110), Ipertensione Polmonare Arteriosa Idiopatica (RG0120), Fibrosi Polmonare (RHG010), Pemfigo (RL0030);
3. di demandare a successivo provvedimento - in collaborazione con il Centro di Coordinamento ed i gruppi di lavoro specifici per i suddetti PDTA approvati con il presente decreto- l'individuazione dei Presidi della rete e degli specialisti ai quali il malato raro potrà essere indirizzato per la soddisfazione dei propri bisogni diagnostici, assistenziali e terapeutici, secondo il modello Hub & Spoke;
4. di inviare il presente decreto a tutte le Aziende Sanitarie della Regione Campania, ai Presidi di riferimento Regionale delle Malattie Rare, nonché al BURC e alla Casa di Vetro per tutti gli adempimenti in materia di pubblicità e trasparenza.

*Avv. Antonio Postiglione*

# **PDTA: PEMFIGO(RL0030) ALLEGATO**

**LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO**

**ALTRI DOCUMENTI DI RIFERIMENTO**

## **PROCESSO/FASE 1: PRIMA VISITA PRESSO MMG/PLS O SPECIALISTA**

**1.1) Prima visita presso medico non appartenente al PDR che valuta anamnesticamente il paziente**

A. MMG/PLS

B. Specialista (Dermatologo)

C. Accesso al Pronto Soccorso Soccorso per paziente con bolle ed erosioni cutanee e/o delle mucose.

## **PROCESSO/FASE 2: SOSPETTO CLINICO**

Il paziente, previo contatto del medico che ha posto il sospetto di malattia, accede al PDR con visita

### Prima visita presso il PDR

Accesso del paziente presso il centro di riferimento per la prima valutazione da parte dello specialista del PDR responsabile del Pemfigo, (DISEASE MANAGER): valuta clinicamente il paziente, prende visione di precedenti consulenze effettuate e degli esami già praticati dal paziente. Se è possibile con gli elementi a disposizione della prima visita al PDR, certifica la patologia. Se vi sono ancora esami da effettuare o consulenze da richiedere, effettua richiesta con codice di esenzione R99 (sospetto malattia rara) su impegnativa del medico curante

#### 1. Richiesta esami di laboratorio

#### 2. Richiesta esami diagnostico-strumentali:

- =>rx torace
- =>ecografia addominale
- =>ecografia linfonodale

#### 3. Richiesta esami di primo livello

### PROCESSO/FASE 3: DIAGNOSI

1. Quadro clinico => bolle ed erosioni cutanee e/o delle C19 erosioni post-bollose;  
(DIF) positivo;
2. Istologia compatibile e/o esame di immunofluorescenza diretta
3. Positività di anticorpi anti-Dsg1 o Dsg3.

### PROCESSO/FASE 4: PRESA IN CARICO

malattia rara (cod. RI0030).

#### 4.2) Prescrizione della terapia

Trattamento di prima linea=>Corticosteroidi+adiuvanti di I e II linea

Terapia di supporto=> plasmateresi o immunoteresi, management nutrizionale

#### 4.2) Follow-up presso il PDR

Calendario stabilito dal *disease manager*

<i>Documento</i>	<i>Link</i>
Italian Guidelines in Pemphigus - adapted from the European Dermatology Forum (EDF) and European Academy of Dermatology and Venerology (EADV)	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860771">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860771</a>
Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/adv.12772">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/adv.12772</a>
British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.15930">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.15930</a>
DECRETO N. 34 DEL 08/08/2017 (allegato A) Regione Campania-BURC n. 66 del 4 Settembre 2017	<a href="http://www.burc.regione.campania.it/eBurcWeb/directServlet?DOCUMENT_ID=108791&amp;ATTACH_ID=161780">http://www.burc.regione.campania.it/eBurcWeb/directServlet?DOCUMENT_ID=108791&amp;ATTACH_ID=161780</a>
DCA 48 del 27/10/2017-BURC n. 81 del 6 Novembre 2017	<a href="http://www.burc.regione.campania.it/eBurcWeb/directServlet?DOCUMENT_ID=110350&amp;ATTACH_ID=164219">http://www.burc.regione.campania.it/eBurcWeb/directServlet?DOCUMENT_ID=110350&amp;ATTACH_ID=164219</a>
Decreto n. 61 del 05/07/2018- BURC n. 50 del 21 Luglio 2018	<a href="http://www.burc.regione.campania.it/eBurcWeb/directServlet?DOCUMENT_ID=115525&amp;ATTACH_ID=172628">http://www.burc.regione.campania.it/eBurcWeb/directServlet?DOCUMENT_ID=115525&amp;ATTACH_ID=172628</a>
DCA n. 32 del 25/03/2019- BURC n. 21 del 15 Aprile 2019	<a href="http://www.burc.regione.campania.it/eBurcWeb/directServlet?DOCUMENT_ID=119327&amp;ATTACH_ID=178511">http://www.burc.regione.campania.it/eBurcWeb/directServlet?DOCUMENT_ID=119327&amp;ATTACH_ID=178511</a>

*(dermatologo)*

<b>Documento Nazionale o Regionale o Aziendale</b>	<b>Raccomandazione delle Linee Guida di riferimento</b>
--	---

ente.

Decreto n. 34 del 08/08/2017 (allegato A) Regione Campania	Vedi riferimenti bibliografici nel presente documento
--	---

specialistica. Viene valutato attraverso valutazione anamnestica e clinica

<b>Documento di riferimento</b>	<b>Raccomandazione delle Linee Guida di riferimento</b>
---------------------------------	---

DCA 48 del 27/10/2017

DCA 48 del 27/10/2017

Vedi riferimenti bibliografici nel presente documento

<b>Documento di riferimento</b>	<b>Raccomandazione delle Linee Guida di riferimento</b>
	Vedi riferimenti bibliografici nel presente documento
<b>Documento di riferimento</b>	<b>Raccomandazione delle Linee Guida di riferimento</b>
	Vedi riferimenti bibliografici nel presente documento
	Vedi riferimenti bibliografici nel presente documento



Responsabilità	Interfaccia e luogo	Tempi
----------------	---------------------	-------

Il MMG o pediatra di libera scelta rilascia impegnativa: in caso di sospetto clinico invia il paziente presso il PDR	Inter o sovradistrettuale/ territorio	U (Urgente): entro 72 ore; B (Breve): entro 10 giorni; D (Differibile): entro 30 giorni per le visite o 60 giorni per gli accertamenti diagnostici; (Programmata): entro un arco temporale massimo di 180 giorni, a seconda dei tempi stabiliti mediante prenotazione presso lo specialista P
Il medico specialista, in caso di sospetto di malattia, invia il paziente presso il PDR	Inter o sovradistrettuale/ territorio/ospedale	

Responsabilità	Interfaccia e luogo	Tempi
----------------	---------------------	-------

<p>Prenotazione stilata dallo specialista PDR (prenotazione tramite supporto informatico effettuato dallo specialista, mentre al paziente viene rilasciata informativa cartacea)</p>	<p>PDR: U.O. ospedale</p>	
<p>Richiesta esami effettuata dallo specialista PDR prima visita (registrazione prestazione attraverso supporto informatico effettuata da caposala dedicata, mentre al paziente viene rilasciata informativa cartacea).</p>	<p>PDR: U.O. ospedale</p>	<p>Richiesta al momento della visita specialistica con il DISEASE MANAGER</p>

Responsabilità	Interfaccia e luogo	Tempi
<p>Lo specialista PDR effettua registrazione del paziente attraverso supporto informatico, mentre al paziente viene rilasciata informativa cartacea e certificazione di malattia rara</p>	<p>PDR</p>	<p>Per conferma diagnostica e certificazione</p>

Responsabilità	Interfaccia e luogo	Tempi
	<p>PDR</p>	
<p>Lo specialista PDR effettua valutazione periodica del paziente attraverso supporto informatico</p>	<p>PDR</p>	<p>Tempistiche a seconda della severità di malattia</p>



**Indicatore**

--

--



**Indicatore**

1.% di pazienti con sospetto di pemfigo per i quali si richiede ricerca di anticorpi anti-DSMG 1 e 3 (ELISA), ed esecuzione di biopsia cutanea e immunofluorescenza diretta della cute perilesionale.

2.% pazienti che vengono inviati al PDR, non solo in caso di conferma, ma anche in caso di sospetto della patologia.

**Indicatore**

% di pazienti con diagnosi di malattia secondo le linee guida / numero totale pazienti sospettati al momento della disponibilità del profilo laboratoristico e dell'esame istologico valutazione del raggiungimento dei criteri istologici necessari per la diagnosi.

**Indicatore**

% dei pazienti diagnosticati che assumono la terapia

% dei pazienti che eseguono visite di follow up in funzione della fase di malattia e verifica della compliance del paziente.

# ALLEGATO D

## Percorso diagnostico terapeutico assistenziale PDTA- Regione Campania

### *Pemfigo (RL0030)*

## INDICE

1. PEMFIGO: dati epidemiologici, clinici e terapeutici.....	3
2. Obiettivi PDTA pemfigo.....	5
3. Analisi del contesto e analisi dei bisogni.....	7
4. Percorso diagnostico, criteri di entrata e di uscita del paziente per la presa in carico.....	9
5. Percorso terapeutico.....	12
6. Indicatori secondo la fase del PDTA e indicatori di processo.....	13
7. Esenzione.....	14
8. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA.....	15
9. Gruppo di lavoro per PDTA PEMFIGO.....	16
10. Gruppo di validatori PDTA.....	18
11. Bibliografia.....	19
Allegato 1: PRESIDII DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI.....	20
Allegato 2: PROTOCOLLO DI TERAPIA.....	21

## 1. PEMFIGO: dati epidemiologici, clinici e terapeutici

### Introduzione

Il pemfigo è una malattia autoimmune ad andamento cronico, potenzialmente fatale, caratterizzata da bolle ed erosioni cutanee e/o delle mucose e causata dalla presenza di autoanticorpi rivolti verso le proteine desmosomiali dell'epidermide. A seconda della localizzazione della bolla si distinguono forme di pemfigo a livello soprabasale (es. pemfigo volgare), a livello degli strati superficiali dello strato malpighiano (es. pemfigo superficiale), a livello subcorneo con presenza di IgA (es. pemfigo erpetiforme, ad IgA) e forme paraneoplastiche in cui possono essere coinvolti più livelli.

PEMFIGO	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO VOLGARE	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO BENIGNO CRONICO FAMILIARE	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO BENIGNO CRONICO FAMILIARE DI HAILEY-HAILEY	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO ENDEMICO FOLIACEO	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO ERITEMATOSO	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO ERPETIFORME, AD Ig A	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO FOLIACEO	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO NEONATALE	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO PARANEOPLASTICO	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO SEBORROICO	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO SUPERFICIALE	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO VEGETANTE LOCALIZZATO	RL0030	PEMFIGO

### Epidemiologia

La prevalenza stimata è di circa 18/100.000 di cui i più frequenti sono il pemfigo volgare con 1.2/100.000 e il pemfigo superficiale con 0.55/100.000. Il pemfigo presenta un ampio range di età di insorgenza con un picco di frequenza tra la terza e sesta decade di vita.

### Diagnosi

La diagnosi di pemfigo richiede la presenza di un quadro clinico e istopatologico (biopsia della cute perilesionale) compatibili e o esame di immunofluorescenza diretta sul campione istologico positivo o presenza di anticorpi (antidesmogleine 1 e 3 - AntiDSG 1 e 3) sierici.

Nella diagnosi differenziale vanno escluse:

- altre dermatosi bollose autoimmuni
  - a bolla subepidermica: pemfigoide bolloso, herpes gestationis, lichen planus pemfigoide, dermatosi IgA lineare, epidermolisi bollosa acquisita, pemfigoide cicatriziale di Brunsting-Perry, lupus eritematoso bolloso, dermatite erpetiforme;
  
- dermatosi bollose non autoimmuni
  - subepidermiche: eritema multiforme e necrolisi epidermica tossica, porfiria bollosa, genodermatosi;
  - intraepidermiche: dermatite allergica da contatto, impetigine bollosa, sindrome della cute ustionata da stafilococco, bolle da frizione, incontinentia pigmentii.

## 2. Obiettivi PDTA pemfigo

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono gli obiettivi segnalati dalle linee guida europee:

- confermare la diagnosi clinica;
- valutare i fattori di rischio, i fattori di severità e le potenziali comorbidità in base alla storia e l'iniziale valutazione clinica;
- specificare il tipo di coinvolgimento (cute, mucose) e la sua estensione;
- misurare l'estensione e la distribuzione delle lesioni secondo gli score: Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score (ABSIS) or Pemphigus Disease and Area Index (PDAI);
- valutare la prognosi a seconda dell'età del paziente e delle sue condizioni generali;
- iniziare il trattamento.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania:

1. Eliminare o quantomeno contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriately nell'offerta assistenziale;
1. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
2. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
3. Migliorare gli esiti delle cure;
4. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Per la stesura del PDTA sono state utilizzate le seguenti linee guida selezionando quelle più recenti disponibili a **settembre 2019**:

- *Italian Guidelines in Pemphigus - adapted from the European Dermatology Forum (EDF) and European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860771>) per:*
  - *esami da richiedere in fase diagnostica e di follow-up;*
  - *criteri diagnostici;*
  - *modalità di esecuzione della biopsia cutanea;*
  - *management terapeutico;*
  - *follow-up;*
  - *criterio di uscita dalla presa in carico del CDR.*
- *Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.12772>) per:*
  - *esami da richiedere in fase diagnostica e di follow-up;*
  - *criteri diagnostici;*
  - *modalità di esecuzione della biopsia cutanea;*
  - *management terapeutico;*
  - *follow-up;*
  - *criterio di uscita dalla presa in carico del CDR.*
- *British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017\* (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.15930>) per l'integrazione dei criteri diagnostici.*

### 3. Analisi del contesto e analisi dei bisogni

In base ai dati attualmente a disposizione, si stima una prevalenza in Regione Campania di circa 1000 pazienti affetti da pemfigo (prevalenza stimata: 18/100.000; abitanti Regione Campania: 5.839.000). Dato il numero rilevante di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami di laboratorio per la diagnosi, di certificazione da parte di personale e organismi competenti nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i contatti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>). Nei Centri di Riferimento è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (disease manager). I nominativi dei disease manager sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre sarà cura del disease manager informare il medico di medicina generale nonché dello specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.
2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni centro di riferimento conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici (e.g. esami istologici, radiologici...) e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (e.g. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico...).
3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel Centro di Riferimento, il disease manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare – se necessario – professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

- 1) Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio (sia riportate su cartaceo all'interno della struttura stessa che menzionate sul sito web);
- 2) Risorse tecnologiche: supporti e sistemi informatici per la prenotazione e la registrazione delle prenotazioni;
- 3) Risorse umane: personale medico dedicato per ogni Presidio della Rete.

#### 4. Percorso diagnostico, criteri di entrata e di uscita del paziente per la presa in carico

##### Percorso diagnostico

Il **CASE MANAGER** è rappresentato dal MMG/PLS del paziente che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il **DISEASE MANAGER** è rappresentato dal dermatologo specialista del Centro di Riferimento che si occupa della specifica patologia.

L'iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG/PLS o il medico specialista non appartenente al PDR che, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rilevano la presenza di bolle ed erosioni cutanee e/o delle mucose, oppure accesso al Pronto Soccorso per paziente con bolle ed erosioni cutanee e/o delle mucose. A seconda del risultato della valutazione clinica, gli stessi inviano il paziente al PDR per sospetto di patologia rara.
2. Previo contatto del MMG/PLS, dello specialista o del referente di Pronto Soccorso che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con visita specialistica. Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista della rete di MR prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99;
3. il disease manager provvederà:
  - a. prescrivere e valutare esami di laboratorio;
  - b. indirizzare il paziente ad eseguire esami diagnostico-strumentali

✓ rx del torace

- ✓ ecografia addominale completa
- ✓ ecografia linfonodale

c. eseguire esami di primo livello.

4. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà:

- a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (RL0030);
- b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multi sistemico;
- c. definire protocollo di terapia (allegato 2);
- d. impostare il follow-up.

5. Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

6. Il follow-up potrà essere eseguito presso specialisti appartenenti al PDR o presso specialisti di PDR territoriali presenti presso l'area geografica di provenienza del paziente.

### **CRITERI di ENTRATA: sospetto clinico di pemfigo; riacutizzazione**

#### **Descrizione della popolazione a cui rivolgersi**

Il pemfigo deve essere sospettato in persone che presentano bolle ed erosioni cutanee e/o delle mucose ad andamento cronico. In particolare, il pemfigo volgare è caratterizzato da un iniziale coinvolgimento della mucosa orale con dolore a livello del cavo orale e/o delle gengive e con erosioni persistenti che interferiscono con l'alimentazione del paziente. Dopo la comparsa di tali lesioni può svilupparsi un interessamento cutaneo dopo alcune settimane o addirittura mesi. La cute può presentare bolle flaccide a contenuto liquido chiaro su cute non eritematosa, con un veloce passaggio allo stato di erosioni post-bollose. Le lesioni cutanee possono essere localizzate o generalizzate, e predominano nelle aree seborroiche (regione pettorale, volto, cuoio capelluto e regione interscapolare) e nelle aree sottoposte a stress meccanico, oltre che agli arti. Solitamente i pazienti non lamentano un prurito intenso. Meno comuni sono le lesioni non cicatriziali oculari, nasali, laringee, esofagee o rettali.

Il pemfigo deve essere sospettato su basi cliniche, e la diagnosi si avvale inoltre di un'istologia compatibile e/o di un esame di immunofluorescenza diretta (DIF) positivo, o della positività di anticorpi anti-Dsg1 o Dsg3.

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di pemfigo, viene indirizzato al Presidio della Rete, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione esterna (ambulatoriale) o interna (Day hospital o regime di ricovero ordinario) dal team multidisciplinare della struttura.

I componenti del team comprendono i seguenti specialisti:

- odontoiatra;
- oculista;
- otorinolaringoiatra;
- nutrizionista;
- endocrinologo;
- diabetologo;
- chirurgo plastico;
- psicologo.

Un altro criterio di entrata è la riacutizzazione o il peggioramento del quadro clinico dopo completa remissione (vedi criteri di uscita).

**CRITERI di USCITA: completa remissione dopo la sospensione della terapia (sistemica, 2 mesi)**

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso il centro di riferimento in caso di “*complete remission off therapy*” ovvero completa remissione in assenza di trattamento, definito secondo le linee guida europee come assenza di nuove lesioni e/o stabilità delle precedenti dopo sospensione della terapia sistemica da almeno 2 mesi.

Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal disease manager. Il follow-up potrà essere svolto presso specialisti appartenenti al PDR e, in caso di peggioramento del quadro clinico, entrerà nuovamente nel percorso di presa in carico presso il Presidio.

## 5. Percorso terapeutico

### TERAPIA FARMACOLOGICA

Il trattamento di prima linea per tutti i tipi di pemfigo consta nell'impiego di glucocorticoidi per via sistemica che tuttavia, quando utilizzati a lungo termine, possono comportare reazioni avverse che devono essere contrastate con misure adeguate.

Essi possono essere associati all'utilizzo di adiuvanti, i quali permettono la riduzione del dosaggio utilizzato di steroide e possono portare ad una remissione libera dalla terapia steroidea.

Infine viene previsto anche un supporto aggiuntivo per il trattamento delle lesioni e del dolore che la patologia stessa provoca.

Per il protocollo di terapia si rimanda all'Allegato 2.

### TRATTAMENTO DI SUPPORTO

- In caso di pazienti non responder alla terapia steroidea, si consiglia terapia di immunoassorbimento: plasmaferesi (2 cicli su 4 giorni consecutivi, a distanza di 4 settimane) o immunoaferesi, indicata nel pemfigo acuto e nei casi in cui siano controindicate le terapie immunosoppressive standard.
- Management nutrizionale con l'aiuto di un dietista o di un nutrizionista se la malnutrizione è legata al coinvolgimento orale o alla terapia corticosteroidica sistemica.

## 6. Indicatori secondo la fase del PDTA e indicatori di processo

1. Fase 1 –Prima visita presso MMG/PLS o specialista (dermatologo) o pronto soccorso:  
% di pazienti con sospetto di pemfigo per i quali si richiede ricerca di anticorpi anti-DSMG 1 e 3 (ELISA), ed esecuzione di biopsia cutanea e immunofluorescenza diretta della cute perilesionale.
2. Fase 2 –Sospetto clinico: % pazienti che vengono inviati al PDR, non solo in caso di conferma, ma anche in caso di sospetto della patologia.
3. Fase 3 –Diagnosi: % di pazienti con diagnosi di malattia secondo le linee guida con, al denominatore, numero totale pazienti sospettati al momento della disponibilità del profilo laboratoristico e dell'esame istologico valutazione del raggiungimento dei criteri istologici necessari per la diagnosi.
4. Fase 4 –Preso in carico: % dei pazienti che eseguono visite di follow up in funzione della fase di malattia e verifica della compliance del paziente.

## **7. Esenzione**

Il primo accesso del paziente presso il CDR avviene mediante impegnativa del medico curante.

Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del CDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici.

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

## **8. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA**

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi;aggiornamento tecnologico delle metodiche diagnostiche e terapeutiche da effettuare presso il PDR;
3. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale); invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (dermatologo);
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (dermatologo); formazione e aggiornamento del personale;
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG, specialista) (sottovalutazione delle proprie condizioni cliniche);
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso le strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

## **9. Gruppo di lavoro per PDTA PEMFIGO**

**DERMATOLOGI:** Prof.ssa Gabriella Fabbrocini, Professore Ordinario di Dermatologia e Venereologia, Direttore della Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Università di Napoli Federico II, Direttrice dell'U.O.C. Dermatologia Clinica, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, A.O.U. Federico II; Prof. Massimiliano Scalvenzi, Professore Associato, Responsabile U.O.S.D. Prevenzione del Melanoma e delle altre Neoplasie Cutanee e Dermatocirurgia, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, A.O.U. Federico II; Prof.ssa Anna Balato, Professore Associato, Dipartimento di Scienze biomediche avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II; Dott.ssa Donata Martellotta, dirigente medico, U.O.C Dermatologia Clinica, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, A.O.U. Federico II; Dott. Maurizio Lo Presti, dirigente medico, U.O.C Dermatologia Clinica, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, A.O.U. Federico II; Dott. Matteo Megna, ricercatore presso l'U.O.C di Dermatologia Clinica, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, A.O.U. Federico II; Dott.ssa Eleonora Cinelli, medico in formazione specialistica presso la Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Università degli studi di Napoli Federico II.

**DIREZIONE TUTELA DELLA SALUTE:** Avv. Antonio Postiglione; Dott.ssa Barbara Morgillo

**TAVOLO TECNICO MALATTIE RARE:** Dott.ssa Maria Rosaria Romano; Dott. Ugo Trama; Dott. Gaetano Piccinocchi; Dott.ssa Maria De Giovanni; Dott. Carlo Vita; Prof. Massimo Triggiani; Dott. Salvatore Buono; Prof. Generoso Andria; Prof.ssa Francesca Simonelli; Dott. Gioacchino Scarano; Prof.ssa Laura Perrone; Prof. Andrea Ballabio; Prof. Raffaele Scarpa, Dott. Orfeo Mazzella.

**UOD 04 ASSISTENZA OSPEDALIERA:** Dott.ssa Maria Rosaria Romano

**UOD 06 POLITICA DEL FARMACO E DISPOSITIVI:** Dott. Ugo Trama; Dott.ssa Maria

PDTA *Pemfigo* Regione Campania

Galdo;

CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE: Prof. Giuseppe Limongelli;  
Dott.ssa Chiara De Stasio;

FARMACISTI Dott.ssa Giulia De Marchi, Dott.ssa Antonella Piscitelli.

## 10. Gruppo di validatori PDTA

DIRETTORI GENERALI AZIENDE OSPEDALIERE: Dott.ssa Emilia Anna Vozzella, Direttore Sanitario AOU Federico II di Napoli; Dott. Vincenzo D'Amato, Commissario straordinario AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno; Dott. Antonio Giordano, Direttore Generale AOU Luigi Vanvitelli di Napoli; Dott. Renato Pizzuti, Direttore Generale San Giuseppe Moscati di Avellino; Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante, Direttore Generale AO San Pio - Rummo di Benevento; Dott. Giuseppe Longo, Direttore Generale AO Cardarelli di Napoli; Dott. Gaetano Gubitosa, Direttore Generale AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta; Dott. Rodolfo Conenna, Direttore Generale AORN Santobono Pausilipon di Napoli

DIRETTORI SANITARI AZIENDE OSPEDALIERE: Dott.ssa Emilia Anna Vozzella, Direttore Sanitario AOU Federico II di Napoli; Dott.ssa Anna Borrelli, Sub-commissario AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno; Dott.ssa Maria Vittoria Montemurro, Direttore Sanitario AOU Luigi Vanvitelli di Napoli; Dott. Rosario Lanzetta, Direttore Sanitario San Giuseppe Moscati di Avellino; Dott. Giovanni di Santo, Direttore Sanitario AO San Pio - Rummo di Benevento; Dott.ssa Angela Anecchiarico, Direttore Sanitario AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta; Dott. Vincenzo Giordano, Direttore Sanitario AORN Santobono Pausilipon di Napoli

REFERENTI MALATTIE RARE AZIENDE OSPEDALIERE: Prof.ssa Annamaria Staiano, referente AOU Federico II di Napoli; Dott.ssa Antonella Maisto, referente AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno; Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli; Dott.ssa Gaetana Carbone, referente San Giuseppe Moscati di Avellino; Dott. Gioacchino Scarano, referente AO San Pio - Rummo di Benevento; Dott.ssa Anna Gargiulo, referente AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta; Prof. Carmine Pecoraro, referente AORN Santobono Pausilipon di Napoli

REFERENTI ASL MALATTIE RARE: Dott.ssa Paola Lauria, referente ASL Avellino; Dott. Vincenzo Pontieri, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL

PDTA *Pemfigo* Regione Campania

Napoli 3 Sud; Dott.ssa Imma Borrelli, referente ASL Salerno; Dott.ssa Mariella Ferrucci, referente ASL Benevento

TAVOLO TECNICO REGIONALE PER LE MALATTIE RARE - MALATTIE DELLA PELLE E TESSUTO SOTTOCUTANEO:

Dott. G. Scarano; Dott.Ssa Gaetana Carbone; Dott. Francesco Cusano; Dott. Luigi Boccia; Dott. Roberto Cozzi; Prof.ssa Gabriella Fabbrocini; Dott. Paolo Ascierio; Dott.ssa Orsola Ametrano; Prof. Giuseppe Argenziano; Prof.ssa Serena Lembo

**Associazioni: Associazione Pemfigo e Pemfigoide Italia**

## 11. Bibliografia

- Feliciani C, Cozzani E, Marzano AV, Caproni M, Di Zenzo G, Calzavara-Pinton P; "Cutaneous Immunology" group of SIDeMaST. Italian Guidelines in Pemphigus - adapted from the European Dermatology Forum (EDF) and European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). G Ital Dermatol Venereol. 2018 Oct;153(5):599-608.
- Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, Mimouni D, Borradori L, Feliciani C, Ioannides D, Joly P, Kowalewski C, Zambruno G, Zillikens D, Jonkman MF. Pemphigus.S2 Guideline for diagnosis and treatment-- guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Mar; 29(3):405-414.
- Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, MohdMustapa MF, Setterfield JF, Yesudian PD. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. Br J Dermatol. 2017 Nov;177(5):1170-1201
- Feliciani C, Cozzani E, Marzano AV, Caproni M, Di Zenzo G, Calzavara-Pinton P; "Cutaneous Immunology" group of SIDeMaST. Italian Guidelines in Pemphigus - adapted from the European Dermatology Forum (EDF) and European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). G Ital Dermatol Venereol. 2018 Oct;153(5):599-608.

## Allegato 1: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI

PRESIDIO DELLA RETE (PDR)	UNITÀ COMPLESSE
AOU "Federico II", Napoli	DAI Immunologia Clinica, Patologia Clinica, Malattie Infettive e Dermatologia-UOC Dermatologia Clinica
	DAI Testa Collo - UOC Medicina Orale
AOU OO.RR. "San Giovanni di Dio Ruggi d'Aragona", Salerno	Scienze Mediche - Dermatologia
AOU Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli	DAI Medicina Interna e Specialistica C.C. - U.O. Complessa di Clinica Dermatologica
AO "Sant'Anna e San Sebastiano", Caserta	U.O. Dermatologia
AO "G. Rummo", Benevento	U.O.C. Dermatologia
AO "San Giuseppe Moscati", Avellino	U.O.C. Dermatologia e Dermochirurgia
A.O. "A. Cardarelli", Napoli	U.O.S.D. Dermatologia
A.O. R.N." Santobono - Pausilipon – Annunziata", Napoli	U.O.C. Pediatria 2

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo i medici certificatori e relativi recapiti.

<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>

## Allegato 2: PROTOCOLLO DI TERAPIA

(aggiornato al 11/2020)

Il trattamento iniziale si basa sull'impiego di corticosteroidi sistemici.

Terapia	Posologia	Note
<b>Trattamento di prima linea</b>		
Prednisone	0.5- 1.5 mg/kg/die per os.	Nel pemfigo volgare, in caso di mancato controllo di terapia a due settimane dall'inizio del trattamento, possibile aumento a 2 mg/kg/die per os.
Desametasone	2- 15 mg/ die per os.	
Metilprednisolone	0.5- 1 mg/kg/die per os.	

La terapia adiuvante, in base alle evidenze scientifiche più aggiornate, ricopre il solo ruolo di poter permettere la riduzione del dosaggio della terapia corticosteroidea e può indurre una remissione libera da corticosteroidi.

<b>Adiuvanti di I linea</b>		
Terapia	Posologia	Note
Azatioprina	1-3 mg/kg/die per os.	Al fine di monitorare l'eventuale comparsa di reazioni idiosincrasiche il trattamento deve iniziare con un dosaggio di 50 mg/die per os nella prima settimana. Nel caso di comparsa, la terapia deve essere sospesa immediatamente.
Micofenolato mofetile*	2000 mg/die per os.	Si consiglia di aumentare in modo progressivo e settimanale il dosaggio quotidiano per migliorare la tolleranza gastrointestinale.
Acido micofenolico*	1440 mg/die per os.	
<b>Adiuvanti di II linea</b>		
Terapia	Posologia	Note
Rituximab originatore o biosimilari**	<u>Attacco:</u> 1 infusione ev da 1000 mg da ripetere a distanza di 15 giorni o 1 infusione ev da 375 mg/mq da ripetere a distanza di 7 giorni per un totale di 4 settimane. Non risposta o risposta parziale: 1 infusione ev da 500 mg a distanza di 6 mesi. <u>Recidiva:</u> 1 infusione ev da 500 mg.	Verificare i criteri di inclusione/esclusione previsti nell'Allegato 1 della determina AIFA n. 14/2012 (G.U. 286/2012).

PDTA Pemfigo Regione Campania

Immunoglobuline aspecifiche endovena*	2 g/kg/ogni 4 settimane.	
Ciclofosfamide*	500 mg ev 1 volta al mese oppure 2 mg/kg/die per os.	
Metotressato*	10-20 mg/settimana per via sottocutanea.	
Dapsone	100 mg/die o fino a $\leq 1.5$ mg/kg/die per os.	Preparazione galenica. Nel trattamento del Pemfigo erpetiforme, a IgA, si configura come adiuvante di I linea

Terapia di supporto		
Terapia	Via di somministrazione	Note
Clobetasolo propionato	topica	Applicazione diretta sulle lesioni della cute.
Tacrolimus*	topica	
Triamcinolone acetone#	topica (cavo orale)	Compresse buccali per le erosioni del cavo orale o preparazione galenica gel.
Lidocaina#	topica	Utilizzo per le erosioni del cavo orale.
Emollienti a base di glicerolo 15%circa, Vasellina 8% circa e paraffina liquida 2% circa	topica	Preparazione galenica.
Paracetamolo in associazione a codeina (compresse)	Os	Azione analgesica.
Tramadolo		

\* off- label prescrivibile secondo legge 94/98

\*\* prescrivibile secondo la legge 648/96

# fascia C

MISURE DA ADOTTARE IN CASO DI USO PROLUNGATO DI CORTICOSTEROIDI

Terapia	Indicazione	Note
-Vitamina D -Calcio Carbonato -Farmaci riportati in nota AIFA 79	Prevenzione osteoporosi.	La profilassi con calcio e vitamina D è obbligatoria.
Nistatina	Prevenzione della candidosi del cavo orale.	Sospensione orale.
Inibitori di pompa	Prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore.	Se presenti condizioni riportate in nota AIFA 1.

## ***PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA***

### **Prescrizione SSR**

La terapia di fascia A è a carico SSR su ricetta MMG/PLS.

### **Distribuzione territoriale**

Le terapie con farmaci di fascia C (comprese quelle a base di preparati galenici) sono trattamenti in extra Lea e risultano a carico SSR per i soli casi in cui la terapia è ritenuta indispensabile e insostituibile; pertanto, in questo caso il PDR procede alla compilazione di un Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente. Analogamente per la gestione dei farmaci off-label, dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, la distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

### **Terapia Ospedaliera**

La somministrazione/distribuzione del farmaco avviene presso il Centro di riferimento ospedaliero. La gestione dei farmaci off-label secondo la legge 94/98, previa acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, avviene secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria. Per la gestione dei farmaci erogati ai sensi della legge 648/96, la somministrazione avverrà dopo la redazione del Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini.

*<http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>*



**Percorso diagnostico terapeutico assistenziale  
PDТА- Regione Campania**

***Fibrosi polmonare idiopatica (RHG010)***

**Sommario**

1. Fibrosi polmonare idiopatica (RHG010): dati epidemiologici e clinici 3
  2. Obiettivi del PDTA 5
  3. Analisi del contesto e analisi dei bisogni 7
  4. Prevenzione e percorso diagnostico: criteri per la presa in carico del paziente 8
  5. Percorso terapeutico 12
  6. Indicatori di processo secondo la fase del PDTA 19
  7. Esenzione 20
  8. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA 21
  9. Gruppo di Lavoro per la stesura del PDTA 22
  10. Gruppo di validatori PDTA 23
  11. Bibliografia 24
- Allegato 1 – Centri certificatori - Centri prescrittori satellite 27
- Allegato 2 – Protocollo terapeutico 28

## 1. Fibrosi polmonare idiopatica (RHG010): dati epidemiologici e clinici

### Definizione

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) è una malattia polmonare interstiziale cronica fibrosante a causa sconosciuta che fa parte del più ampio gruppo delle interstiziopatie polmonari (ILD, *Interstitial Lung Diseases*).

La IPF si manifesta inizialmente con tosse secca e dispnea ingravescente, con un rilievo ascoltatorio toracico di crepitii tipo velcro, in fase tele-inspiratoria, bilaterali, prevalenti alle basi polmonari.

Dal punto di vista funzionale respiratorio, la Fibrosi Polmonare Idiopatica è caratterizzata da:

- compromissione ventilatoria (spirometrica) di tipo restrittivo, cioè riduzione della Capacità Vitale (CV) e Capacità Polmonare Totale (CPT) con indice di Tiffeneau normale o superiore alla norma;
- riduzione della capacità di diffusione (DLCO);
- ipossiemia inizialmente da sforzo e successivamente a riposo.

La priorità attribuita alla Fibrosi Polmonare Idiopatica da parte del gruppo di lavoro allargato "Malattie dell'Apparato Respiratorio" all'interno delle attività del coordinamento "Malattie Rare", istituito in Regione Campania, è stata definita sulla base dei seguenti criteri:

- indicazione derivante dalla programmazione regionale;
- maggiore rilevanza epidemiologica rispetto alle altre patologie rare polmonari;
- gravità della condizione clinica e sua evoluzione;
- patologia attualmente caratterizzata da eccessiva variabilità di inquadramento diagnostico e trattamento;
- patologia correlata a invecchiamento e invalidità in quanto evolutiva verso la grave insufficienza respiratoria.

### Epidemiologia

La fibrosi polmonare idiopatica è una malattia rara che colpisce circa 5 milioni di pazienti nel mondo. Si tratta di una patologia progressivamente invalidante che si manifesta con una maggiore frequenza negli uomini, nei fumatori o ex fumatori e generalmente nei pazienti di età compresa tra i 60 e i 75 anni; ha spesso un andamento rapidamente evolutivo, con una sopravvivenza mediana dalla diagnosi di circa 3 anni e una prognosi peggiore rispetto a molte patologie neoplastiche.

Sulla base dei dati disponibili in letteratura, che riportano una prevalenza della malattia di 2,1 casi ogni 10.000 abitanti, si stima che in Italia i casi attesi siano circa 12.000 e che l'incidenza sia in aumento. In particolare, nella **Regione Campania** si stimano circa **1.200 pazienti con IPF** e di questi circa 600 sono attualmente in trattamento con farmaci antifibrotici.

La diagnosi di IPF è spesso tardiva in quanto i pazienti vengono trattati per un lungo periodo per altre affezioni croniche respiratorie e non respiratorie. Tale ritardo diagnostico limita notevolmente le possibilità

## **PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA**

di trattamento e ha un impatto negativo rilevante sulla qualità e le aspettative di vita del paziente. Risulta quindi fondamentale la creazione di un percorso diagnostico terapeutico in grado di garantire una diagnosi più precoce e di supportare il paziente in tutte le fasi di malattia.

## **2. Obiettivi**

Il PDTA per la Fibrosi Polmonare Idiopatica della Regione Campania intende avviare un processo finalizzato a:

- **migliorare la prevenzione**, con una maggiore attenzione alla prevenzione secondaria, con particolare riferimento all'opportunità per i pazienti di accedere in tempo utile a nuove terapie, in grado di rallentare la progressione della malattia, grazie ad una diagnosi precoce e una maggiore consapevolezza nel setting della Medicina generale;
- **implementare team multidisciplinari** (pneumologo, radiologo, anatomopatologo) indispensabili per una diagnosi corretta della malattia;
- **garantire l'accesso alle terapie antifibrotiche**, in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento e appropriatezza prescrittiva definiti da AIFA;
- **migliorare la gestione delle riacutizzazioni** e del fine vita relativamente ai trattamenti e ai corretti setting di ospedalizzazione e gestione domiciliare.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 regione Campania:

1. Eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inapproprietezza nell'offerta assistenziale;
2. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
3. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. Migliorare gli esiti delle cure;
5. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Per la stesura del PTDA sono stati utilizzati i seguenti documenti:

- Giunta Regionale della Regione Campania - Deliberazione N. 1362 del 21 ottobre 2005 - Area Generale di Coordinamento N. 20 - Assistenza Sanitaria - Approvazione individuazione, in via provvisoria, dei presidi di riferimento regionale per malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001 n. 279;
- Piano Regionale di Programmazione della Rete Ospedaliera ai sensi del DM 70/2015 - Regione Campania -maggio 2016;
- Definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza - GU Serie Generale n.65 del 18-03-2017;
- "Definizione dei requisiti minimi strutturali, organizzativi e tecnologici per l'autorizzazione alla realizzazione e all'esercizio delle attività sanitarie in speciali unità di accoglienza permanente (S.U.A.P.) ad alta intensità assistenziale anche per persone in stato vegetativo e definizione dei requisiti ulteriori per l'accreditamento istituzionale - Indirizzi e modalità di accesso";
- DCA n.32 del 25/03/2019 "Documento Tecnico d'indirizzo sulla metodologia di stesura dei PDTA in Regione Campania";
- Documento congiunto AIPO-SIMeR sulla Fibrosi Polmonare Idiopatica - 2015;

## **PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA**

- Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper –2018;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management - Clinical guideline - Edizione 2013, aggiornata al 2018;
- American Thoracic Society Documents - Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis - An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline – 2018.

### 3. Analisi del contesto e analisi dei bisogni

In base ai dati di prevalenza attesa, in Regione Campania si stima la presenza di circa 1200 pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica. Dato il numero rilevante di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifiche indagini per la diagnosi e per la certificazione da parte di personale e organismi competenti, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate nelle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i contatti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania>). Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (disease manager). I nominativi dei disease manager sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre, sarà cura del disease manager informare il medico di medicina generale nonché dello specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura;
2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni centro di riferimento conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici (e.g. esami istologici, radiologici) e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (e.g. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico);
3. Fornire al paziente un percorso strutturato per il follow-up. Nel Presidio della Rete, il disease manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare – se necessario – i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

- 1) Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio (sia riportate su cartaceo all'interno della struttura stessa che menzionate sul sito web);
- 2) Risorse tecnologiche: supporti e sistemi informatici per la prenotazione e la registrazione delle prenotazioni;
- 3) Risorse umane: personale medico dedicato per ogni Presidio della Rete.

#### 4. Prevenzione e percorso diagnostico: criteri per la presa in carico del paziente

##### Fattori di rischio e prevenzione

Le strategie preventive attuabili consistono nell'identificazione dei fattori di rischio e dei segni e sintomi della patologia (Tabella 1).

FATTORI DI RISCHIO	SEGNI E SINTOMI
- Et� >50 anni	- Dispnea da sforzo persistente
- Sesso maschile	- Tosse secca cronica
- Fumo di tabacco	- Rantoli inspiratori "tipo velcro" bilaterali alle basi polmonari
- Familiarit�	- Ippocratismo digitale
- Esposizione ambientale	- Sindrome disventilatoria restrittiva alla spirometria

Tabella 1. Fattori di rischio e segni e sintomi della Fibrosi Polmonare Idiopatica.

L'attivit  di prevenzione   prevalentemente in carico al MMG e al pneumologo territoriale. Viene svolta nei rispettivi ambulatori e si articola su attivit  di valutazione anamnestica, sull'analisi della sintomatologia soggettiva, sull'esame clinico e sulla valutazione della spirometria. In caso di confermato sospetto di malattia, il paziente viene indirizzato al Presidio della Rete.

Il CASE MANAGER   rappresentato dal MMG, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della regione Campania, "sar  informato degli esiti e condivider  con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico". Il DISEASE MANAGER   rappresentato dallo pneumologo specialista del Presidio della Rete che si occupa della specifica patologia.

##### Percorso diagnostico

La diagnosi di Fibrosi Polmonare Idiopatica viene sospettata in pazienti con dispnea e limitazione funzionale da sforzo, tosse non produttiva e rumori a velcro all'esame obiettivo del torace.

In genere l'IPF sfugge inizialmente alla diagnosi a causa delle somiglianze con altre patologie polmonari (BPCO) o cardiache come, ad esempio, lo scompenso cardiaco.

La diagnosi comporta l'esclusione di tutte le altre cause note di malattia polmonare fibrotica e pu  includere una o pi  procedure.

L'iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG o il medico specialista non appartenente al PDR che, valutando anamnesticamente e clinicamente il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi quali:

- Dispnea da sforzo persistente;
- Tosse secca cronica;
- Rantoli inspiratori "tipo velcro" bilaterali alle basi polmonari;

## PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

- Ippocratismo digitale;

- tali elementi possono essere integrati da una spirometria semplice con un sospetto deficit ventilatorio restrittivo. Alla luce di tali elementi il paziente viene inviato al PDR per il sospetto di patologia rara.
2. Previo contatto del MMG o dello specialista che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con visita specialistica. Se confermato il sospetto di malattia rara, lo specialista di MR prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99;
  3. La diagnosi di IPF richiede un approccio multidisciplinare tra esperti di diverse specialità mediche:
    - Pneumologo (o disease manager in tutte le fasi del percorso), radiologo (HRCT), anatomopatologo.
    - Ulteriori esperti che possono intervenire in alcune fasi del percorso: reumatologo (fibrosi secondarie a malattie del connettivo), chirurgo toracico (qualora si rende necessaria la biopsia polmonare chirurgica), gastroenterologo (diagnosi e trattamento della MRGE), infermiere, fisioterapista respiratorio.
  4. il disease manager provvederà a prescrivere e valutare esami di laboratorio o strumentali quali:
    - 1) **test di funzionalità respiratoria**
      - **spirometria globale** per evidenziare/confermare e quantizzare un deficit ventilatorio restrittivo;
      - **diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO)**, esame precocemente compromesso nella IPF;
      - **emogasanalisi** per valutare la presenza di ipossiemia;
      - **test del cammino in sei minuti (6MWT)** per valutare la eventuale desaturazione durante sforzo;
      - **studio ecocardiografico** per documentare la presenza di ipertensione polmonare;
      - **monitoraggio notturno saturimetrico o polisinnogramma (in casi selezionati)** per valutare insufficienza respiratoria latente notturna o eventuale associazione sindrome delle apnee ostruttive nel sonno.
    - 2) **Tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT)**, esame determinante nella conferma diagnostica che mostra opacità reticolari diffuse, irregolari, subpleuriche, con setti interlobulari e strie intralobulari irregolarmente ispessiti. Ulteriori reperti sono rappresentati da piccole lesioni di tipo cistico (a nido d'ape) e da dilatazione delle vie aeree dovute a bronchiectasie da trazione. Una opacizzazione a vetro smerigliato che interessa >30% del polmone suggerisce una diagnosi alternativa.

## PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

- 3) **Esami ematochimici** che non sono rilevanti per la conferma di diagnosi di IPF, ma sono utili per escludere altre cause come una potenziale connettivite; è infatti, necessario escludere la presenza di autoanticorpi (ANA, ENA, anti-CCP e fattore reumatoide);

### Ulteriori procedure diagnostiche:

a) Il **lavaggio broncoalveolare (BAL)** è talvolta utilizzabile per la diagnosi differenziale con l'alveolite allergica estrinseca, nella ricerca delle fibre d'amianto, nelle pneumopatie da farmaci, nonché per la valutazione della cellularità polmonare (prevalenza di neutrofili nell'IPF o di linfociti nelle forme di fibrosi secondarie).

b) La **biopsia polmonare** (criobipsia) può essere eseguita in caso di "probable IPF" oppure quando si rileva una discordanza tra reperto radiologico e clinico-funzionale. Va ricordato che la biopsia polmonare deve essere valutata con attenzione poiché può determinare eventi di accelerazione di malattia.

La diagnosi differenziale comprende le polmoniti da ipersensibilità, la NSIP (polmonite interstiziale non specifica), la sarcoidosi e le malattie interstiziali polmonari secondarie a patologie del connettivo, all'impiego di farmaci e a cause occupazionali o ambientali. Tutte queste condizioni, insieme all'esclusione delle malattie cardiache e polmonari che presentano sintomi simili, devono essere escluse prima di formulare una diagnosi di IPF.

È inoltre di particolare importanza l'identificazione delle comorbidità.

Agendo sulle comorbidità è possibile determinare un miglioramento dello stato di salute e di vita del paziente con IPF. In particolare, risulta fondamentale valutare e monitorare:

- **reflusso gastro-esofageo (RGE)**: molti studi suggeriscono il trattamento anche per il RGE non sintomatico nei pazienti con IPF;
- **malattia cardiovascolare e tromboembolica**: valutazione annuale dello stato cardiovascolare dei pazienti e, in caso di peggioramento acuto, esclusione delle complicanze cardiache o tromboemboliche;
- **cancro del polmone**: periodici controlli (per esempio HRTC torace annuale) per la diagnosi precoce di questa complicanza;
- **depressione**: fondamentale il supporto psicologico da parte di uno specialista;
- **sindrome delle apnee notturne (OSAS)**: la correzione dei disturbi ostruttivi del sonno potrebbe avere un effetto benefico sulla sopravvivenza. Pertanto, sarebbe opportuno far eseguire a pazienti selezionati uno studio sistematico del sonno;
- **basso peso corporeo**: importante il ruolo del nutrizionista nell'impostazione di un piano nutrizionale adeguato e una dieta bilanciata che aiuti a mantenere un peso corporeo ideale ed uno stile di vita possibilmente attivo.

## PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:

- a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le Malattie Rare e rilasciare la certificazione per malattia rara (cod. RHG010);
  - b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multi sistemico;
  - c. definire protocollo di terapia (ALLEGATO 2);
  - d. impostare il programma di follow-up.
5. Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

### **Criteri di entrata**

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di Fibrosi polmonare idiopatica, viene indirizzato al Presidio della Rete, dove verrà seguito dal team multidisciplinare della struttura.

I componenti del team comprendono i seguenti specialisti:

- Pneumologo; Radiologo; Anatomopatologo;
- Ulteriori esperti: Reumatologo; chirurgo toracico; gastroenterologo; nutrizionista; infermiere; fisioterapista respiratorio.

## 5. Percorso terapeutico

L'evoluzione nella conoscenza dei meccanismi patobiologici che sostengono la malattia ha comportato, nel corso degli anni, una variazione di orientamento che ha avuto dei riflessi importanti nella ridefinizione dell'approccio terapeutico. Infatti, la IPF per molti anni è stata considerata una malattia infiammatoria; tuttavia, il trattamento antinfiammatorio ed immunosoppressivo, un tempo previsto, è risultato non solo inefficace, ma anche dannoso.

Per la gestione della IPF vengono raccomandate sia terapie farmacologiche che non farmacologiche. Attualmente non esiste una cura specifica per la patologia; tuttavia, le evidenze cliniche disponibili hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia terapeutica di due molecole approvate dall'EMA, in grado di rallentare la progressione della patologia: il pirfenidone e il nintedanib (Allegato 2).

Entrambi i farmaci, raccomandati dalle più recenti Linee guida per la terapia della IPF, hanno dimostrato di rallentare il declino della FVC e di ridurre gli eventi respiratori acuti e la mortalità associata alla patologia. Entrambi possono, tuttavia, determinare alterazioni della funzionalità epatica e, pertanto, è previsto un periodico monitoraggio dei parametri bioumorali.

Nella fase di diagnosi e avvio della terapia, oltre allo specialista pneumologo, svolgono un ruolo cruciale altre figure professionali quali l'infermiere, il fisioterapista per l'esecuzione del piano riabilitativo ed il nutrizionista, i quali intervengono anche nella fase di *follow-up*.

### Comorbidità e Terapie Integrative

Nella scelta della terapia e nel corso del *follow-up* del paziente è necessario monitorare l'insorgenza di comorbidità associate alla IPF ed alle terapie concomitanti che vanno gestite sia con terapia farmacologiche che non, ma anche con supporti educazionali e comportamentali.

Tra le **terapie di supporto e integrative** sono essenziali:

- **vaccinazione anti-influenzale annuale e anti-pneumococcica;**

- **ossigenoterapia:** raccomandata nei pazienti con IPF con ipossiemia;

Per quanto riguarda le modalità di somministrazione dell'ossigeno bisogna far riferimento ai requisiti per la prescrizione di ossigenoterapia a lungo termine domiciliare. Sono pertanto utilizzabili sia l'ossigeno liquido che concentratori di ossigeno stanziali o portatili. Una ulteriore possibilità, nelle forme più avanzate di insufficienza respiratoria, per garantire una adeguata ossigenazione in pazienti con grave ipossiemia è costituita dai sistemi di erogazione di ossigeno ad alti flussi riscaldati e umidificati (HFNC), configurati per erogare flussi fino a 60 L / minuto di aria con una frazione di ossigeno inspirato (FiO<sub>2</sub>) che varia da 0.21 a 1.0.

- **trattamento del reflusso gastroesofageo (RGE):** studi retrospettivi hanno descritto una stabilizzazione della funzione polmonare e della necessità di ossigeno terapia dopo l'adozione di specifica terapia del RGE. Effetti benefici della terapia con inibitori della pompa protonica o antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> sulla sopravvivenza sono stati riportati in uno studio prospettico su un numero significativo di pazienti;

## PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

- **gestione della dispnea e della tosse tramite cure palliative:** Il controllo della tosse è importante in quanto tale disturbo può provocare una sensazione di isolamento e imbarazzo, ostacolando in tal modo le interazioni e la comunicazione con gli altri.

Esistono inoltre diverse terapie non farmacologiche che possono contribuire a migliorare la qualità della vita del paziente con IPF. Esse, in combinazione con gli altri trattamenti, possono ridurre il peso della malattia per il paziente, per la sua famiglia.

Le **terapie non farmacologiche** comprendono:

- **Riabilitazione Respiratoria:** prevede diverse attività volte ad alleviare i sintomi dell'IPF e a migliorare la qualità della vita, come ad esempio attività fisica (cicloergometro, treadmill e/o allenamento arti) e strategie di respirazione. La riabilitazione respiratoria può essere particolarmente efficace nell'alleviare i sintomi della patologia, nell'aumentare la possibilità di praticare attività fisica che, a sua volta, può ridurre la tendenza a sviluppare problematiche psicosociali come ansia o depressione e nel ridurre la durata delle degenze ospedaliere. La maggior parte degli studi ha mostrato un miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico, in particolare un transitorio aumento della distanza percorsa al 6MWT. Per quanto riguarda i dati sulla valutazione della qualità della vita, lo *score* dei principali questionari utilizzati (SF-36, SGRQ) ha mostrato un miglioramento nei pazienti con IPF sottoposti a programmi riabilitativi rispetto ai pazienti controllo. Tutti gli studi hanno dimostrato un miglioramento significativo della dispnea o almeno un *trend* a favore della riabilitazione nel ridurre la dispnea nei pazienti che hanno partecipato a programmi di riabilitazione. Uno dei principali limiti della riabilitazione nell'IPF è la limitata durata nel tempo dei suoi effetti benefici: studi clinici hanno dimostrato che gli effetti della riabilitazione non durano per più di 6 mesi e ciò pone dei problemi organizzativi che possono essere superati suggerendo al paziente di effettuare e di continuare l'attività riabilitativa a livello domiciliare;
- **supporto psicologico:** rappresenta un'opzione da discutere con il medico; egli stesso potrebbe essere in grado di fornire questo aiuto fin dai primi momenti successivi alla comunicazione della diagnosi;
- **trapianto del polmone:** è possibile valutare e candidare il paziente al trapianto di polmone. Il percorso deve essere attivato dal CRT.

In Regione Campania, è stato istituito presso l'Azienda dei Colli presidio Monaldi, il centro di coordinamento in contatto con i principali Centri Trapianti nazionali, per il follow up dei pazienti trapiantandi e trapiantati di polmone (DGR 273/2017)- [www.trapianticampania.it](http://www.trapianticampania.it).

Per contatti [www.trapiantopolmone@ospedalideicolti.it](mailto:www.trapiantopolmone@ospedalideicolti.it)

### Follow up

Le visite regolari di *follow-up* per i pazienti con IPF sono essenziali per valutare tempestivamente progressioni rapide della patologia, individuare e trattare prontamente le fasi di esacerbazione, riconoscere le comorbidità non adeguatamente controllate o eventi avversi associati al trattamento farmacologico, valutare

## PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

la presenza di criteri per l'inserimento in lista per il trapianto polmonare ed eventuale attivazione della rete SUAP.

Le Linee guida internazionali non stabiliscono in modo rigoroso la cadenza dei controlli, limitandosi a suggerire **indicativamente un controllo ogni 3-6 mesi**.

INDAGINI	TIMING
- Spirometria completa con DLCO	- 3/6 mesi
- EGA	- 3/6 mesi e se clinicamente indicato
- 6MWT	- 3/6 mesi o se clinicamente indicato
- Ecocardiogramma	- Annuale o se clinicamente indicato
- HRCT	- Annuale e in caso di riacutizzazioni
- Polisonnografia	- In casi selezionati
- Monitoraggio comorbidità	- 6/12 mesi o al bisogno

**Tabella 2. Indagini previste e timing proposto nel follow-up della Fibrosi Polmonare Idiopatica.**

Il follow-up è in carico allo specialista pneumologo dei centri satellite o dei PDR e prevede il monitoraggio dei sintomi, la valutazione delle comorbidità e la conferma della terapia. Viene realizzato con modalità di accesso ambulatoriale secondo il timing di riferimento sopra indicato.

### Riacutizzazione della Fibrosi Polmonare Idiopatica

I pazienti affetti da IPF possono andare incontro a fasi di riacutizzazione che vengono definite come *"deterioramento della funzionalità respiratoria rapido e clinicamente significativo, da causa sconosciuta"*.

I tassi di incidenza riportati negli studi clinici degli ultimi 10 anni sono estremamente variabili; viene infatti riportata una frequenza di riacutizzazioni variabile tra il 4,8% e il 28% dei pazienti. Questa variabilità è dovuta a diverse cause:

- corretta definizione della riacutizzazione;
- diversa severità della patologia dei pazienti arruolati;
- mancanza/indisponibilità dei dati clinici;
- metodologie statistiche utilizzate.

L'eziologia della riacutizzazione dell'IPF è tuttora sconosciuta. Non è noto se l'esacerbazione acuta possa rappresentare un'accelerazione intrinseca dei processi patogenetici della fibrosi polmonare o la risposta a *"trigger occulti"* che determinano un danno alveolare diffuso (DAD/ARDS). Diversi autori hanno dimostrato la presenza di RNA virale nei pazienti in fase di riacutizzazione e ciò è maggiormente avvalorato dalla maggiore frequenza della stessa nei mesi invernali e nei pazienti in terapia con immunosoppressori. Altri autori hanno dimostrato che la presenza di reflusso gastro-esofageo non trattato con terapia anti-acida predisponga a micro aspirazioni continue, capaci di determinare un danno alveolare acuto. Altri possibili *trigger* sono rappresentati dalle procedure chirurgiche toraciche (es. biopsia polmonare).

In assenza dell'identificazione di un fattore scatenante, si parla di riacutizzazione idiopatica.

## PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

La gestione delle riacutizzazioni deve avvenire necessariamente in ospedale, almeno in tutti quei casi associati a severa insufficienza respiratoria. L'esordio è infatti acuto e il declino della funzionalità respiratoria è rapido e correlato a elevata mortalità.

Il setting adatto alla gestione del paziente è quello di reparti pneumologici specialistici in grado di gestire condizioni di insufficienza respiratoria (prevalentemente ipossiemia).

I centri della rete che hanno in carico il paziente debbono essere in grado di garantire, in caso di necessità, l'ospedalizzazione del paziente presso la propria struttura o di aver programmato un percorso protetto di accesso alle cure.

I **criteri diagnostici per la riacutizzazione** e, quindi, l'ospedalizzazione del paziente sono:

- incremento della dispnea da meno di un mese;
- comparsa alla HRCT di opacità a vetro smerigliato e consolidazioni parenchimali spesso bilaterali;
- assenza di evidenza di scompenso cardiaco acuto e/o a sovraccarico di fluidi.

Il **trattamento delle riacutizzazioni** della IPF rimane empirico in quanto non esistono dati provenienti da studi clinici randomizzati e controllati che attestino l'efficacia di uno specifico regime terapeutico.

**Altre Terapie.** La microaspirazione di secreto gastrico rappresenta una causa eziologica della fibrosi polmonare e conseguentemente anche della riacutizzazione della patologia. Difatti, la terapia con **antiacidi** (inibitori di pompa ed anti H<sup>2</sup>) riduce la comparsa delle riacutizzazioni dei pazienti trattati farmacologicamente rispetto ai pazienti non in terapia.

### Terapie Non Efficaci

Il più recente aggiornamento delle Linee guida ha chiarito alcuni aspetti terapeutici. Sulla base di un sistema costruito su una metodologia che classifica la qualità dell'evidenza e la forza delle raccomandazioni (GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), è stata confermata una **raccomandazione favorevole** al trapianto di polmone e proposta una **raccomandazione debole** contro l'utilizzo di N-Acetilcisteina in monoterapia e a favore della terapia anti-acido, anche se ulteriori e recenti dati sembrano dimostrare un incremento nel rischio di infezioni respiratorie. Molteplici ulteriori farmaci, testati in base ad una plausibilità biologica, non hanno dimostrato efficacia terapeutica, ricevendo una **forte raccomandazione a sfavore**; in particolare, è il caso di interferon  $\gamma$ , imatinib, warfarin, antagonisti recettoriali dell'endotelina (ambrisentan, bosentan, macitentan), terapia antireattiva (combinazione steroide, azatioprina, N-Acetilcisteina).

In particolare, non si sono dimostrate efficaci terapie quali:

- **prednisone-azatioprina e prednisone-azatioprina-N-acetilcisteina**: non c'è evidenza dell'efficacia della duplice terapia (prednisone-azatioprina) per il trattamento dei pazienti con IPF; inoltre, è stata documentata un'aumentata morbilità e mortalità associate alla triplice terapia (prednisone-azatioprina-N-acetilcisteina);

## PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

- **terapia anticoagulante:** uno studio di rivalutazione dell'efficacia della terapia anticoagulante con warfarin sodico, promosso da *IPFnet* e dal *National Institutes of Health* (USA), ha smentito l'efficacia della terapia anticoagulante orale, documentando un peggioramento in termini di progressione di malattia (valutata come declino della funzione polmonare e tasso di ospedalizzazioni non programmate) ed un significativo incremento della mortalità nei pazienti trattati con warfarin sodico;
- **monoterapia con NAC:** non c'è, ad oggi, prova dell'efficacia della NAC in monoterapia, per cui non è consigliato prescrivere un trattamento con NAC in soggetti con diagnosi di IPF;
- **terapia con colchicina, ciclosporina A, interferone gamma, etanercept, imatinib:** molti studi clinici prospettici randomizzati e controllati con placebo non hanno riscontrato l'efficacia di tali trattamenti.

### **Fine Vita Del Paziente Con Fibrosi Polmonare Idiopatica**

La IPF è una malattia con decorso imprevedibile: alcuni pazienti rimangono relativamente stabili nel tempo mentre altri presentano un rapido declino della funzione polmonare e/o esacerbazioni acute. Pertanto, per i pazienti gravi, l'approccio alle cure palliative dovrebbe essere indicato già dalle prime fasi della malattia, così come raccomandato anche dalle attuali Linee guida per la patologia.

Le **cure palliative nella IPF**, fornite inizialmente come trattamento di fine vita (EoL), dovrebbero essere utilizzate e adattate ad ogni fase della malattia ed essere garantite in modo congruo con il progredire dell'insufficienza d'organo (singola o multipla).

Esse sono raccomandate per alleviare i sintomi comuni correlati alla patologia, quali tosse secca e/o cronica, dispnea, affaticamento, perdita inspiegabile di peso e agitazione psicomotoria che spesso accompagna le fasi terminali di questa malattia ed è necessario che siano fornite da un team multidisciplinare di specialisti quali **medici, infermieri e assistenti sociali**.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti iscritti a programmi di cure palliative vivono più a lungo e godono di una migliore qualità della vita, oltre ad avere un maggiore controllo sui sintomi e sulla malattia.

### **TEAM MULTIDISCIPLINARE**

Le **Linee guida del General Medical Council** sul fine vita forniscono raccomandazioni sulla comunicazione e sul processo decisionale condiviso e costituiscono un'utile risorsa per tutti i professionisti sanitari.

Risulta fondamentale **riconoscere la condizione di fine vita** dei pazienti tramite la valutazione dei cambiamenti di segni/sintomi, in particolare multipli o progressivi, e identificare all'interno del *team* multidisciplinare:

- **il professionista più adeguato** a discutere in maniera accurata della prognosi con il paziente e i suoi familiari;
- **il professionista sanitario di riferimento**, responsabile della comunicazione e del processo decisionale condiviso sul fine vita.

## PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Il curare e prendere in carico i pazienti è definito da un programma di “cura simultanea” che deve iniziare sin dalle prime fasi di malattia in quanto la progressione di malattia comporterà un'intensificazione della palliazione inversamente proporzionale alla riduzione dell'efficacia dei trattamenti farmacologici, supportivi e riabilitativi tradizionali. Questo approccio sembra essere la miglior risposta integrata al malato con patologia cronica evolutiva in qualsiasi setting di cura (domiciliare o in regime di ricovero).

### **SETTING DI CURE PALLIATIVE**

Le cure palliative per i pazienti con IPF, in grado di supportare il paziente e i *caregivers* ad affrontare al meglio le fasi terminali della malattia, sono erogate dalle S.U.A.P (Speciale Unità di Accoglienza Permanente), definite dal DCA 70/2012 successivamente integrato dal DCA 79/17.

La S.U.A.P. è un'unità di cura residenziale ad alta intensità assistenziale di tipo sanitario, deputata alla presa in carico di persone con patologie non acute in fase di stabilizzazione clinica e/o a rischio di instabilità clinica, caratterizzate da alto livello di complessità, sintomi di difficile controllo, necessità di supporto alle funzioni vitali e/o gravissima disabilità e che necessitano di trattamenti residenziali intensivi di cura e mantenimento funzionale, ad elevato impegno sanitario, non erogabili al domicilio o in altri setting assistenziali di minore intensità.

### **Strumenti e Terapia**

La valutazione della cura di fine vita è finalizzata a evitare interventi di non provata efficacia come la ventilazione meccanica invasiva, l'ossigenazione della membrana extracorporea e la rianimazione in pazienti terminali.

È importante discutere sia con i pazienti che con i loro familiari la possibilità di "non resuscitare" (DNR o AND -*Allow Natural Death*) o di "non intubare" (DNI) il paziente con IPF per evitare l'inutilità medica o interventi indesiderati al momento dell'accesso in ospedale nelle fasi terminali.

Per le pratiche di trattamento di fine vita nei pazienti con IPF, così come accade nei pazienti con altre patologie croniche progressive, vengono applicate contemporaneamente, durante gli ultimi giorni di vita, procedure intese a prolungare la vita (ad esempio test di laboratorio, NIV e prescrizione di antibiotici) e prescrizioni di oppioidi per il trattamento dei sintomi quali dispnea e tosse. Questo duplice approccio per un paziente con IPF terminale è probabilmente dovuto alla difficoltà di differenziare esacerbazione, infezione secondaria e paziente morente a causa di una decisione tardiva di cure di EoL.

### **Oppioidi**

## **PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA**

Gli oppioidi sono analgesici ad azione centrale che inibiscono la percezione centrale della dispnea, controllando anche l'ansia e la paura. Essi riducono il lavoro respiratorio da cui deriva la diminuzione della frequenza respiratoria, ma non influiscono sulla ventilazione alveolare. La morfina è il farmaco più studiato nel trattamento della dispnea da neoplasia, BPCO avanzata, malattie interstiziali polmonari, insufficienza cardiaca cronica, malattie neurologiche e renali; gli effetti collaterali come la stipsi, la possibile nausea e sedazione che prevalgono all'inizio del trattamento, devono essere conosciuti dai medici prescrittori e prevenuti con una posologia personalizzata.

Con le dosi di morfina utili per trattare la dispnea, il pericolo di una depressione respiratoria clinicamente significativa è poco comune anche negli anziani.

Si inizia il trattamento con dosi 5-10 mg di morfina sotto cute/intramuscolo e, una volta raggiunto un quadro stabile, si passa alle preparazioni a lunga durata d'azione per via orale.

### **Ventilazione meccanica non invasiva**

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è un provvedimento, il cui obiettivo fondamentale è di mettere a riposo i muscoli respiratori affaticati o comunque incapaci di rispondere alle richieste di lavoro respiratorio necessario all'organismo. La NIV, a scopo palliativo, ha lo scopo di alleviare la sofferenza dovuta a dispnea, migliorando il comfort e la qualità della vita residua del malato.

### **Ossigenoterapia**

L'ossigenoterapia può essere utile nei portatori di malattie polmonari avanzate con ipossemia a riposo o da sforzo minimo. Per un approfondimento del tema si rimanda al Position Paper "Ossigenoterapia a lungo Termine" dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri nelle more della stesura del Protocollo aggiornato per l'ossigeno terapia domiciliare regionale.

## **6. Indicatori di processo secondo la fase del PDTA**

### **Indicatori di Processo della diagnosi**

## **PDPA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA**

- N° di pazienti con diagnosi confermata di IPF/N° di pazienti con sospetto clinico, inviati al PDR
- N° di pazienti con diagnosi non confermata di IPF/ N° di pazienti con sospetto clinico, inviati al PDR

### **Indicatori di Processo di follow up**

- N° rinnovi terapia o prescrizione/N° di pazienti con diagnosi di IPF

### **Indicatori di Processo terapia**

- N° pazienti in stabilizzazione clinico-funzionale/N° pazienti trattati

### **Indicatori di Processo della riacutizzazione**

- N° di pazienti ospedalizzati /N° di pazienti con diagnosi di IPF

## **7. Esenzione**

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante. Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici.

## **PDPA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA**

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

**8. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA**

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi;
3. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale);
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (pneumologo); formazione e aggiornamento del personale;
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG, specialista);
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

**9. Gruppo di Lavoro per la stesura del PDTA**

- A.O. dei Colli (Alessandro Sanduzzi Zamparelli, Giuseppe Fiorentino, Anna Stanziola, Cecilia Calabrese, Maria Luisa Bocchino, Anna Annunziata, Gaetano Rea)
- A.O. Cardarelli (Fausto De Michele, Carlo Santoriello, Domenico Aronne, Antonio Russo)
- A.O. San Pio – P.O. Rummo (Mario Del Donno, Assunta Micco)
- A.O. Moscati (Annamaria Romano)
- A.O. San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona (Alessandro Vatrella)
- Polo Pneumologico ASL Salerno – P.O. M. Scarlato Scafati (Mario Polverino – Gaetano Cicchitto)
- Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare- Malattie dell'apparato respiratorio (Giuseppe Limongelli)

**Direzione Tutela Della Salute:** Avv. Antonio Postiglione; Dott.ssa Barbara Morgillo

**Tavolo Tecnico Malattie Rare:** Dott.ssa Maria Rosaria Romano, Dott. Ugo Trama, Dott. Gaetano Piccinocchi; Dott.ssa Maria De Giovanni; Dott. Carlo Vita; Prof. Massimo Triggiani; Dott. Salvatore Buono; Prof. Generoso Andria; Prof.ssa Francesca Simonelli; Dott. Gioacchino Scarano; Prof.ssa Laura Perrone; Prof. Andrea Ballabio; Prof. Raffaele Scarpa; Dott. Orfeo Mazzella.

**Uod 04 Assistenza Ospedaliera:** Dott.ssa Maria Rosaria Romano

**Uod 06 Politica Del Farmaco e Dispositivi:** Dott. Ugo Trama; Dott.ssa Maria Galdo

**Centro Di Coordinamento Malattie Rare:** Prof. Giuseppe Limongelli; Dott.ssa Chiara De Stasio

**Farmacisti:** Dott. Giulia De Marchi; Dott.ssa Antonella Piscitelli

## 10. Gruppo di validatori PDTA

**Direttori Generali Aziende Ospedaliere:** Dott. Vincenzo D'Amato, Commissario straordinario San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona-AOU Salerno; Avv. Anna Iervolino, Direttore Generale AOU Federico II di Napoli; Dott. Antonio Giordano, Direttore Generale AOU Luigi Vanvitelli; Dott. Renato Pizzuti, Direttore Generale San Giuseppe Moscati-Avellino; Dott. Giuseppe Longo, Direttore Generale AO Cardarelli di Napoli; Dott. Maurizio Di Mauro, Direttore Generale AORN dei Colli di Napoli; Dott. Gaetano Gubitosa, Direttore Generale AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta;

**Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere:** Dott.ssa Anna Borrelli, Sub-commissario San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona-AOU Salerno; Dott.ssa Emilia Anna Vozzella, Direttore Sanitario AOU Federico II di Napoli; Dott.ssa Maria Vittoria Montemurro, Direttore Sanitario AOU Luigi Vanvitelli; Dott. Rosario Lanzetta, Direttore Sanitario San Giuseppe Moscati-Avellino; Dott. Franco Paradiso, Direttore Sanitario AO Cardarelli di Napoli; Dott. Pasquale Di Girolamo Faraone, Direttore sanitario AORN dei Colli; Dott.ssa Angela Anecchiarico, Direttore Sanitario AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta.

**Referenti Malattie Rare Aziende Ospedaliere:** Dott.ssa Antonella Maisto, referente San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona-AOU Salerno; Prof.ssa Annamaria Staiano, referente AOU Federico II di Napoli; Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente San Giuseppe Moscati-Avellino; Dott. Aldo Filosa, referente AO Cardarelli di Napoli; Prof. Giuseppe Limongelli, referente AORN dei Colli; Dott.ssa Anna Gargiulo, referente AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta.

**Referenti Asl Malattie Rare:** Dott.ssa Paola Lauria, referente ASL Avellino; Dott. Vincenzo Pontieri, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Imma Borrelli, referente ASL Salerno; Dott.ssa Mariella Ferrucci, referente ASL Benevento.

### **Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare - Malattie dell'apparato respiratorio**

Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Gaetana Cerbone, Dott. Mario Del Donno, Dott. Felice Di Perna, Dott. Giuseppe Fiorentino, Dott.ssa Anna Agnese Stanziola, Dott. Fausto De Michele, Dott.

Bruno Del Prato, Prof.ssa Francesca Santamaria, Dott. Fulvio Esposito, Prof. Luigi Elio Adinolfi, Prof. Alessandro Vatrella.

**Associazioni: RespiRARE CAMPANIA; Associazione Mario Crivaro Onlus; Associazione Un Respiro di speranza; Associazione Malattie Interstiziali e Rare del Polmone; Federazione italiana IPF e Malattie Polmonari Rare**

## 11. Bibliografia

1. "Orphanet - Il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani." Available at: <https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=IT>.
2. Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., et al. "An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 183, No. 6, 2011, pp. 788–824.
3. "National Heart Lung and Blood Institute. What Are the Signs and Symptoms of Idiopathic Pulmonary Fibrosis?" Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/ipf/signs>.
4. "American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS)," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 161, No. 2 Pt 1, 2000, pp. 646–64.
5. Ley, B., Collard, H. R., and King, T. E. "Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 183, No. 4, 2011, pp. 431–40.
6. "Cerveri I, Rossi A. Manuale di fisiopatologia respiratoria. Milano-Pisa: AIPO Ricerche Edizioni – Pacini Editore 2015.,” n.d.
7. Agustí, A. G., Roca, J., Gea, J., et al. "Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis," *The American Review of Respiratory Disease*, V. 143, No. 2, 1991, pp. 219–25.
8. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu, G., Anstrom, K. J., et al. "Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis," *The New England Journal of Medicine*, V. 366, No. 21, 2012, pp. 1968–77.
9. Noble, P. W., Albera, C., Bradford, W. Z., et al. "Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials," *Lancet (London, England)*, V. 377, No. 9779, 2011, pp. 1760–9.
10. King, T. E., Bradford, W. Z., Castro-Bernardini, S., et al. "A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis," *The New England Journal of Medicine*, V. 370, No. 22, 2014, pp. 2083–92.
11. Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., et al. "Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis," *The New England Journal of Medicine*, V. 370, No. 22, 2014, pp. 2071–82.
12. Raghu, G., Rochweg, B., Zhang, Y., et al. "An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 192, No. 2, 2015, pp. e3–19.
13. Chaudhary, N. I., Roth, G. J., Hilberg, F., et al. "Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis," *The European Respiratory Journal*, V. 29, No. 5, 2007, pp. 976–85.

PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

14. Raghu, G. "Pharmacotherapy for idiopathic pulmonary fibrosis: current landscape and future potential," *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, V. 26, No. 145, 2017.
15. Collard, H. R., Ryerson, C. J., Corte, T. J., et al. "Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 194, No. 3, 2016, pp. 265–75.
16. Ryerson, C. J., Cottin, V., Brown, K. K., et al. "Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm," *The European Respiratory Journal*, V. 46, No. 2, 2015, pp. 512–20.
17. Ushiki, A., Yamazaki, Y., Hama, M., et al. "Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia," *Respiratory Investigation*, V. 52, No. 1, 2014, pp. 65–70.
18. Collard, H. R., Yow, E., Richeldi, L., et al. "Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials," *Respiratory Research*, V. 14, 2013, p. 73.
19. Lee, J. S., Collard, H. R., Anstrom, K. J., et al. "Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials," *The Lancet Respiratory Medicine*, V. 1, No. 5, 2013, pp. 369–76.
20. Ghatol, A., Ruhl, A. P., and Danoff, S. K. "Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature," *Lung*, V. 190, No. 4, 2012, pp. 373–80.
21. Kim, D. S., Park, J. H., Park, B. K., et al. "Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features," *The European Respiratory Journal*, V. 27, No. 1, 2006, pp. 143–50.
22. Song, J. W., Hong, S.-B., Lim, C.-M., et al. "Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome," *The European Respiratory Journal*, V. 37, No. 2, 2011, pp. 356–63.
23. Horita, N., Akahane, M., Okada, Y., et al. "Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis," *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, V. 50, No. 3, 2011, pp. 189–95.
24. Sakamoto, S., Homma, S., Miyamoto, A., et al. "Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis," *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, V. 49, No. 2, 2010, pp. 109–15.
25. Okamoto, T., Ichiyasu, H., Ichikado, K., et al. "[Clinical analysis of the acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis]," *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi = the Journal of the Japanese Respiratory Society*, V. 44, No. 5, 2006, pp. 359–67.
26. Ley, B., Swigris, J., Day, B.-M., et al. "Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 196, No. 6, 2017, pp. 756–61.
27. Frat, J.-P., Thille, A. W., Mercat, A., et al. "High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure," *The New England Journal of Medicine*, V. 372, No. 23, 2015, pp. 2185–96.
28. Fernández-Pérez, E. R., Yilmaz, M., Jenad, H., et al. "Ventilator settings and outcome of respiratory failure in chronic interstitial lung disease," *Chest*, V. 133, No. 5, 2008, pp. 1113–9.
29. Shishido, M., Ichiki, H., Yano, M., et al. "[A case of idiopathic pulmonary fibrosis with histology of usual interstitial pneumonia that responded to pulse therapy followed by combined immunosuppression with prednisolone and azathioprine]," *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, V. 30, No. 12, 1992, pp. 2139–45.
30. Noth, I., Anstrom, K. J., Calvert, S. B., et al. "A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 186, No. 1, 2012, pp. 88–95.
31. Tomassetti, S., Ruy, J. H., Gurioli, C., et al. "The effect of anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis in real life practice," *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG*, V. 30, No. 2, 2013, pp. 121–7.

## PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

- 32 Documento intersocietario dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e della Società Italiana Cure Palliative (SICP)<sup>o</sup>, "Cure Palliative e trattamento della dispnea refrattaria nell'insufficienza respiratoria cronica" Edizioni AIPO 2015
33. Danoff, S. K., and Schonhoff, E. H. "Role of support measures and palliative care," *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, V. 19, No. 5, 2013, pp. 480-4.
34. Lee, J. S., McLaughlin, S., and Collard, H. R. "Comprehensive care of the patient with idiopathic pulmonary fibrosis," *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, V. 17, No. 5, 2011, pp. 348-54.
35. Prendergast, T. J., and Puntillo, K. A. "Withdrawal of life support: intensive caring at the end of life," *JAMA*, V. 288, No. 21, 2002, pp. 2732-40.
36. Rinnenburger, D., Alma, M. G., Bigioni, D., et al. "End-of-life decision making in respiratory failure. The therapeutic choices in chronic respiratory failure in a 7-item questionnaire," *Annali dell'Istituto Superiore Di Sanita*, V. 48, No. 3, 2012, pp. 328-33.
37. Lederer, D. J., and Martinez, F. J. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis," *The New England Journal of Medicine*, V. 378, No. 19, 2018, pp. 1811-23.
38. "Quality Standards for End of life care of adults. National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) 12/2011," n.d.
39. Overgaard, D., Kaldan, G., Marsaa, K., et al. "The lived experience with idiopathic pulmonary fibrosis: a qualitative study," *European Respiratory Journal*, V. 47, No. 5, 2016, pp. 1472-80.
40. Bajwah, S., Higginson, I. J., Ross, J. R., et al. "The palliative care needs for fibrotic interstitial lung disease: a qualitative study of patients, informal caregivers and health professionals," *Palliative Medicine*, V. 27, No. 9, 2013, pp. 869-76.
41. Gallagher, R. "The use of opioids for dyspnea in advanced disease," *Canadian Medical Association Journal*, V. 183, No. 10, 2011, pp. 1170-1170.
42. Clemens, K. E., Quednau, I., and Klaschik, E. "Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids?," *Journal of Palliative Medicine*, V. 11, No. 2, 2008, pp. 204-16.
- 43 Currow DC, McDonald C, Oaten S, et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage* 2011;42:388-99.
- 44 Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. The Cochrane Collaboration. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness (protocol). John Wiley & Sons Ltd 2014.
45. Bajwah, S., Higginson, I. J., Ross, J. R., et al. "Specialist palliative care is more than drugs: a retrospective study of ILD patients," *Lung*, V. 190, No. 2, 2012, pp. 215-20.
46. Ryerson, C. J., Donesky, D., Pantilat, S. Z., et al. "Dyspnea in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review," *Journal of Pain and Symptom Management*, V. 43, No. 4, 2012, pp. 771-82.
47. Scelfo, C., Caminati, A., and Harari, S. "Recent advances in managing idiopathic pulmonary fibrosis," *F1000Research*, V. 6, 2017, p. 2052.
48. Lightowler, J. V., Wedzicha, J. A., Elliott, M. W., et al. "Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis," *BMJ (Clinical research ed.)*, V. 326, No. 7382, 2003, p. 185.
49. Nava, S., Ferrer, M., Esquinas, A., et al. "Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial," *The Lancet. Oncology*, V. 14, No. 3, 2013, pp. 219-27.

## PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

50. Scala, R., and Pisani, L. "Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success?," *European Respiratory Review*, V. 27, No. 149, 2018, p. 180029.
51. Gaudry, S., Vincent, F., Rabbat, A., et al. "Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia," *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, V. 147, No. 1, 2014, pp. 47-53.
52. Rush, B., Wiskar, K., Berger, L., et al. "The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: A nationwide retrospective cohort analysis," *Respiratory Medicine*, V. 111, 2016, pp. 72-6.
53. Shah, N., Mehta, Z., and Mehta, Y. "High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Palliative Care #330," *Journal of Palliative Medicine*, V. 20, No. 6, 2017, pp. 679-80.
54. Peters, S. G., Holets, S. R., and Gay, P. C. "High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress," *Respiratory Care*, V. 58, No. 4, 2013, pp. 597-600.
55. Position Paper dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) " OSSIGENOTERAPIA A LUNGO TERMINE - Stato dell'arte dal 2004 ad oggi" Edizioni AIPO 2018.

### Allegato 1 – Centri certificatori - Centri prescrittori satellite

La fotografia attuale dell'assistenza ai pazienti con Fibrosi Polmonare riconosce centri appartenenti alla rete malattie rare come PDR (in accordo con L. 279/2001 e DGR n° 1362 del 2005), identificati come centri certificatori e, quasi sempre (tranne il caso dei centri certificatore satellite: Vanvitelli e Federico II), prescrittori individuati dall'autorità regionale. Nel centro prescrittore satellite, la prescrizione avviene solo dopo la registrazione nel registro malattie rare da parte del centro certificatore.

CENTRO	Appartenenza alla rete individuata con DGR n° 1362 del 2005 (RETE MALATTIE RARE) e PRESCRIZIONE	C. Prescrittore satellite	C. Certificatore satellite
AORN OSPEDALI DEI COLLI	x		
AORN A. CARDARELLI	x		
AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA UNIV SALERNO	x		
AO S. PIO BN	x		
AO S. GIUSEPPE MOSCATI	x		
AO S. ANNA E S. SEBASTIANO		x	
ASL SA- PO. EBOLI		x	
ASL SA- PO SCAFATI		x	

**PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA**

ASL SA- PO BATTIPAGLIA		x	
ASL NA3-PO POLLENA		x	
AOU FEDERICO II			x
VANVITELLI			x

## **Allegato 2 – Protocollo terapeutico**

*(aggiornato al 11/2020)*

### **Trattamento con nintedanib e pirfenidone**

Per la prescrizione di nintedanib (Ofev) e pirfenidone (Esbriet) e la loro successiva erogazione, è necessaria dapprima la registrazione del paziente nel Registro di monitoraggio web AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento. La registrazione deve essere effettuata da parte dei medici dei Centri

### **Prescrittori individuati dalla Regione.**

Successivamente, sempre nel portale web, il prescrittore dovrà compilare le “Scheda Richiesta Dispensazione Farmaco” (<https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1>).

### **Terapie di supporto e integrative**

<b>Terapia</b>	<b>Note</b>
Morfina	Farmaco erogabile ai sensi della legge 648/96 per il trattamento della dispnea incontrollata che non risponde alla terapia della patologia di base nel paziente in fase avanzata di malattia. Il dosaggio iniziale è di 5-10 mg sottocute o intramuscolo una volta raggiunto un quadro stabile, si passa alle preparazioni a lunga durata d'azione per via orale.
Farmaci inseriti in Nota Aifa 48	Trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite(recidivante). Occorre ricordare che la combinazione omeprazolo-pirfenidone deve essere evitata a causa delle interferenze farmacocinetiche tra i due farmaci.

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini. (<http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>).

**ALLEGATO B**

**Percorso diagnostico terapeutico assistenziale  
PD TA-Regione Campania**

*Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica  
(RG0120)*

**INDICE**

1. Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica: dati epidemiologici, clinici, terapeutici.....	3
2. <b>Obiettivi del PDTA.....</b>	<b>5</b>
3. <b>Analisi di contesto e analisi dei bisogni.....</b>	<b>6</b>
4. <b>Percorso diagnostico-iter diagnostico e criteri di entrata del paziente per la presa in carico.....</b>	<b>8</b>
5. <b>Percorso terapeutico.....</b>	<b>12</b>
6. <b>Indicatori secondo la fase del PDTA e indicatori di processo.....</b>	<b>14</b>
7. <b>Esenzione.....</b>	<b>15</b>
8. <b>Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA.....</b>	<b>16</b>
9. <b>Gruppo di lavoro per la stesura del PDTA.....</b>	<b>17</b>
10. <b>Gruppo di validatori PDTA.....</b>	<b>18</b>
11. <b>Bibliografia.....</b>	<b>19</b>
12. <b>Allegato 1: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI.....</b>	<b>20</b>
13. <b>Allegato 2: PROTOCOLLO DI TERAPIA.....</b>	<b>21</b>

## 1. Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica: dati epidemiologici, clinici, terapeutici

### Introduzione

L'ipertensione Polmonare (Pulmonary Hypertension, PH) è una condizione emodinamica e fisiopatologica caratterizzata da un valore della pressione arteriosa polmonare media (PAPm) al cateterismo cardiaco superiore a 20 mmHg a riposo. La PH può essere riscontrata in diverse condizioni cliniche e la classificazione riconosce una forma arteriosa polmonare, una secondaria a malattie del cuore sinistro, una associata a malattie dell'apparato respiratorio e/o ipossiemia, la forma tromboembolica cronica e l'ipertensione polmonare con meccanismi patogenetici non chiari e/o multifattoriali.

L'Ipertensione Arteriosa Polmonare nella sua forma idiopatica (Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension, IPAH) è una patologia rara caratterizzata dalla presenza di PH pre-capillare (PAPm > 20 mmHg, pressione di incuneamento capillare  $\leq 15$  mmHg e resistenze vascolari polmonari > 3 Unità Wood) in assenza di altre cause di PH pre-capillare (cardiopatie congenite, malattie del tessuto connettivo, severe patologie polmonari, PH cronica post-tromboembolica o altre condizioni rare). La forma idiopatica (IPAH) si caratterizza per essere ad eziologia sconosciuta.

Il presente documento si prefigge l'obiettivo di costruire un percorso diagnostico terapeutico assistenziale per i pazienti con **ipertensione arteriosa polmonare idiopatica**.

### Epidemiologia

La prevalenza della PAH in Europa è di 15-60 casi/milione, dei quali il 40% risultano affetti da IPAH. In Italia, pertanto, si stima siano presenti 1.000-3.000 soggetti affetti da PAH, dei quali circa 400-1200 con IPAH. L'età media dei soggetti affetti da ipertensione arteriosa polmonare è di circa 40 anni, ma il range di età è molto ampio, poiché possono essere colpiti anche bambini al di sotto dell'anno di età o soggetti di oltre 70 anni.

### Criticità diagnostiche-prognosi

I pazienti affetti da IPAH sono pazienti fragili, spesso affetti da disabilità cronica, e richiedono cure molto onerose. Una delle attuali criticità è l'esecuzione rapida di una diagnosi di certezza. Tale diagnosi comprende una corretta classificazione del tipo di ipertensione polmonare: ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1); PH da patologia del "cuore sinistro" (gruppo 2); PH da patologia polmonare o ipossiemia (gruppo 3); PH cronica trombo embolica (gruppo 4); miscelanea o multifattoriale (gruppo 5) e una diagnosi differenziale con le altre forme di PAH del gruppo 1.

Infatti, a forme diverse di malattia corrispondono possibilità terapeutiche diverse.

La prognosi dell'IPAH è strettamente dipendente dal grado di avanzamento della malattia al momento della diagnosi. La malattia viene classificata in diversi livelli di rischio in base ad indicatori clinici (es. classe funzionale NYHA), funzionali (es. distanza percorsa al test dei sei minuti del cammino), laboratoristici (es. NT-proBNP), ecocardiografici (es. presenza di versamento pericardico) ed emodinamici (es. pressione atriale destra, indice cardiaco). Per ulteriori approfondimenti sulla classificazione in base al rischio si rimanda alle Linee Guida ESC/ERS 2015 sulla Diagnosi e Trattamento dell'ipertensione polmonare.

Una diagnosi precoce, quindi, permette di iniziare precocemente la terapia specifica e si associa ad una prognosi migliore. Ancora oggi la diagnosi è fatta, nella maggioranza dei casi, solo in fase tardiva per l'aspecificità dei sintomi ed il conseguente ritardo nell'inizio dell'iter diagnostico.

Una valutazione del profilo di rischio, comprensiva di esami clinici e strumentali, va effettuata non solo al momento della diagnosi, ma anche nel corso del follow-up.

## 2. Obiettivi del PDTA

Gli obiettivi del PDTA come da allegato A del DCA n. 32 del 25/03/2019 della Regione Campania, sono i seguenti:

1. Eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica; tale variabilità può determinare inappropriately nell'offerta assistenziale;
2. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
3. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. Migliorare gli esiti delle cure;
5. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Tali obiettivi possono essere raggiunti mediante la creazione di un network con centri meno esperti che consenta la diagnosi precoce in accordo con l'algoritmo diagnostico suggerito dalle Linee Guida ESC/ERS 2015. Elevati standard diagnostici e terapeutici, infatti, possono essere assicurati solo da un pool multidisciplinare di riconosciuta esperienza.

La gestione integrata dei pazienti, inoltre, coinvolgerà non solo gli specialisti del centro esperto, ma anche i medici di medicina generale (MMG), i pediatri di libera scelta (PLS), i familiari e gli eventuali "caregivers".

Un centro di riferimento inserito nel contesto di un network consente di migliorare l'aspettativa e la qualità di vita del paziente con IPAH e di evitare prescrizioni inappropriate ottenendo un risparmio della spesa sanitaria.

### 3. Analisi di contesto e analisi dei bisogni

L'Ipertensione arteriosa polmonare idiopatica è una condizione gravata da una prognosi infausta in assenza di una diagnosi precoce: senza trattamento specifico, la morte dei pazienti soggiunge in media dopo 2,8 anni dalla diagnosi, mentre, con trattamento adeguato, l'aspettativa di vita si prolunga significativamente. L'attuale sopravvivenza dei pazienti con IPAH in terapia ottimizzata presso un centro di riferimento supera il 93% l'anno.

Si ritiene indispensabile:

1. **Creare una rete tra i diversi distretti (inter-e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti.** Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, di certificazione da parte di personale e organismi competenti nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale/ pediatri di libera scelta, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i contatti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>). Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (disease manager). I nominativi dei disease manager sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre, sarà cura del disease manager informare il medico di medicina generale/ pediatra di libera scelta nonché lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura;
2. **Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi.** Ogni PDR conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici (e.g. esami laboratoristici, prove di funzionalità respiratoria, esami radiologici) e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (e.g. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico);
3. **Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up.** Nel Presidio della Rete, il disease manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare – se necessario – i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale.

## PDTA IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

- 1) Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio (sia riportate su cartaceo all'interno della struttura stessa che menzionate sul sito web);
- 2) Risorse tecnologiche: supporti e sistemi informatici per la prenotazione e la registrazione delle prenotazioni;
- 3) Risorse umane: personale medico dedicato per ogni Presidio della Rete.

#### 4. Percorso diagnostico-iter diagnostico e criteri di entrata del paziente per la presa in carico

##### Percorso diagnostico

Il CASE MANAGER è rappresentato dal MMG/PLS del paziente che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, "sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico". Il DISEASE MANAGER è rappresentato dal cardiologo o pneumologo specialista del Presidio della Rete che si occupa della specifica patologia.

##### Iter diagnostico

L'iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG/PLS o il medico specialista territoriale non appartenente al PDR che valuta anamnesticamente o clinicamente il paziente, oppure accesso al Pronto Soccorso per paziente con sintomi acuti quali dispnea, scompenso del cuore destro e sincope. Il MMG/ PLS, specialista territoriale o referente del Pronto Soccorso provvederà a prescrivere l'ecocardiogramma 2D color-Doppler. A seconda del risultato della valutazione clinica/anamnestica, gli stessi inviano il paziente al PDR per sospetto di patologia rara;
2. Previo contatto con il MMG/PLS, dello specialista territoriale o del referente di Pronto Soccorso che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con visita specialistica. Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista di MR prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99;
3. Il disease manager provvederà a prescrivere e valutare esami di laboratorio o strumentali e consulenze specialistiche (Figura 1). In particolare indirizza il paziente ad eseguire:
  - Esami ematochimici: Emocromo con formula, VES, PCR, azotemia, creatinina, glicemia, elettroliti, AST, ALT, GGT, bilirubina, FA, QPE, albumina, trigliceridi, colesterolo totale e LDL, ferritina, transferrina, NT pro-BNP, HCV, HIV;
  - Valutazione cardiologica: il cardiologo provvede a un primo inquadramento diagnostico del paziente attraverso anamnesi e esame obiettivo. Inoltre, verranno eseguiti elettrocardiogramma e ecocardiogramma 2D color-doppler.

Se gli elementi indirizzano verso l'ipotesi diagnostica di ipertensione polmonare, l'iter diagnostico prosegue attraverso la valutazione pneumologica;

- Valutazione pneumologica: questa valutazione è indispensabile per escludere eventuali patologie polmonari. A tal fine vengono eseguiti i seguenti esami diagnostici: spirometria con DLCO; rx torace; emogasanalisi; TAC torace ad alta risoluzione (HRTC), test cardiopolmonare, ecografia dell'addome. Se gli elementi escludono una pneumopatia severa, l'iter diagnostico procede per escludere una forma di ipertensione polmonare post-tromboembolica;
- Esclusione dell'ipertensione polmonare cronica post-tromboembolica (CTEPH): la diagnosi della CTEPH viene effettuata mediante l'esecuzione di due esami diagnostici: scintigrafia polmonare perfusionale (o ventiloperfusionale); angio-TC polmonare. Se gli elementi confermano la CTEPH il paziente verrà sottoposto a valutazione per il trattamento chirurgico (tromboendoarterectomia polmonare) o percutaneo (angioplastica polmonare) presso un centro esperto. Se escludono la CTEPH viene effettuato il cateterismo cardiaco destro;
- Cateterismo cardiaco destro: il cateterismo cardiaco destro è l'esame chiave per confermare o escludere la diagnosi di ipertensione polmonare, per differenziare la forma pre- e post-capillare, per stabilire l'entità della compromissione emodinamica, per valutare l'efficacia della terapia. Deve essere effettuato da personale dedicato allo studio dell'ipertensione polmonare ed in centri esperti è gravato da una bassissima morbilità (1.1%) e mortalità (0.05%). Al cateterismo cardiaco devono essere effettuate le seguenti misurazioni: pressione atriale destra, pressione ventricolare destra, pressione polmonare (sistolica, diastolica, media), pressione di incuneamento capillare (wedge), gittata cardiaca, resistenze vascolari polmonari, saturazione venosa centrale misurata in arteria polmonare, QP/QS (in presenza di shunt rilevati alle ossimetrie), test di vasoreattività (possibilmente con ossido nitrico inalatorio a 20 ppm per 5');
  - Consulenze reumatologica e internistica.
  - Esami genetici.

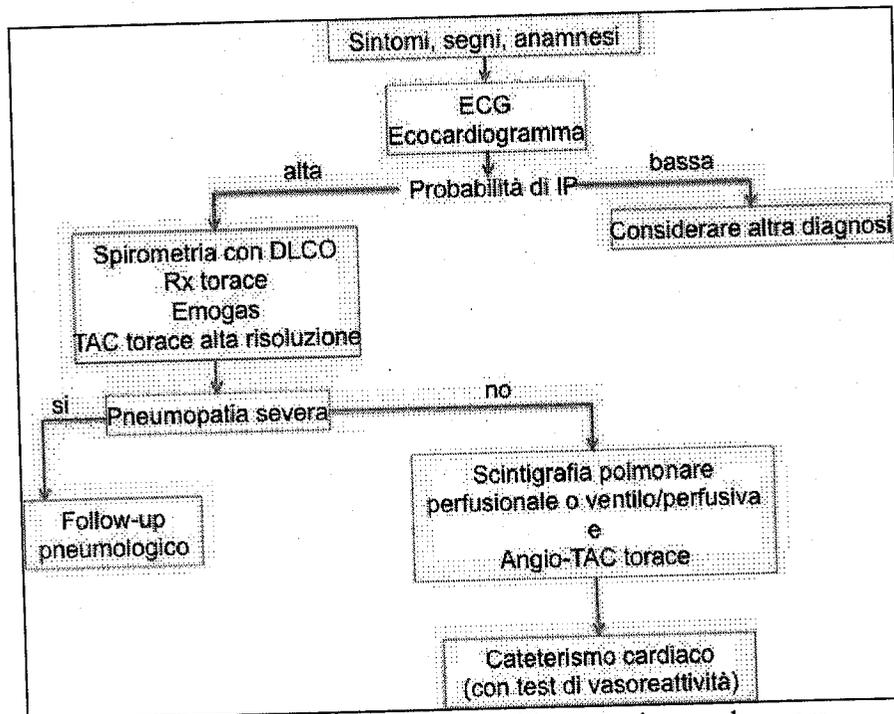


Figura 1. Algoritmo diagnostico dell'ipertensione polmonare

4. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:
  - a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (cod. RG0120);
  - b. definire protocollo di terapia (Allegato 2);
  - c. impostare il follow-up: a diversi tipi di ipertensione polmonare corrispondono diversi tipi di terapia e diversi percorsi di follow-up.
  
5. Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

## **CRITERI DI ENTRATA (sospetto clinico di Ipertensione arteriosa polmonare idiopatica)**

### **Descrizione della popolazione a cui rivolgersi**

L'IPAH si può presentare a qualsiasi età (dal neonato all'adolescente, dal giovane adulto all'anziano).

L'IPAH può essere presente in età pediatrica con alcune caratteristiche peculiari ed uniche (sia eziologiche sia legate all'evoluzione delle anomalie vascolari e parenchimali) che non si riscontrano negli adulti. Dispnea, fatica e scarso accrescimento sono i sintomi più comuni. La sincope è più comune nei bambini, mentre lo scompenso cardiaco destro è più tardivo. I piccoli pazienti, inoltre, possono morire di "morte improvvisa" prima che si manifesti lo scompenso destro. La diagnosi di IPAH deve essere confermata dal cateterismo destro con test di vasoreattività.

L'IPAH può essere sospettata in soggetti di età media di circa 40 anni di sesso prevalentemente femminile (il range di età è molto ampio, poiché possono essere colpiti anche bambini al di sotto dell'anno di età o soggetti di oltre 70 anni) che presentino come sintomo più frequente dispnea inspiegata, ma anche astenia, riferito calo ponderale, sincope, fino a poter presentare nelle fasi più avanzate segni di scompenso del cuore destro.

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di IPAH, viene indirizzato al PDR, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione esterna (ambulatoriale) o interna (regime di ricovero ordinario) dal team multidisciplinare della struttura.

Il team dei componenti che hanno una attività diretta nella gestione oltre ai cardiologi e pneumologi comprende le seguenti figure professionali:

- Radiologo
- Psicologo
- Genetista
- Reumatologo
- Internista
- Infermiere

Poiché siamo di fronte ad una condizione che non può andare incontro a remissione, ma solo ad un rallentamento della progressione, un paziente con diagnosi di IPAH non uscirà dal percorso di presa in carico.

## 5. Percorso terapeutico

### 5.1. Pazienti adulti

Nell'approccio farmacologico iniziale dei pazienti adulti naive, con diagnosi confermata di ipertensione polmonare arteriosa idiopatica, va considerato un *trattamento di supporto* con diuretici (in caso di edemi), ossigenoterapia (se la PaO<sub>2</sub> è <60 mmHg) e digossina (in caso di in fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare).

Contemporaneamente alla terapia di supporto, i pazienti con risultato positivo al test di vasoreattività, inizieranno l'assunzione di Calcio- antagonisti. Tali pazienti saranno rivalutati a 3-6 mesi per verificare la risposta alla terapia. I pazienti con risposta insoddisfacente ai Calcio-antagonisti e quelli che hanno un test di vasoreattività negativo intraprenderanno, in base alla classe di rischio prognostico, il trattamento con inibitori della fosfodiesterasi- 5, antagonisti recettoriali dell'endotelina, riociguat, selexipag o prostanoidi.

Per i pazienti con rischio medio- basso il clinico valuterà se è più appropriata la monoterapia o la terapia di combinazione orale (*terapia up- front*), mentre per i pazienti ad alto rischio, la terapia di combinazione includerà prostanoidi (via di somministrazione ev/sc/inalatoria).

Trascorsi i primi 3- 6 mesi di trattamento, a seguito di rivalutazione, i pazienti a basso rischio verranno inseriti nella fase di follow-up continuando la terapia in corso, mentre coloro che permangono a rischio medio- elevato verranno sottoposti a triplice terapia di combinazione o duplice terapia se posti inizialmente in monoterapia.

Dopo ulteriori 3- 6 mesi di trattamento con triplice/duplice terapia per i pazienti che sono classificati ancora a rischio medio- alto, il clinico valuterà se esporre il paziente alle dosi massime prescrivibili e/o se avviarlo ad atriosettostomia/trapianto polmonare in caso di elevato rischio.

Per ulteriori approfondimenti concernenti il protocollo terapeutico si rimanda all'Allegato 2 del presente documento.

### 5.1. Pazienti pediatriche

Per i pazienti pediatriche naive, con diagnosi confermata di ipertensione polmonare arteriosa idiopatica, va considerato inizialmente il *trattamento di supporto* con diuretici e ossigenoterapia in co-somministrazione alla terapia più appropriata, in base alla classe di rischio prognostico.

Per i pazienti a basso rischio, il medico prescriverà la monoterapia con sildenafil, per quelli a rischio intermedio la combinazione sildenafil- bosentan (*terapia up- front*) che potrà essere affiancata dall'epoprostenolo in pazienti ad elevato rischio.

Trascorsi i primi 3- 6 mesi di trattamento, a seguito di rivalutazione, i pazienti a basso rischio verranno arruolati nella fase di follow- up, mentre coloro con rischio medio- elevato verranno sottoposti a triplice terapia di combinazione o duplice terapia se posti inizialmente in monoterapia.

Dopo ulteriori 3- 6 mesi di trattamento con triplice/duplice terapia per i pazienti che sono classificati ancora a rischio medio- alto, il clinico valuterà se esporre il paziente alle dosi massime prescrivibili e/o se avviarlo ad atriosettostomia/trapianto polmonare in caso di elevato rischio.

Per ulteriori approfondimenti concernenti il protocollo terapeutico si rimanda all'Allegato 2 del presente documento.

#### MISURE DA ADOTTARE IN CASO DI IPAH SEVERA

**Atriosettostomia.** I pazienti in classe IV con scompenso destro refrattario e severi eventi sincopali possono beneficiare della settostomia atriale con pallone (tipo forame ovale) per decomprimere l'atrio destro, aumentare il precarico del ventricolo sinistro ed aumentare l'output cardiaco. Le forme idiopatiche dell'adulto hanno la principale indicazione. Tale metodica è di tipo palliativo o di ponte al trapianto. L'atriosettostomia dovrebbe essere evitata nei pazienti end-stage che si presentano con una RAP > 20 mmHg e con una saturazione O<sub>2</sub> < 85%.

#### **Trapianto di polmone**

La valutazione per inserimento in lista d'attesa di trapianto polmonare verrà effettuata se il paziente nonostante la massima terapia erogata (preferibilmente triplice terapia che includa due farmaci orali e un prostanoide endovenoso o sottocutaneo) rimane in classe prognostica di rischio elevato.

In Regione Campania, è stato istituito presso l'Azienda dei Colli presidio Monaldi, il centro di coordinamento in contatto con i principali Centri Trapianti nazionali, per il follow up dei pazienti trapiantandi e trapiantati di polmone (DGR 273/2017) - [www.trapianticampania.it](http://www.trapianticampania.it).

Per contatti [www.trapiantopolmone@ospedalideicolli.it](mailto:www.trapiantopolmone@ospedalideicolli.it)

**6. Indicatori secondo la fase del PDTA e indicatori di processo**

1. **Fase 1 – Prima visita presso MMG/PLS o specialista (cardiologo/pneumologo/reumatologo/internista) o pronto soccorso:** % di pazienti con sospetto di ipertensione polmonare per i quali si richiede esecuzione di ecocardiogramma 2D color Doppler.
2. **Fase 2 – Sospetto clinico:** % pazienti che vengono inviati al PDR, non solo in caso di conferma, ma anche in caso di sospetto della patologia.
3. **Fase 3 – Diagnosi:** % di pazienti con diagnosi di malattia secondo le linee guida con al denominatore numero totale pazienti sospettati all'ecocardiogramma 2D color Doppler.
4. **Fase 4 – Presa in carico:** % dei pazienti che eseguono visite di follow up in funzione della fase di malattia e verifica della compliance del paziente.

## 7. Esenzione

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante. Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici. Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

## 8. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA

- 1) Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi e strumentazioni dedicate (ambulatori, posti letto in reparto di degenza, disponibilità di accesso alle strutture diagnostiche: ecocardiografia, TAC torace, prove spirometriche, cateterismo cardiaco etc);
- 2) Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi; aggiornamento tecnologico delle metodiche diagnostiche e terapeutiche da effettuare presso il PDR;
- 3) Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale); invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia;
- 4) Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (cardiologo); formazione e aggiornamento del personale;
- 5) Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG, PLS specialista) (sottovalutazione delle proprie condizioni cliniche);
- 6) Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso le strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

**9. Gruppo di lavoro per la stesura del PDTA**

A.O.R.N. Ospedali dei Colli- PO Monaldi

- Dott. Michele D'Alto, Resp.UOS Management cardiocircolatorio dell'ipertensione polmonare, Università degli Studi di Napoli "L. Vanvitelli";
- Dott. Emanuele Romeo, UOSD Cardiopatie congenite dell'Adulto;
- Dott.ssa Paola Argiento, UOC Cardiologia pediatrica ed Utic;

A.O.R.N. Santobono

- Dott. Fulvio Esposito, Dott. Paolo Cavaliere, UOC Pneumologia e UTSIR

**Direzione Tutela Della Salute:** Avv. Antonio Postiglione; Dott.ssa Barbara Morgillo

**Tavolo Tecnico Malattie Rare:** Dott.ssa Maria Rosaria Romano; Dott. Ugo Trama; Dott. Gaetano Piccinocchi; Dott.ssa Maria De Giovanni; Dott. Carlo Vita; Prof. Massimo Triggiani; Dott. Salvatore Buono; Prof. Generoso Andria; Prof.ssa Francesca Simonelli; Dott. Gioacchino Scarano; Prof.ssa Laura Perrone; Prof. Andrea Ballabio; Prof. Raffaele Scarpa, Dott. Orfeo Mazzella

**Uod 04 Assistenza Ospedaliera:** Dott.ssa Maria Rosaria Romano

**Uod 06 Politica Del Farmaco e Dispositivi:** Dott. Ugo Trama; Dott.ssa Maria Galdo

**Centro Di Coordinamento Malattie Rare:** Prof. Giuseppe Limongelli; Dott.ssa Chiara De Stasio

**Farmacisti:** Dott.ssa Giulia De Marchi, Dott.ssa Antonella Piscitelli.

## 10. Gruppo di validatori PDTA

**Direttori Generali Aziende Ospedaliere:** Dott. Maurizio Di Mauro, Direttore Generale AORN dei Colli di Napoli; Dott. Vincenzo D'Amato, Commissario straordinario AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno; Avv. Anna Iervolino, Direttore Generale AOU Federico II di Napoli; Dott. Antonio Giordano, Direttore Generale AOU Luigi Vanvitelli di Napoli; Dott. Renato Pizzuti, Direttore Generale San Giuseppe Moscati di Avellino; Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante, Direttore Generale AO San Pio - Rummo di Benevento; Dott. Giuseppe Longo, Direttore Generale AO Cardarelli di Napoli.

**Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere:** Dott. Pasquale Di Girolamo Faraone, Direttore sanitario AORN dei Colli; Dott.ssa Anna Borrelli, Sub-commissario AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno; Dott.ssa Emilia Anna Vozzella, Direttore Sanitario AOU Federico II di Napoli; Dott.ssa Maria Vittoria Montemurro, Direttore Sanitario AOU Luigi Vanvitelli di Napoli; Dott. Rosario Lanzetta, Direttore Sanitario San Giuseppe Moscati di Avellino; Dott. Giovanni Di Santo, Direttore Sanitario AO San Pio - Rummo di Benevento; Dott. Franco Paradiso, Direttore Sanitario AO Cardarelli di Napoli.

**Referenti Malattie Rare Aziende Ospedaliere:** Prof. Giuseppe Limongelli, referente AORN dei Colli; Dott.ssa Antonella Maisto, referente AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno; Prof.ssa Annamaria Staiano, referente AOU Federico II di Napoli; Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli di Napoli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente San Giuseppe Moscati di Avellino; Dott. Gioacchino Scarano, referente AO San Pio - Rummo di Benevento; Dott. Aldo Filosa, referente AO Cardarelli di Napoli.

**Referenti Asl Malattie Rare:** Dott.ssa Paola Lauria, referente ASL Avellino; Dott. Vincenzo Pontieri, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Imma Borrelli, referente ASL Salerno; Dott.ssa Mariella Ferrucci, referente ASL Benevento.

### **Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare - Malattie dell'apparato respiratorio**

Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Gaetana Cerbone, Dott. Mario Del Donno, Dott. Felice Di Perna, Dott. Giuseppe Fiorentino, Dott.ssa Anna Agnese Stanziola, Dott. Fausto De Michele, Dott.

PDTA IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA

Bruno Del Prato, Prof.ssa Francesca Santamaria, Dott. Fulvio Esposito, Prof. Luigi Elio Adinolfi,  
Prof. Alessandro Vatrella.

**Associazioni: AMIP – Associazione Malati Ipertensione Polmonare; Federazione italiana IPF  
e malattie polmonari rare**

## 11 .Bibliografia

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2019;53(1) 1801913.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1023–1030.
3. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al, 2015 ESC/ERS 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;37(1):67-119.
5. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, McGoon MD, Pasta DJ, Selei M, Burger CD, Frantz RP. Predicting Survival in Patients with pulmonary arterial Hypertension: the REVAL RiskScore Calculator 2.0 and Comparison with ESC/ERS-Based risk Assessment Strategies. *Chest J* 2019; 156(2): 323-337.
6. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jaïs X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12): 2546-2552.

## Allegato 1: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI

PRESIDIO DELLA RETE (PDR)	UNITÀ COMPLESSE
AOU "Federico II", Napoli	DAI Immunologia Clinica, Patologia Clinica, Malattie Infettive e Dermatologia - Malattie Autoimmuni
	DAI Materno Infantile
AOU Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli	DAI Medicina Interna e Specialistica C.S. - UOC Medicina Interna
	DAI Materno-Infantile
AOU OO.RR. "San Giovanni di Dio Ruggi d'Aragona", Salerno	Scienze Mediche - Immunologia Clinica e Allergologia
	Scienze Mediche - Pneumologia
	S. C. Cardiologia
AO "San Pio - Rummo", Benevento	U.O.C. Pneumologia
AORN dei Colli, Napoli	U.O.C. Cardiologia SUN
	U.O.C. Clinica Pneumologica (SUN- Monaldi)
	U.O.C. Fisiopatologia e riabilitazione respiratoria
	U.O.C. Pneumotisiologia (Federico II -Monaldi)
	UOSD Malattie Respiratorie (Federico II-Monaldi)
	U.O.C. Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria
A.O. Cardarelli, Napoli	U.O.C. Pneumologia
A.O. San Giuseppe Moscati, Avellino	U.O.S.D. Pneumologia

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo ai medici certificatori e relativi recapiti.

<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania>

## Allegato 2: PROTOCOLLO DI TERAPIA

(aggiornato al 11/2020)

### 1A: Protocollo terapeutico per pazienti adulti con IPAH

#### Terapia di supporto

Terapia	Via di somministrazione	Note
Diuretici	Os	Per pazienti con edema di origine cardiaca.
Ossigenoterapia a lungo termine	Inalatoria	Indicata in caso di ipossiemia moderata ( PO <sub>2</sub> 55-60 mmHg). Il trattamento prevede una durata della terapia con ossigeno $\geq$ 15 ore/die.
Digossina	Os	Per pazienti con aritmie cardiache. Utilizzo limitato nel tempo.

#### Trattamento di pazienti con IPAH e con positività al test di vasoreattività all'ossido nitrico

Terapia	Posologia	Note
<b>Calcio-antagonisti</b>		
Nifedipina*	Fino a 120 mg/die per os.	Per forme bradicardiche.
Amlodipina*	Fino a 20 mg/die per os.	Per forme bradicardiche.
Diltiazem*	Fino a 360 mg/die per os.	Per forme tachicardiche.

\* off-label prescrivibile secondo legge 94/98

#### Trattamento di pazienti con IPAH e con negatività al test di vasoreattività all'ossido nitrico (o vasoreattivi positivi ma in condizioni cliniche insoddisfacenti dopo una fase iniziale di terapia con Calcio-antagonisti)

<b>Antagonisti recettoriali dell'endotelina(ERA)</b>		
Bosentan	<u>Trattamento iniziale:</u> 62,5 mg BID per os per quattro settimane. <u>Mantenimento:</u> 125 mg BID per os.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III. Durante tutto il periodo di trattamento è necessario un controllo mensile degli enzimi epatici.
Ambrisentan	<b>Ambrisentan in monoterapia:</b> <u>Trattamento iniziale:</u> 5 mg/ die per os. La dose può essere incrementata fino a 10 mg/ die per os in funzione della risposta clinica e della tollerabilità.  <b>Ambrisentan in combinazione con tadalafil:</b> 10mg/die per os.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III.
Macitentan	10 mg/die per os.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III.
<b>Inibitori delle 5-fosfodiesterasi (IPD-5)</b>		
Sildenafil	20 mg TID per os.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III. La co- somministrazione con

PDTA IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA

		riociguat o nitrati o donatori di ossido d'azoto è controindicata.
Tadalafil	40 mg/die per os.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III. La co- somministrazione con riociguat o nitrati o donatori di ossido d'azoto è controindicata.
<b>Agonista selettivo del recettore IP</b>		
Selexipag	200 mcg- 1.600 mcg BID per os.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III. La prescrizione è a carico SSN solo per la terapia di combinazione con ERA e/o iPD-5. Il medico prescrittore deve compilare il piano terapeutico cartaceo previsto dalla Determina AIFA n. 227/2018.
<b>Stimolatore della guanilato-ciclastasi solubile</b>		
Riociguat	<u>Trattamento iniziale:</u> 1 mg TID per due settimane per os. La dose deve essere aumentata di 0,5 mg TID ogni due settimane fino a un massimo di 2,5 mg TID per os, se la pressione arteriosa sistolica è $\geq 95$ mmHg e il paziente non presenta segni o sintomi di ipotensione.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III. La prescrizione è a carico SSN solo per la monoterapia o la terapia di combinazione con ERA. Il medico prescrittore deve compilare il Registro di Monitoraggio web based AIFA. La co- somministrazione con iPD-5, nitrati o donatori di ossido d'azoto è controindicata.
<b>Prostanoidi</b>		
Epoprostenolo	Somministrazione per via endovenosa in infusione continua. <u>Velocità di infusione iniziale:</u> 2- 4 ng/kg/min. La velocità deve essere aumentata con incrementi pari a 2ng/kg/min ogni 15 minuti o più, fino a quando non sia raggiunto il massimo beneficio emodinamico o gli effetti farmacologici dose-limitanti.	Classe funzionale WHO- NYHA III-IV.
Iloprost	2.5- 5mcg/die per 6- 9 volte/die per via inalatoria.	Classe funzionale WHO- NYHA III.
Treprostinil	<u>Velocità di infusione iniziale:</u> 1.25 ng/kg/min per infusione sottocutanea o endovenosa continua. La velocità di infusione iniziale deve essere aumentata con incrementi di 1.25 ng/kg/min alla settimana per le prime quattro settimane e quindi 2.5 ng/kg/min alla settimana fino ad un massimo di 80 ng/kg/die.	Classe funzionale WHO- NYHA III. A causa dei rischi correlati con l'utilizzo cronico del catetere venoso centrale incluse le infezioni gravi del circolo sanguigno, l'infusione sottocutanea è la modalità di somministrazione di elezione e l'infusione continua per via endovenosa deve essere riservata a pazienti stabili con infusione sottocutanea che diventano intolleranti alla via sottocutanea e in cui questi rischi sono considerati accettabili.

## 2A: Protocollo terapeutico per pazienti pediatrici con IPAH

### Terapia di supporto

Terapia	Via di somministrazione	Note
Diuretici	Os	Furosemide*, idroclorotiazide*, spironolattone*. Per pazienti con stato edematoso.
Ossigenoterapia a lungo termine	Inalatoria	Indicata in caso di ipossiemia moderata ( PO <sub>2</sub> 55-60 mmHg). Il trattamento prevede una durata della terapia con ossigeno ≥ 15 ore/die.

\* legge 648/96 Lista Farmaci Pediatrici cardiovascolari ad uso consolidato

Terapia	Posologia	Note
<b>Antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERA)</b>		
Bosentan*	Trattamento iniziale e di mantenimento: 2 mg/kg BID per os in pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 1 anno.	Durante tutto il periodo di trattamento è necessario un controllo degli enzimi epatici.
<b>Prostanoidi</b>		
Epoprostenolo**	Somministrazione per via endovenosa in infusione continua. <u>Velocità di infusione iniziale:</u> 2ng/kg/min. La velocità deve essere aumentata fino a quando non sia raggiunto il massimo beneficio emodinamico o gli effetti farmacologici dose-limitanti, fino a massimo 40ng/kg/min.	
<b>Inibitori delle 5-fosfodiesterasi (iPD-5)</b>		
Sildenafil*	Pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno: 0.5- 1 mg/ kg TID per os (massimo 30 mg/die); Peso < 20 kg: 10 TID per os; Peso ≥ 20 kg: 20 mg TID per os.	La co- somministrazione con nitrati o donatori di ossido d'azoto è controindicata.

\*legge 648/96 Lista Farmaci Pediatrici cardiovascolari ad uso consolidato

\*\* off- label prescrivibile secondo legge 94/98

### Prescrizione SSR

La *terapia di supporto* per gli adulti con farmaci di fascia A è a carico SSR su ricetta MMG.

### Distribuzione territoriale

Per i farmaci di fascia A-PHT, il PDR procede alla compilazione di un Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente. Analogamente per la gestione dei farmaci off-label e di quelli inseriti nella legge 648/96, dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, la distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di

appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

### **Terapia Ospedaliera**

La somministrazione/distribuzione del farmaco avviene presso il Centro di riferimento ospedaliero. La gestione dei farmaci off-label, previa acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, avviene secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini.  
(<http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>).

**Percorso diagnostico terapeutico assistenziale**

**PDTA – Regione Campania**

***Retinite Pigmentosa (RFG110)***

## INDICE

1.	Retinite Pigmentosa: dati epidemiologici, clinici e terapeutici.....	3
2.	Obiettivi del PDTA.....	4
3.	Analisi del contesto e analisi dei bisogni.....	6
4.	Percorso diagnostico: iter diagnostico, criteri di entrata e di uscita del paziente per la presa in carico.....	7
5.	Percorso terapeutico del paziente.....	9
6.	Indicatori secondo la fase del PDTA e indicatori di processo.....	10
7.	Esenzione.....	10
8.	Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA....	11
9.	Gruppo di lavoro per stesura PDTA Retinite Pigmentosa.....	12
10.	Gruppo di validatori PDTA.....	13
11.	Bibliografia.....	14
	Allegato 1: PRESIDI DELLA RETE - CENTRI CERTIFICATORI.....	16
	Allegato 2: PROTOCOLLO DI TERAPIA.....	18

## 1. Retinite Pigmentosa: dati epidemiologici, clinici e terapeutici

### Introduzione

Con il termine Retinite Pigmentosa (RP) si indica un gruppo di malattie ereditarie della retina degenerative, progressive, geneticamente determinate che portano, per un danno fotorecettoriale, ad un progressivo deficit visivo, ad una compromissione della visione notturna e del campo visivo periferico. La caratteristica oftalmoscopica principale è, nella maggioranza dei casi, la presenza di una pigmentazione intraretinica con tipico aspetto ad "osteoblasti", riduzione del calibro dei vasi sanguigni retinici e pallore del disco ottico. In molti casi la grave perdita dell'acutezza visiva può condurre ad uno stato di ipovisione e progredire, nei casi più severi, alla cecità.

### Epidemiologia

La prevalenza stimata è di circa 1 caso ogni 3.000-5.000 abitanti nella popolazione mondiale. In base ai dati di prevalenza a livello globale, si può stimare un numero di 20.000 casi nella popolazione italiana e circa 1.800 casi in Regione Campania.

Allo stato attuale la Società Italiana di Oftalmologia Genetica sta lavorando alla preparazione di linee guida e protocolli di riferimento.

### Diagnosi - Diagnosi differenziale

La diagnosi di RP richiede la presenza di un quadro clinico e/o esame diagnostici ed elettrofunzionali compatibili con il danno fotorecettoriale.

Nella diagnosi differenziale rientrano:

Amaurosi congenita di Leber, Atrofia girata della coroide e della retina (deficit di ornitina aminotrasferasi), Atassia da deficit di vitamina E, Sindrome di Bardet-Biedl, malattia di Bassen-Kornzweig (abetalipoproteinemia), Coroideremia, Deficit congenito della glicosilazione tipo 1a, Disrofia dei coni e distrofia progressiva dei coni, Ceroidolipofuscinosi neuronale, malattie mitocondriali, malattia di Refsum, Sindrome di Alström, Sindrome di Dekaban-Arima, Sindrome di Joubert e di Meckel-Gruber, Sindrome di Senior-Løken, Sindrome di Usher, Retinopatie da trauma, Retinopatie infettive ed autoimmuni e Retinopatie da tossicità farmacologica.

## 2. Obiettivi del PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- confermare la diagnosi clinica;
- valutare i fattori di rischio, i fattori di severità;
- valutare l'iniziale condizione clinica della patologia, il suo stato ed eventuali complicanze, in base agli esiti dei principali esami diagnostici;
- specificare la presenza di un coinvolgimento multisistemico per le sospette forme sindromiche, le potenziali comorbidità in base alla storia della patologia;
- valutare la possibilità di una indagine molecolare per un inquadramento genetico ai fini di una accurata diagnosi e prognosi;
- indicare le terapie farmacologiche e le modalità di accesso alle stesse.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania:

1. Eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriately nell'offerta assistenziale;
2. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
3. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. Migliorare gli esiti delle cure;
5. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Per la stesura del PDTA sono state utilizzate le seguenti evidenze scientifiche di riferimento selezionando quelle più recenti disponibili, in quanto dopo aver esaminato le principali banche dati e i siti delle società di riferimento, non sono state individuate Linee guida di riferimento. Attualmente la Società Italiana di Oftalmologia Genetica, con la partecipazione del Centro Studi Retinopatie Ereditarie dell'Università della Campania "L. Vanvitelli" di Napoli, sta lavorando alla elaborazione di protocolli di riferimento per la Retinite Pigmentosa e ad una revisione sistematica per la valutazione delle pubblicazioni di riferimento più esaustive ed aggiornate in tema di diagnosi e terapia pubblicate sulle riviste scientifiche internazionali di maggiore impatto.

- a. Per l'inquadramento diagnostico: *criteri diagnostici; esami da richiedere in fase diagnostica e di follow-up; modalità di esecuzione dei test elettrofunzionali management terapeutico; follow-up*

- Ryan S ed., 2001; RetNet, (<http://www.sph.uth.tmc.edu/RetNet/>).
- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006 Nov 18; 368(9549): 1795-809.
- Hamel C., Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Oct 11; 1:40.
- Goodwin, Peter. "Hereditary retinal disease." *Current opinion in ophthalmology* 19.3 (2008): 255-262.
- Ferreyra HA, Heckenlively JR. Retinitis Pigmentosa. In: Traboulsi EI, editor. *Genetic Diseases of the Eye*. Oxford-New York: Oxford University Press; 2012. p. 381–92.
- Testa F, Rossi S, Colucci R, Gallo B, Di Iorio V, della Corte M, Azzolini C, Melillo P, Simonelli F. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 2014 Jul;98(7):946-950.
- Verbakel, Sanne K., et al. "Non-syndromic retinitis pigmentosa." *Progress in Retinal and Eye Research* 66 (2018): 157-186.

b. Per l'inquadramento terapeutico

- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-Di Franco C, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(6): 761-72.
- Rotstein NP et al. Protective effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress-induced apoptosis of retina photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, May; 44 (5) 2252-9.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-Di Franco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol* 2004 Sep; 122 (9): 1306-14.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1297-305.
- Chucair et al. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, nov; 48 (11): 5168-77.

- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol.* 2010 Apr;128(4):403-11.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al.  $\omega$ -3 Intake in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Feb;131(2):267-8.
- Hoffman, Dennis R., et al. "Docosahexaenoic acid slows visual field progression in X-linked retinitis pigmentosa: ancillary outcomes of the DHAX trial." *Investigative ophthalmology & visual science* 56.11 (2015): 6646-6653.
- Bernstein, Paul S., et al. "Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease." *Progress in retinal and eye research* 50 (2016): 34-66.

### 3. Analisi del contesto e analisi dei bisogni

In base ai dati attualmente a disposizione, si stima una prevalenza in Regione Campania di circa 1800 pazienti affetti da Retinite pigmentosa (prevalenza stimata: 30/100.000; abitanti Regione Campania: 5.839.000). Dato il numero rilevante di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

- 1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti.** Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i contatti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>). Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (*disease manager*). I nominativi dei *disease manager* sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre sarà cura del *disease manager* informare il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta nonché dello specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.
- 2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi.** Ogni Presidio della Rete conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (e.g. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico...).
- 3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up.** Nel Presidio della Rete, il *disease manager* si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare – se necessario – i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con i medici di medicina generale/pediatra di libera scelta e con gli specialisti del territorio.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

- 1) Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio (sia riportate su cartaceo all'interno della struttura stessa che menzionate sul sito web);
- 2) Risorse tecnologiche: supporti e sistemi informatici per la prenotazione e la registrazione delle prenotazioni;
- 3) Risorse umane: personale medico dedicato per ogni Presidio della Rete.



**4. Percorso diagnostico: iter diagnostico, criteri di entrata e di uscita del paziente per la presa in carico**

**Percorso diagnostico**

Il **CASE MANAGER** è rappresentato dal Medico di Medicina Generale (MMG) del paziente o dal Pediatra di libera scelta (PLS) nel caso di prima infanzia, che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della regione Campania, "sarà informato degli esiti e condividerà con il **DISEASE MANAGER** i passaggi necessari del processo diagnostico". Il **DISEASE MANAGER** è rappresentato dall'oftalmologo specialista del Presidio della Rete che si occupa della specifica patologia.

L'iter diagnostico prevede:

1. prima visita presso il MMG/PLS o il medico specialista non appartenente al PDR che, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rilevano la presenza di segni e sintomi come:

- movimenti oculari anomali (nistagmo, sguardo erratico, assenza di fissazione);
- segni oculo/digitali (pressione/sfregamento del bulbo oculare);
- difficoltà di adattamento alle variazioni di luminosità ambientale (fotofobia, cecità notturna);
- alterazioni del campo visivo;
- alterazioni della percezione dei colori;
- alterazioni retiniche sospette (pigmentazione retinica, aspetto distrofico del fondo, anomalie maculari), evidenziate nell'ambito di una visita specialistica oculistica;
- eventuale presenza di forme eredo-degenerative già diagnosticate nell'ambito familiare.

A seconda del risultato della valutazione clinica, inviano il paziente al PDR per sospetto di patologia rara.

2. Previo contatto del MMG/PLS o dello specialista che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con visita specialistica. Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista di MR prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99.

3. Il disease manager provvederà a:

- a. prescrivere e valutare esami di laboratorio o strumentali;
- b. indirizzare il paziente ad eseguire esami diagnostici;
- c. eseguire esami di primo livello;

Visita oculistica completa con:

- anamnesi familiare, generale e oculare con ricostruzione albero genealogico familiare (eseguita da oftalmologo);
  - esame del fondo oculare con documentazione retinografica (eseguito da oftalmologo);
  - esame del senso cromatico (eseguito da ortottista);
  - esame elettroretinografico standard (eseguito da oftalmologo, ortottista) esame dirimente per la diagnosi della malattia;
  - esame del campo visivo manuale di Goldmann (eseguito da ortottista);
  - esame OCT (eseguito da oftalmologo);
  - retinografia, microperimetria, autofluorescenza retinica;
- d. indirizzare il paziente ad eseguire prelievo per indagine genetica.
4. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:
- a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (cod. RFG110);
  - b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multi sistemico;
  - c. definire protocollo di terapia (allegato 2);
  - d. impostare il follow-up.
5. Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.
6. Il follow-up potrà essere eseguito presso specialisti appartenenti al PDR

**CRITERI di ENTRATA: sospetto clinico di RP**

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di Retinite pigmentosa, viene indirizzato al Presidio della Rete, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione interna (Day hospital o regime di ricovero ordinario) esterna (ambulatoriale per i follow-up), dal team multidisciplinare della struttura.

Il team comprende i seguenti specialisti:

- oculista;
- ortottista;
- genetista molecolare;
- audiologo;
- nefrologo;
- neurologo;
- cardiologo;
- genetista medico.

**CRITERI di USCITA: stabilizzazione del quadro clinico**

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso il Presidio della Rete in caso di stabilizzazione del quadro clinico.

La Retinite Pigmentosa è una patologia degenerativa il cui andamento, in termini di velocità di progressione, non è prevedibile. Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal disease manager. Il follow-up potrà essere svolto presso specialisti appartenenti al Presidio della Rete e, in caso di peggioramento del quadro clinico o di comparsa di complicanze, entrerà nuovamente nel percorso di presa in carico presso il centro. Per il follow-up della patologia, gli appuntamenti verranno dati direttamente in sede tramite prenotazione con agenda interna.

**5. Percorso terapeutico del paziente**

Si rimanda all'Allegato 2 del presente documento per la visione del protocollo terapeutico.

## 6. Indicatori secondo la fase del PDPA e indicatori di processo

1. Fase 1 – SOSPETTO CLINICO: esecuzione di visita specialistica secondo le tempistiche del decreto 34 08/08/2017 Regione Campania (*U (Urgente): entro 72 ore; B (Breve): entro 10 gg; D (Differibile): entro 30 gg.*).
2. Fase 2 – PROCESSO/ITER DIAGNOSTICO:  
Rispetto delle tempistiche dell'esecuzione degli esami secondo il regime di assistenza (ambulatoriale, DH, ricovero ordinario).
3. Fase 3 – DIAGNOSI.
4. Fase 4 – PRESA IN CARICO:  
percentuale dei pazienti con sospetta Retinite pigmentosa che vengono inviati presso il centro di riferimento (non solo in caso di conferma, ma anche **in caso di sospetto** della patologia),  
riduzione dei tempi diagnostici dall'esordio della sintomatologia,  
per la terapia : percentuale dei pazienti diagnosticati che assumono la terapia,  
per il follow-up: percentuale di riduzione dell'acutezza visiva centrale, dell'area del campo visivo Goldmann, dell'ampiezza del tracciato fotopico dell'elettroretinogramma.
5. Fase 5 - USCITA DEL PZ DALLA PRESA IN CARICO PRESSO IL PDR.

## 7. Esenzione

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante. Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici. Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara (codice RGF110) dallo specialista referente del PDR.

**8. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA**

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi;
3. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale);
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (oftalmologo); formazione e aggiornamento del personale;
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG/PLS, specialista);
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

**9. Gruppo di lavoro per stesura PDTA Retinite Pigmentosa**

**Centro Studi Retinopatie Ereditarie dell'Università della Campania "L. Vanvitelli" di Napoli :**

Prof.ssa Francesca Simonelli, Direttore della Clinica Oculistica dell'Università della Campania "L. Vanvitelli"

Prof. Francesco Testa, Responsabile del Centro Studi Retinopatie Ereditarie della Clinica Oculistica dell'Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli"

Dott.ssa Valentina Di Iorio, MD, PhD, Assegnista di Ricerca presso la Clinica Oculistica dell'Università della Campania "L. Vanvitelli"

**Direzione Tutela Della Salute:** Avv. Antonio Postiglione; Dott.ssa Barbara Morgillo

**Tavolo Tecnico Malattie Rare:** Dott.ssa Maria Rosaria Romano, Dott. Ugo Trama, Dott. Gaetano Piccinocchi; Dott.ssa Maria De Giovanni; Dott. Carlo Vita; Prof. Massimo Triggiani; Dott. Salvatore Buono; Prof. Generoso Andria; Prof.ssa Francesca Simonelli; Dott. Gioacchino Scarano; Prof.ssa Laura Perrone; Prof. Andrea Ballabio; Prof. Raffaele Scarpa; Dott. Orfeo Mazzella

**Uod 04 Assistenza Ospedaliera:** Dott.ssa Maria Rosaria Romano

**Uod 06 Politica Del Farmaco e Dispositivi:** Dott. Ugo Trama; Dott.ssa Maria Galdo

**Centro Di Coordinamento Malattie Rare:** Prof. Giuseppe Limongelli; Dott.ssa Chiara De Stasio

**Farmacisti:** Dott. Giulia De Marchi; Dott.ssa Antonella Piscitelli.

**10. Gruppo di validatori PDTA**

**Direttori Generali Aziende Ospedaliere:** Dott. Antonio Giordano, Direttore Generale AOU Luigi Vanvitelli; Dott. Renato Pizzuti, Direttore Generale San Giuseppe Moscati-Avellino; Dott. Rodolfo Conenna, Direttore Generale AORN Santobono Pausilipon di Napoli; Dott. Gaetano Gubitosa, Direttore Generale AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta.

**Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere:** Dott.ssa Maria Vittoria Montemurro, Direttore Sanitario AOU Luigi Vanvitelli; Dott. Rosario Lanzetta, Direttore Sanitario San Giuseppe Moscati-Avellino; Dott.ssa Angela Annecchiarico, Direttore Sanitario AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta; Dott. Vincenzo Giordano, Direttore Sanitario AORN Santobono Pausilipon di Napoli.

**Referenti Malattie Rare Aziende Ospedaliere:** Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente San Giuseppe Moscati-Avellino; Dott.ssa Anna Gargiulo, referente AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta; Prof. Carmine Pecoraro, referente AORN Santobono Pausilipon di Napoli

**Referenti Asl Malattie Rare:** Dott.ssa Paola Lauria, referente ASL Avellino; Dott. Vincenzo Pontieri, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Imma Borrelli, referente ASL Salerno; Dott.ssa Mariella Ferrucci, referente ASL Benevento

**Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare – Malattie oculari**

Prof.Ssa Francesca Simonelli; Dott.ssa Gaetana Cerbone; Dott.ssa Maria Sanita' Zeppa; Dott. Attilio Varricchio; Dott. Alfredo Venosa; Prof. Fausto Tranfa; Dott. Claudio Piroli; Prof. Francesco Testa; Prof. Adriano Magli; Dott. Salvatore Troisi

**Associazioni: Retina Italia Onlus**

## 11. Bibliografia

- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(6): 761-72.
- Ryan S ed., 2001; RetNet, <http://www.sph.uth.tmc.edu/RetNet/>.
- Rotstein NP et al. Protective effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress-induced apoptosis of retina photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, May; 44 (5) 2252-9.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-Di Franco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol* 2004 Sep; 122 (9): 1306-14.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1297-305.
- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006 Nov 18; 368(9549): 1795-809.
- Hamel C., Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Oct 11; 1:40.
- Chucair et al. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, nov; 48 (11): 5168-77.
- Goodwin, Peter. "Hereditary retinal disease." *Current opinion in ophthalmology* 19.3 (2008): 255-262.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol.* 2010 Apr;128(4):403-11.
- Ferreyra HA, Heckenlively JR. Retinitis Pigmentosa. In: Traboulsi EI, editor. *Genetic Diseases of the Eye.* Oxford-New York: Oxford University Press; 2012. p. 381–92.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al.  $\omega$ -3 Intake in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Feb;131(2):267-8.
- Testa F, Rossi S, Colucci R, Gallo B, Di Iorio V, della Corte M, Azzolini C, Melillo P, Simonelli F. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 2014 Jul;98(7):946-50.

- Hoffman, Dennis R., et al. "Docosahexaenoic acid slows visual field progression in X-linked retinitis pigmentosa: ancillary outcomes of the DHAX trial." *Investigative ophthalmology & visual science* 56.11 (2015): 6646-6653.
- Bernstein, Paul S., et al. "Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease." *Progress in retinal and eye research* 50 (2016): 34-66.
- Verbakel, Sanne K., et al. "Non-syndromic retinitis pigmentosa." *Progress in Retinal and Eye Research* 66 (2018): 157-186.



## **Allegato 1: PRESIDI DELLA RETE - CENTRI CERTIFICATORI**

<b>PRESIDIO DELLA RETE (PDR)</b>	<b>UNITÀ COMPLESSE</b>
AOU Università degli studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli	Centro Studi Retinopatie Ereditarie - Clinica Oculistica
A.O. Sant’Anna e San Sebastiano, Caserta	U.O. Oculistica
A.O. San Giuseppe Moscati, Avellino	U.O. Oculistica
A.O.R.N. Santobono Pausilipon	U.O.S.D. Oculistica

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo i medici certificatori e relativi recapiti.

<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>



## Allegato 2: PROTOCOLLO DI TERAPIA

(aggiornato al 06/2020)

Studi clinici hanno evidenziato che la Vitamina A palmitato ad alti dosaggi (15.000 U.I./die), somministrata in modo continuativo, sembra stabilizzare, in alcuni pazienti affetti da Retinite pigmentosa, la progressione del deficit campimetrico e il quadro dell'Elettroretinogramma. Considerata la possibile epatotossicità è necessario che la terapia venga effettuata sotto stretto controllo degli indici di funzionalità epatica e, in caso di valori alterati, deve essere prontamente sospesa. L'acido docosaesaenoico, DHA, è un acido grasso della classe omega 3 che al dosaggio di 1200 mg/die sembra rafforzare, in alcuni pazienti, l'attività stabilizzatrice della vitamina A palmitato. L'unico trattamento di supporto validato da un trial clinico randomizzato controllato si basa sull'assunzione cronica di Vitamina A palmitato con supplementazione dietetica di integratori ad azione antiossidante, immuno-modulatrice e/o coadiuvante del microcircolo capillare retinico.

Terapia	Posologia	Note
Vitamina A Palmitato ad alte dosi	15.000 U.I./die per os.	Integratore – distribuzione territoriale
Acido docosaesaenoico (DHA)	1200mg/ die per os.	Integratori contenenti almeno 500 mg di DHA/cp- distribuzione territoriale
Luteina	20 mg/die x os.	Integratore – distribuzione territoriale

Nelle complicanze come l'edema maculare cistoide, si sono dimostrate efficaci:

Terapia Prima Linea	Posologia	Note
Acetazolamide	250 mg/die per os.	Prescrizione SSR
Dorzolamide	1 goccia nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti BID o TID.	Prescrizione SSR

Terapia Seconda Linea	Via di somministrazione	Note
Farmaci anti: VEGF	intravitreale	Terapia ospedaliera-Off Label
Cortisonici	intravitreale	Terapia ospedaliera-Off Label

### TRATTAMENTO DI SUPPORTO AGGIUNTIVO

- Alcuni centri hanno sperimentato l'ossigeno-terapia iperbarica (O.T.I.) ipotizzando che un supplemento di ossigeno potesse rallentare il decorso naturale della Retinite Pigmentosa.
- I filtri anti-fototossici a nanometri controllati sono utili in quanto diminuiscono l'effetto tossico a livello retinico sia delle radiazioni ultraviolette ( $\lambda$  280-400 nanometri) che della luce blu ad alta energia ( $\lambda$  400-500 nanometri) migliorando nei pazienti affetti la sensibilità al contrasto e la fotofobia.

## ***PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA***

### **Prescrizione SSR**

La terapia farmacologica per il trattamento in prima linea delle complicanze dell'edema maculare cistoide è a carico SSR su ricetta MMG/PLS.

### **Distribuzione territoriale**

La terapia di associazione tra integratori a base di Vitamina A, Omega 3 e Luteina è un trattamento extra Lea per i soli casi in cui la terapia suppletiva è ritenuta indispensabile; pertanto il Centro Certificatore Regionale procederà alla compilazione di un Piano Terapeutico e l'erogazione avverrà presso le strutture farmaceutiche della ASL di appartenenza del paziente.

### **Terapia Ospedaliera**

La distribuzione/somministrazione del farmaco avviene presso il Centro di riferimento ospedaliero. Ad oggi, il trattamento Farmaci anti-VEGF e Cortisonici somministrati per via intravitreale non è a carico SSR, pertanto per i singoli casi di pazienti affetti da retinite pigmentosa con complicanza per l'edema maculare cistoide in seconda linea, quando non c'è una valida alternativa terapeutica previo redazione di Piano Terapeutico e consenso informato, avverrà secondo le modalità che ogni Azienda ha previsto per la gestione dei farmaci off-label, favorendo laddove possibile, le richieste di accesso al fondo AIFA 5% per malattie rare.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini.

*<http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>*

