

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

*Il Registro regionale  
per le malattie rare  
dell'Emilia-Romagna*

*Analisi dei dati di attività 2007-2012  
e confronto con altri flussi informativi*

- QUARTA EDIZIONE -

*Redazione a cura di Matteo Volta, Elisa Calzolari ed Elisa Rozzi del Servizio presidi ospedalieri della Regione Emilia-Romagna.*

*Hanno collaborato il Servizio Politica del farmaco e il Servizio Assistenza distrettuale della Regione Emilia-Romagna.*

*Febbraio 2013*

In occasione della quarta edizione del convegno “Formazione, informazione ed ascolto in Emilia-Romagna”, organizzato nell’ambito della Giornata mondiale delle malattie rare, viene presentato il nuovo report di analisi dei dati desunti dal Sistema Informativo malattie rare, confrontati con i dati provenienti da altre fonti (flusso esenzioni, Registro malformazioni congenite, flusso Assistenza Farmaceutica Ospedaliera AFO).

Il Sistema Informativo per le malattie rare è attivo nella Regione Emilia-Romagna dal giugno 2007, è stato sviluppato in collaborazione con la Regione Veneto ed è attualmente condiviso con le Province autonome di Trento e Bolzano, la Regione Liguria, la Regione Puglia e la Regione Campania. L’implementazione del Sistema Informativo ha dato origine al Registro regionale delle malattie rare, fondamentale strumento di analisi epidemiologica il cui flusso di dati, oltre ad alimentare l’analogo Registro nazionale presso l’Istituto Superiore di Sanità, permette di effettuare una corretta programmazione sanitaria e di valutare le più efficaci azioni future relativamente ad un tema di così alta complessità.

Il Sistema Informativo dell’Emilia-Romagna ha messo in rete gli attori principali coinvolti nell’assistenza al paziente, ovvero i centri clinici autorizzati alla diagnosi e i servizi preposti al rilascio del certificato di esenzione dal pagamento del ticket per le prestazioni ritenute correlabili alla specifica patologia.

Dal 2011 il sistema è stato integrato con un nuovo modulo che ha coinvolto i Servizi Farmaceutici delle Aziende sanitarie, permettendo la completa informatizzazione delle prescrizioni farmaceutiche per i pazienti.

La Regione Emilia-Romagna, nell’ambito della rete per le Malattie Rare, ha istituito inoltre diverse reti secondo il modello Hub & Spoke dedicate a singole patologie o a gruppi di patologie, in accordo con quanto stabilito nel Piano Sanitario Regionale 1999-2001 e dalle delibere di Giunta n. 556/2000 e n.1267/2002.

Il Piano Sanitario Regionale prevede la concentrazione dell’assistenza di maggiore complessità in centri di eccellenza (Hub) e centri periferici sotto-ordinati (Spoke). Il livello di attività sia dei centri Hub che dei centri Spoke è periodicamente monitorato tramite gruppi di lavoro appositamente istituiti.

I parametri che definiscono tale soglia sono soggetti a revisione periodica al fine di implementare le competenze dei centri Spoke e di monitorare le attività dei centri Hub.

Complessivamente le reti Hub & Spoke già istituite hanno in carico oltre il 40% dei pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna.

Le reti attivate hanno promosso la definizione di protocolli diagnostico-assistenziali condivisi tra i professionisti al fine di uniformare i comportamenti su tutto il territorio regionale.

Dal 2011 è stato avviato il progetto regionale di allargamento dello screening neonatale per le malattie metaboliche ereditarie. Tale progetto non si limita a strutturare esclusivamente il percorso diagnostico, ma prevede l’organizzazione della rete assistenziale dei pazienti e delle loro famiglie.

I dati presentati nel report si riferiscono al periodo giugno 2007-dicembre 2012.

I casi di malattia rara registrati dai centri autorizzati dell’Emilia-Romagna e dai Dipartimenti delle Cure Primarie (questi ultimi per i certificati di diagnosi rilasciati da altre Regioni) sono 13109.

L’analisi ha evidenziato che:

- il 29,29% delle certificazioni di malattia rara viene effettuata in età pediatrica (da 0 a 14 anni);
- quattro gruppi di patologie rare (sangue, sistema nervoso, malattie delle ghiandole endocrine e malformazioni congenite) rappresentano il 46,81% del totale delle diagnosi;
- il 19% dei pazienti certificati dai Centri della Regione Emilia-Romagna è residente in altre Regioni, a dimostrazione di una forte attrattività dei centri dell’Emilia-Romagna, all’interno della quale la mobilità attiva prevale nettamente su quella passiva; le Regioni di provenienza sono principalmente quelle limitrofe e la Puglia.

Nel report è stato aggiunto un focus su una patologia rara, la cistite interstiziale, valutandone diversi aspetti: come la mobilità passiva, la copertura del registro rispetto ai pazienti diagnosticati e il ritardo diagnostico.

Il report rappresenta uno strumento fondamentale per una riflessione condivisa tra i professionisti coinvolti nei percorsi di diagnosi e cura delle malattie rare riguardo ai dati raccolti e costituisce un punto di partenza per l'attività futura, la cui programmazione è già in atto e il cui fine continua ad essere la diagnosi precoce e la migliore assistenza possibile per la persona con malattia rara.

Le malattie rare, in quanto particolarmente difficili da riconoscere e trattare, sono un complesso banco di prova per verificare la qualità e le eccellenze del Servizio sanitario regionale; per questo motivo la Regione Emilia-Romagna sostiene con grande impegno lo sviluppo e il potenziamento di tale settore.

## INDICE

1. Introduzione
2. Metodologia di rilevazione dati - Sistema informativo
3. Estensione dei Livelli Essenziali di Assistenza per pazienti con malattia rara
4. Risultati (al 31 dicembre 2012)
  - 4.1 Registrazione dei casi
  - 4.2 Casistica
    - 4.2.1 Azienda certificatrice
    - 4.2.2 Età alla certificazione
    - 4.2.3 Sesso ed età alla certificazione
    - 4.2.4 Patologie maggiormente certificate
    - 4.2.5 Decessi
    - 4.2.6 Gruppi di patologie
    - 4.2.7 Residenza
  - 4.3 Casistica differenziata per gruppi di patologie
    - 4.3.1 Età
    - 4.3.2 Sesso
5. Reti Hub & Spoke
6. Lo screening neonatale per le malattie metaboliche ereditarie
7. Collegamento con altri flussi informativi
  - 7.1 Registro regionale per le malformazioni congenite (IMER)
  - 7.2 Flusso informativo delle esenzioni
8. Farmaceutica - Flusso AFO
9. Focus: Cistite interstiziale
10. Riferimenti normativi



## 1. INTRODUZIONE

Le malattie rare sono, per definizione, patologie che hanno bassa prevalenza nella popolazione. In Europa, sono considerate rare le malattie che colpiscono non più di 5 persone su 10.000 abitanti. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che esistono tra 6.000 e 7.000 malattie rare, le quali colpiscono, nella sola Unione Europea, tra 27 e 36 milioni di persone.

A livello nazionale, al fine di assicurare specifiche forme di tutela alle persone con malattie rare, con D.M. n. 279 del 2001 sono state individuate le malattie e i gruppi di malattie rare, identificate da uno specifico codice, per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria.

Secondo il D.M. 279 del 2001, la rete si articola in presidi accreditati per la diagnosi e la cura delle malattie rare appositamente individuati dalle Regioni.

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

Il primo obiettivo della DGR è stato l'individuazione della **Rete regionale per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle Malattie Rare**.

Dal 18 giugno 2007 è stato implementato **il Sistema Informativo per le malattie rare** (descritto al paragrafo 2), che attualmente collega i centri Autorizzati deputati alla certificazione di diagnosi, i Dipartimenti di Cure Primarie che rilasciano la certificazione di esenzione e i Servizi Farmaceutici aziendali che provvedono all'erogazione dei farmaci prescritti nei piani terapeutici personalizzati (anch'essi informatizzati).

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

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

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

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

La rete Hub & Spoke è costituita dai centri con la maggiore esperienza, la cui collaborazione porta alla definizione di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi al fine di raggiungere l'uniformità nella presa in carico di pazienti con malattia rara.

Dopo l'esperienza dei primi anni è in corso una revisione della rete regionale dei centri di riferimento a garanzia della migliore qualità dell'assistenza e appropriatezza prescrittiva.

La Determinazione n.8620 del 28 giugno 2004, come indicato nella Delibera n. 160/04, provvede alla costituzione del **Gruppo tecnico per le malattie rare** (GTMR). Il gruppo è costituito da un neurologo, un genetista, un pediatra, un farmacologo, un medico di organizzazione ospedaliera e rappresentanti dei Servizi Presidi Ospedalieri e Politica del Farmaco della Direzione Generale Sanità e Politiche sociali della Regione Emilia-Romagna.

Il compito principale affidato al gruppo riguarda l'autorizzazione all'erogazione in regime di esenzione di farmaci non inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza (farmaci di fascia C, farmaci di fascia A *off label*, parafarmaci, presidi medici) prescritti dai centri autorizzati.



## 2. METODOLOGIA DI RILEVAZIONE DATI - Sistema Informativo

Il 18 giugno 2007 è stato implementato in Regione il Sistema Informativo per le Malattie Rare (SIMR). Tale Sistema Informativo, sviluppato in collaborazione con la Regione Veneto, ha messo in rete tutti i centri autorizzati per le malattie rare e i Dipartimenti di Cure Primarie (che rilasciano l'attestato di esenzione).

I medici dei centri autorizzati, al momento della prima formulazione della diagnosi, immettono direttamente nel SIMR i dati anagrafici e clinici del paziente; la formulazione della diagnosi genera l'attestato di esenzione che può essere visualizzato in tempo reale dagli operatori del Dipartimento di Cure Primarie. L'attestato di esenzione potrà essere consegnato o spedito a domicilio all'assistito, come da sua richiesta.

Dall'aprile 2011 sono stati collegati in rete i Servizi Farmaceutici aziendali ed è stato informatizzato il piano terapeutico.

I vantaggi legati all'implementazione di questo sistema sono molteplici: in primo luogo semplifica il percorso del paziente in quanto lo stesso può ricevere a casa sia l'attestato di esenzione che le prescrizioni farmacologiche; inoltre il Servizio sanitario regionale ha a disposizione dati epidemiologici sulle malattie rare – finora assenti – per la pianificazione e la valutazione di interventi sanitari. I dati del Registro della Regione Emilia-Romagna andranno poi ad alimentare il Registro Nazionale Malattie Rare.

A più di cinque anni dall'attivazione del Sistema sono stati registrati più di 13000 pazienti (con l'esclusione delle certificazioni inserite per malattia celiaca, ritenuta una condizione non rara e quindi da non considerare nell'analisi descritta nel presente report).

Nel presente report vengono riportati i dati registrati dalla data di avvio del Sistema Informativo (18 giugno 2007) alla data del 31 dicembre 2012: tali dati si riferiscono sia ai nuovi pazienti diagnosticati dall'avvio del Sistema che ai pazienti pregressi (pur essendo quest'ultimo dato parziale in quanto è stata data indicazione ai centri di inserire con priorità i casi incidenti per poi procedere all'inserimento dei casi prevalenti).

Gli stessi dati inoltre si riferiscono sia ai pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna e diagnosticati in altre Regioni, sia a quelli residenti e diagnosticati in questa Regione, sia a quelli residenti in altre Regioni e diagnosticati dai centri della Regione Emilia-Romagna.

Le elaborazioni presentate seguono due diversi filtri di raccolta dati:

- per "Centro curante": le elaborazioni effettuate con questo filtro permettono di rilevare l'attività certificatrice e prescrittrice dei centri della Regione Emilia-Romagna, comprendente i pazienti non residenti in Regione Emilia-Romagna (non vengono pertanto rilevati i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna presi in carico da strutture di fuori Regione)
- per "Azienda USL di competenza": le elaborazioni effettuate con questo filtro permettono di censire tutti i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna, compresi quelli in carico ad altre Regioni, ma non i pazienti residenti in altre Regioni presi in carico dai centri della Regione Emilia-Romagna.

Per ogni elaborazione, viene indicato quale filtro è stato utilizzato.

Dal giugno 2012, con la collaborazione del Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna, è stato possibile rilevare i decessi. La verifica dello stato in vita avrà cadenza semestrale. In questo report vengono presentati i dati relativi ai decessi aggiornati a giugno 2012, in quanto i dati del secondo semestre 2012 devono ancora essere rilevati e consolidati.

### 3. ESTENSIONE DEI LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA PER PAZIENTI CON MALATTIA RARA

La Regione Emilia-Romagna ha previsto un percorso per la concedibilità in esenzione dalla partecipazione al costo di farmaci e parafarmaci per gli assistiti con malattia rara, attraverso il parere del Gruppo tecnico per le malattie rare, descritto nel paragrafo 1.

Il Gruppo tecnico per le malattie rare valuta se il farmaco è concedibile in esenzione basandosi su dati di letteratura scientifica.

La Regione Emilia-Romagna collabora da alcuni anni con la Regione Veneto, la Regione Friuli Venezia Giulia, la Provincia Autonoma di Trento e la Provincia Autonoma di Bolzano al fine di individuare protocolli farmacologici per i pazienti con malattia rara.

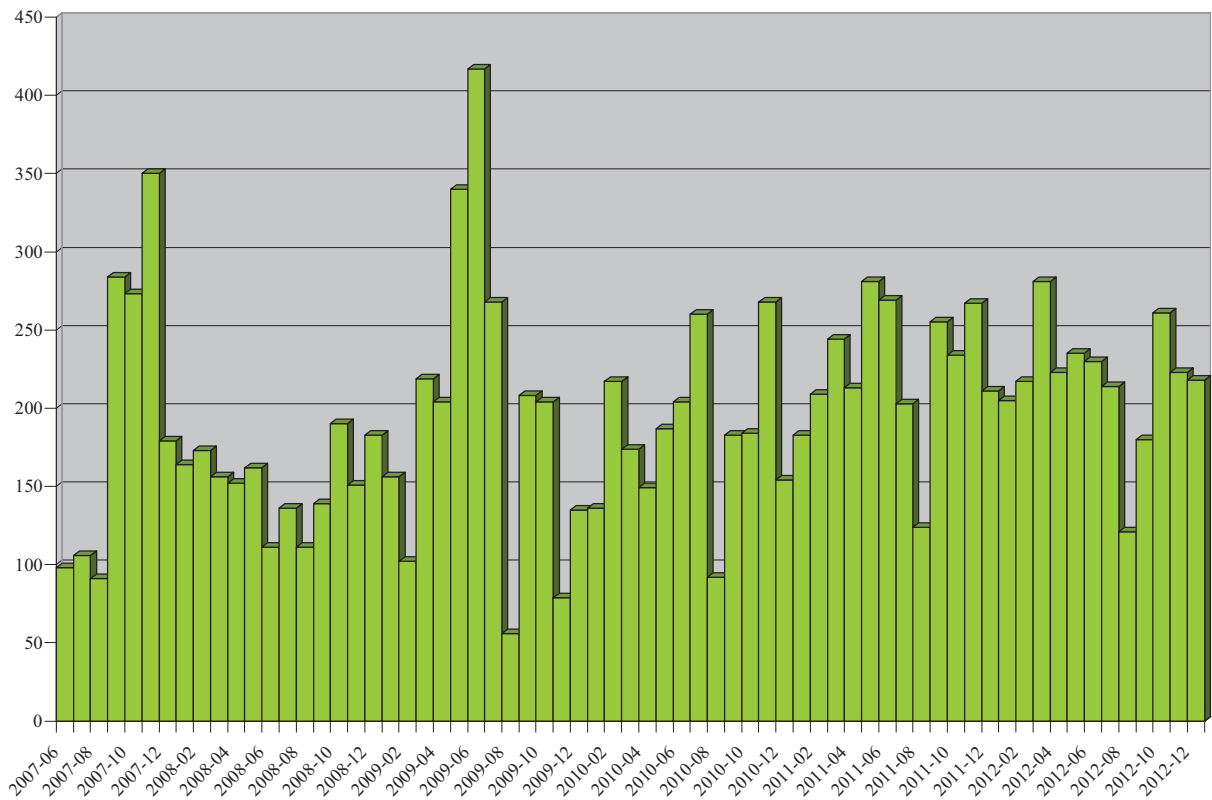
A tale proposito sono stati individuati diversi tavoli tecnici (distinti per branca specialistica) ai quali partecipano gli specialisti delle Regioni sopracitate con il compito di definire un elenco di principi attivi e di trattamenti per la cura di patologie rare da erogare in esenzione dalla partecipazione al costo, successivamente formalizzato con delibere di Giunta regionale o provinciale quali estensione dei Livelli Essenziali di Assistenza.

Oltre al lavoro effettuato sulle malattie rare neurologiche – il cui protocollo farmacologico è stato approvato con delibera di Giunta regionale n. 1832/2010 – si sono recentemente conclusi i lavori relativi ai protocolli farmacologici per la cistite interstiziale, per le patologie rare oculari, per le patologie rare dermatologiche e per le malattie metaboliche ereditarie. La condivisione dei protocolli ha portato all'approvazione degli stessi con la delibera di Giunta regionale n. 54/2013.

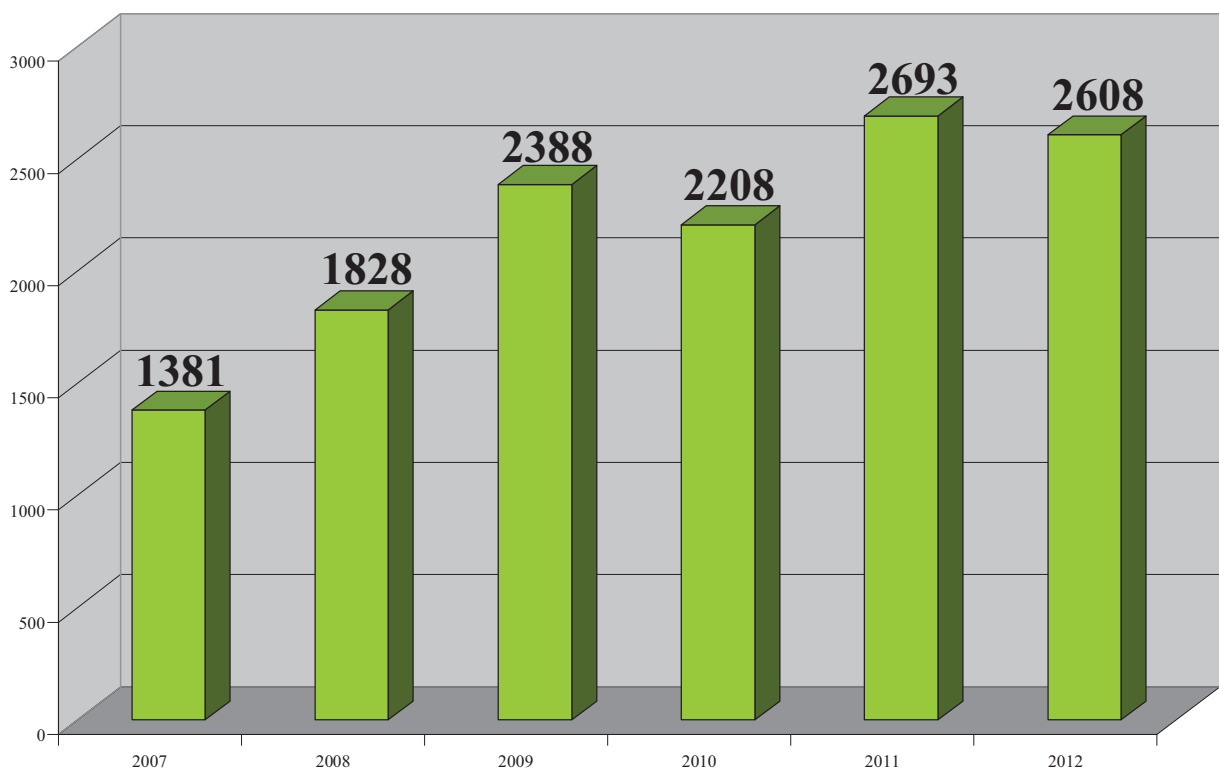
## 4. RISULTATI

### 4.1 Registrazione dei casi

*Figura 1. Andamento mensile della registrazione dei casi (giugno 2007-dicembre 2012)*



*Figura 2. Andamento della registrazione dei casi per anno (2007-2012)*



## 4.2 Casistica

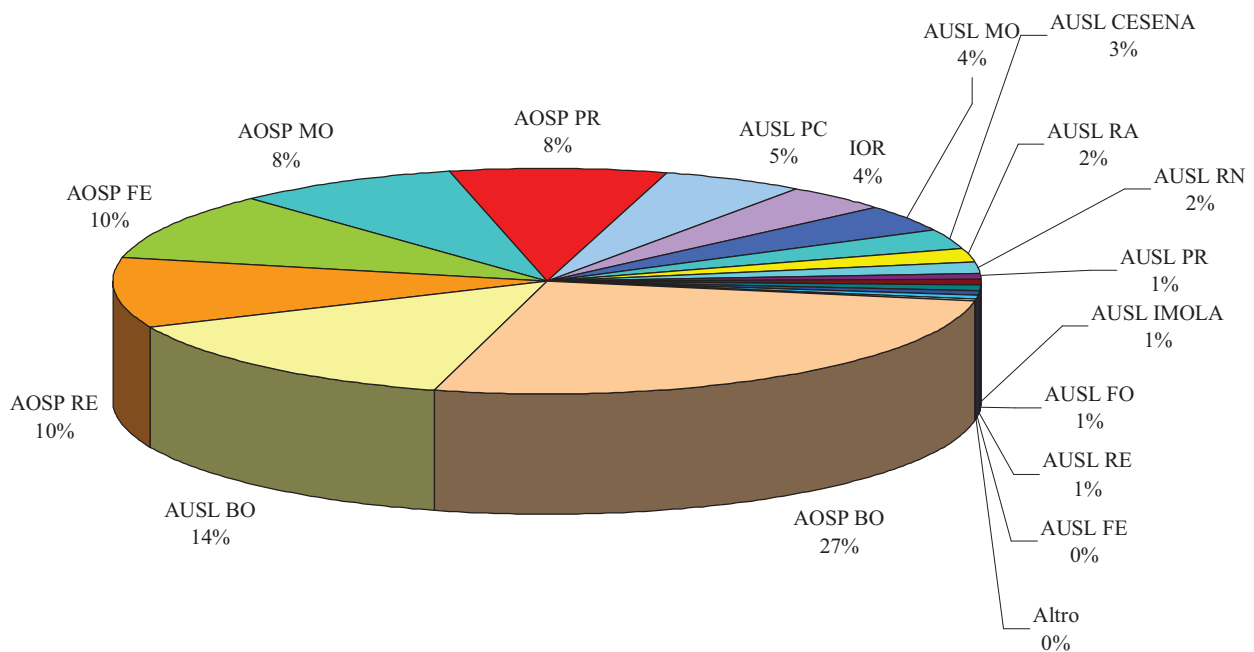
### 4.2.1 Azienda certificatrice

**Tabella 1. Distribuzione dei casi per Azienda certificatrice**

Azienda certificatrice	No. casi
AOSP BO	3474
AUSL BO	1857
AOSP RE	1290
AOSP FE	1268
AOSP MO	1098
AOSP PR	1080
AUSL PC	657
IOR	519
AUSL MO	516
AUSL CESENA	356
AUSL RA	256
AUSL RN	232
AUSL PR	117
AUSL IMOLA	110
AUSL FO	104
AUSL RE	83
AUSL FE	38
Altro	54
TOTALE	13109

I casi registrati nel periodo in esame sono stati 13109.

I dati, filtrati per “Centro curante”, si riferiscono all’attività certificatrice dei Centri della Regione Emilia-Romagna.



**Figura 3. Distribuzione dei casi per Azienda certificatrice**

## 4.2.2 Età alla certificazione

**Tabella 2. Distribuzione dei casi per età alla certificazione**

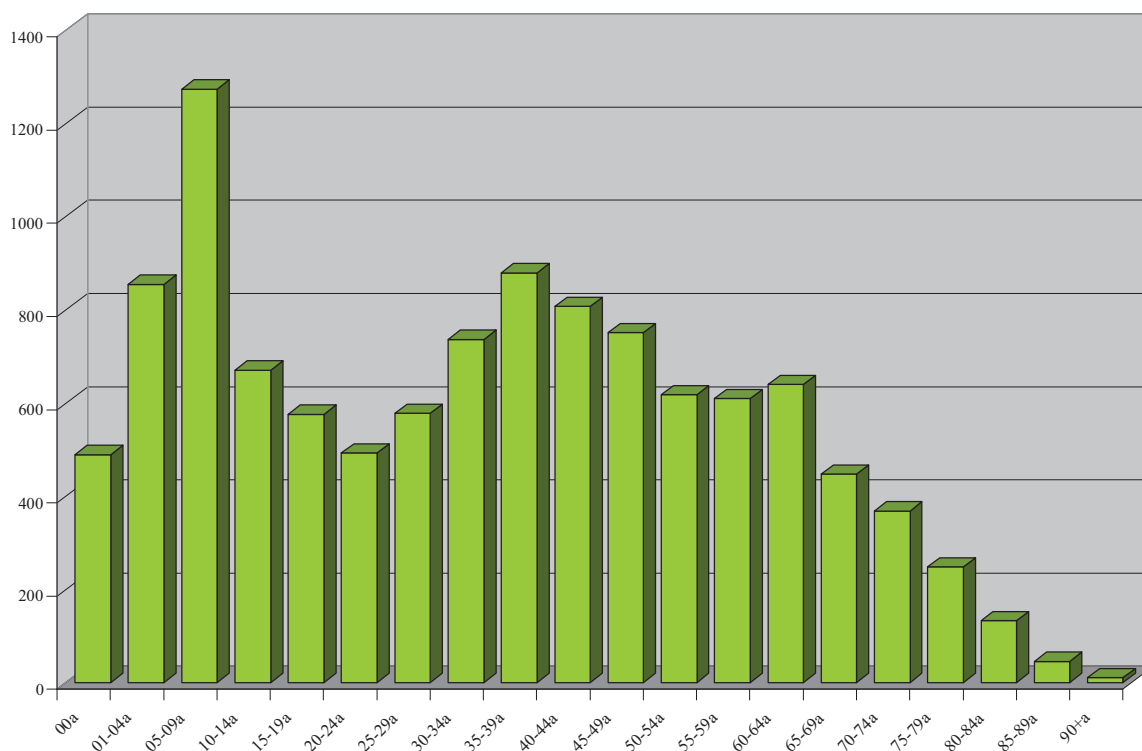
<i>Età al certificato</i>	<i>No. Casi</i>
00a	489
01-04a	854
05-09a	1273
10-14a	670
15-19a	575
20-24a	492
25-29a	577
30-34a	736
35-39a	879
40-44a	807
45-49a	750
50-54a	617
55-59a	609
60-64a	639
65-69a	447
70-74a	368
75-79a	248
80-84a	132
85-89a	45
90+a	10
Totale	11217

L'analisi di questo dato conferma quanto riportato nelle elaborazioni degli anni passati e cioè che il 29,29% delle diagnosi di malattia rara viene effettuata in età pediatrica (da 0 a 14 anni).

La rilevazione di questo dato ha suggerito la creazione di una rete specifica sulle malattie rare pediatriche, istituita con delibera di Giunta regionale n. 1897/2011.

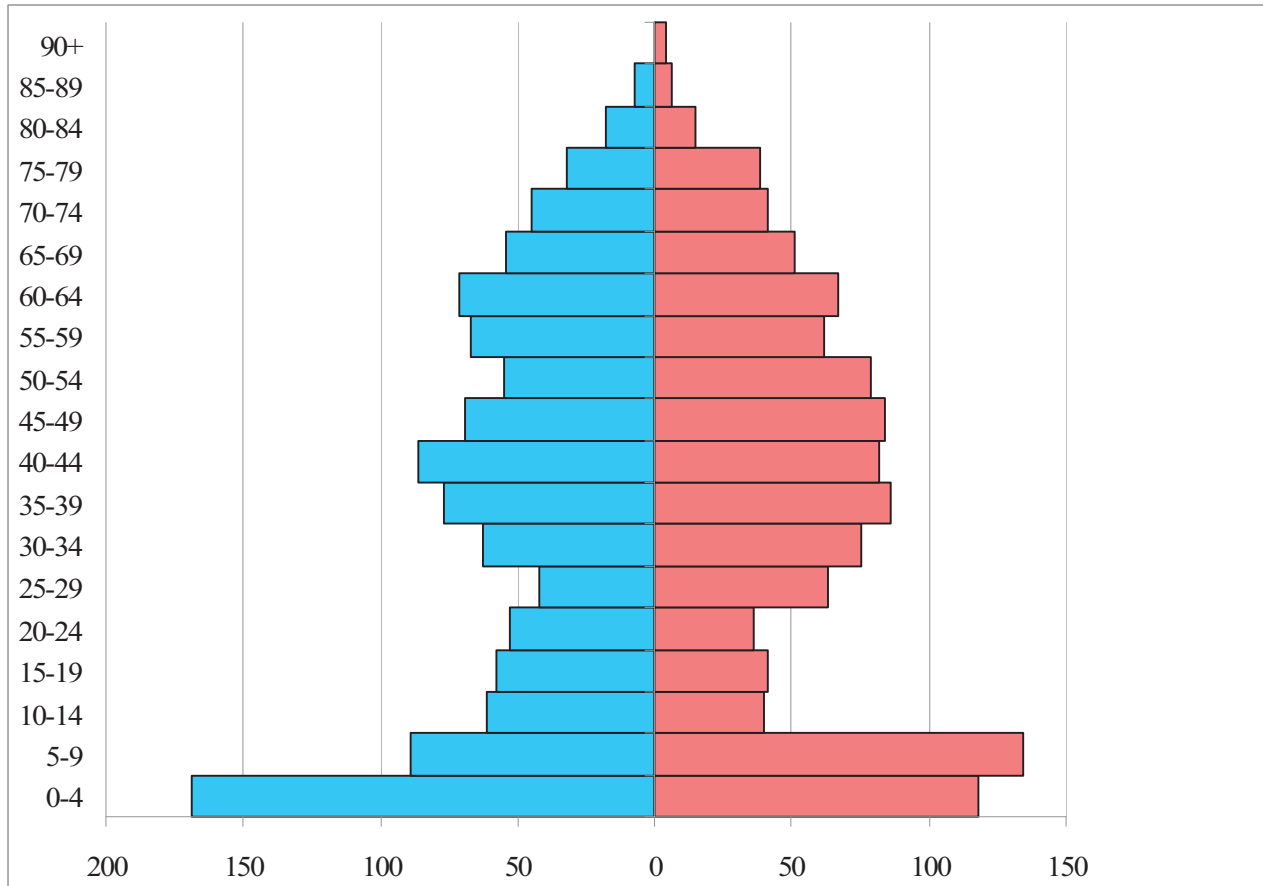
Questi dati sono stati filtrati per "Azienda USL di competenza".

**Figura 4. Distribuzione dei casi per età alla certificazione**



#### 4.2.3 Sesso ed età alla certificazione

*Figura 5. Piramide delle età al certificato, per sesso*



Il dato è relativo ai soli casi incidenti nel 2012, filtrati per “Azienda USL di competenza”. L’analisi di questo dato conferma il picco di certificazione in età pediatrica sia per i maschi che per le femmine. Tale analisi mostra inoltre che, mentre per i maschi le certificazioni seguono un andamento più o meno costante in tutte le fasce dell’età adulta, per le femmine vi è un calo importante delle certificazioni nella fascia tra i 10 e i 30 anni, seguito da un nuovo picco tra i 40 e i 50 anni.

#### 4.2.4 Patologie maggiormente certificate

La Tabella 3 riporta le 30 patologie più certificate, filtrando i dati per Azienda USL di competenza, quindi riferiti ai residenti nella Regione Emilia-Romagna.

CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	594
CHERATOCONO	584
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	519
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	392
NEUROFIBROMATOSI	379
TALASSEMIE	346
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	313
EMOCROMATOSI EREDITARIA	280
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	177
SINDROME DI KLINEFELTER	171
ACALASIA	162
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	157
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	155
FAVISMO	154
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	152
PEMFIGO	148
IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	146
SINDROME DI TURNER	145
EMOFILIA A	140
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	139
PEMFIGOIDE BOLLOSO	137
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	136
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	133
MALATTIA DI BEHCET	127
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	126
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	126
NARCOLESSIA	114
RETINITE PIGMENTOSA	110
MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH	103
ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	100

**Tabella 3. Patologie più frequentemente certificate (Azienda USL di competenza)**

La Tabella 4 riporta le 30 patologie più certificate, filtrando i dati per Centro curante, quindi riferiti ai certificati emessi dai centri della Regione Emilia-Romagna, e comprendenti i certificati dei pazienti residenti in altre Regioni.

CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	667
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	608
CHERATOCONO	557
TALASSEMIE	444
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	412
ESOSTOSI MULTIPLA	388
NEUROFIBROMATOSI	385
NARCOLESSIA	367
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	341
EMOCROMATOSI EREDITARIA	282
SINDROME DI TURNER	236
IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	228
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	190
MALATTIA DI BEHCET	171
SINDROME DI KLINEFELTER	170
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	168
PEMFIGO	161
FAVISMO	160
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	157
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	155
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATOIA DEMIELINIZZANTE	155
ATROFIA OTTICA DI LEBER	154
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	144
PEMFIGOIDE BOLLOSO	144
EMOFILIA A	143
SINDROME DI MARFAN	139
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	137
ACALASIA	134
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	133
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	132

**Tabella 4. Patologie più frequentemente certificate (Centro certificante)**



La Tabella 5 riporta le 30 patologie più certificate tra i residenti in altre Regioni. I Centri che seguono queste patologie sono quindi quelli che esercitano una forte attrattività. Tali centri corrispondono in molti casi ai centri Hub identificati nelle reti Hub & Spoke attivate.

ESOSTOSI MULTIPLA	308
NARCOLESSIA	257
ATROFIA OTTICA DI LEBER	112
TALASSEMIE	109
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	96
SINDROME DI TURNER	91
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	88
IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	82
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	57
SINDROME DI MARFAN	55
MALATTIA DI BEHCET	51
CHERATOCONO	38
OSTEOGENESI IMPERFETTA	37
FIBROSI RETROPERITONEALE	32
NEUROFIBROMATOSI	31
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	30
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	28
ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	27
MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH	26
SINDROME DI LENNOX GASTAUT	26
SINDROME DI NOONAN	24
LINFOANGIOLEIOMIOMATOSI	22
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	22
GRANULOMATOSI DI WEGENER	19
ACALASIA	17
SINDROME DI CHURG STRAUSS	17
SINDROME DI COGAN	17
PSEUDOERMAFRODITISMI	16
EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA	15
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	15

**Tabella 5. Patologie più frequentemente certificate tra i residenti in altre Regioni**

**Tabella 6. Patologie più frequentemente certificate nell'anno 2012 tra i residenti in Regione Emilia-Romagna e relativi tassi di incidenza**

	Numero nuovi casi registrati 2012	Numero nuovi casi/100000 abitanti
CHERATOCONO	167	3,75
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	123	2,76
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	112	2,51
EMOCROMATOSI EREDITARIA	85	1,91
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	81	1,82
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	58	1,30
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	47	1,05
NEUROFIBROMATOSI	45	1,01
TALASSEMIE	45	1,01
POLIPOSI FAMILIARE	38	0,85
SINDROME DI KLINEFELTER	38	0,85
MALATTIA DI BEHCET	35	0,78
RETINITE PIGMENTOSA	35	0,78
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	34	0,76
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	34	0,76
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	33	0,74
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	33	0,74
PEMFIGO	32	0,72
ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	31	0,70
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	30	0,67
ACALASIA	27	0,61
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	27	0,61
PEMFIGOIDE BOLLOSO	26	0,58
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	25	0,56
FAVISMO	24	0,54
SINDROME DI ARNOLD-CHIARI	22	0,49
DERMATOMIOSITE	21	0,47
GRANULOMATOSI DI WEGENER	21	0,47
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	20	0,45
MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH	20	0,45
NARCOLESSIA	17	0,38
SINDROME DI CHURG STRAUSS	17	0,38
DISTROFIE MUSCOLARI	16	0,36
COREA DI HUNTINGTON	15	0,34

MALATTIA DI FABRY	15	0,34
COLANGITE PRIMITIVA SCLEROSANTE	14	0,31
DISTURBI DEL METABOLISMO INTERMEDIO DEGLI ACIDI GRASSI E DEI MITOCONDRI	14	0,31
MALATTIA DI DARIER	14	0,31
SINDROME DI LENNOX GASTAUT	13	0,29
EMOFILIA A	12	0,27
ESOSTOSI MULTIPLA	12	0,27
MALATTIA DI STEINERT	12	0,27
SFEROCITOSI EREDITARIA	12	0,27
SINDROME DI MARFAN	12	0,27
CISTITE INTERSTIZIALE	11	0,25
CONNETTIVITE MISTA	11	0,25
POLIMIOSITE	11	0,25
AMILOIDOSI PRIMARIE E FAMILIARI	10	0,22
ATROFIA OTTICA DI LEBER	10	0,22

#### 4.2.5 Decessi

Dal 2012 è stata avviata con il supporto del Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna la registrazione dei decessi.

La Tabella 7 riporta le patologie per le quali sono stati riscontrati i decessi tra i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna.

Viene inoltre riportata per le stesse patologie la proporzione rispetto ai pazienti totali registrati.

I dati sono riferiti alla popolazione residente in Regione Emilia-Romagna.

**Tabella 7. Decessi**

<b>Patologia</b>	<b>No. Decessi</b>	<b>No. Viventi</b>	<b>Totale</b>	<b>Percentuale Decessi/Totale</b>
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	281	392	673	41,75
PEMFIGOIDE BOLLOSO	25	137	162	15,43
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	10	313	323	3,10
CRIOGLOBULINEMIA MISTA	8	45	53	15,09
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	7	126	133	5,26
DERMATOMIOSITE	7	84	91	7,69
GRANULOMATOSI DI WEGENER	7	86	93	7,53
PEMFIGO	7	148	155	4,52
TALASSEMIE	7	346	353	1,98
COREA DI HUNTINGTON	5	58	63	7,94
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	5	155	160	3,13
SINDROME DI STEELE-RICHARDSON-OLSZEWski	5	13	18	27,78
AMILOIDOSI PRIMARIE E FAMILIARI	4	48	52	7,69
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	4	594	598	0,67
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	4	33	37	10,81
ACALASIA	3	162	165	1,82
DISTROFIE MUSCOLARI	3	68	71	4,23
POLIANGIOITE MICROSCOPICA	3	26	29	10,34
SINDROME DI LENNOX GASTAUT	3	75	78	3,85
ACIDEMIE ORGANICHE E ACIDOSI LATTICHE PRIMITIVE	2	27	29	6,90
ATASSIA DI FRIEDREICH	2	29	31	6,45
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	2	133	135	1,48
EMOFILIA A	2	140	142	1,41
EMOFILIA B	2	44	46	4,35
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	2	50	52	3,85
ITTIOSI CONGENITA	2	20	22	9,09
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	2	177	179	1,12
MALATTIA DI WERDNIG-HOFFMAN	2	5	7	28,57
NEUROFIBROMATOSI	2	379	381	0,52
POLIMIOSITE	2	66	68	2,94
SFEROCITOSI EREDITARIA	2	98	100	2,00
SINDROME DI MARFAN	2	84	86	2,33
ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE CON RITARDO MENTALE	1	61	62	1,61

ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	1	100	101	0,99
ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE	1	7	8	1,14
ATASSIA CEREBELLARE EREDITARIA DI MARIE	1	8	9	Segue
ATRESIA ESOFAGEA E/O FISTOLA TRACHEOESOFAGEA	1	22	23	4,35
CEROIDOLIPOFUSCINOSI	1	4	5	20,00
CISTITE INTERSTIZIALE	1	52	53	1,89
CONNETTIVITE MISTA	1	61	62	1,61
CRANIOSINOSTOSI PRIMARIA	1	45	46	2,17
DEGENERAZIONE SPINOCEREBELLARE DI HOLMES	1	4	5	20,00
DERMATITE ERPETIFORME	1	28	29	3,45
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	1	139	140	0,71
GLICOGENOSI	1	30	31	3,23
LINFOANGIOLEIOMIOMATOSI	1	10	11	9,09
MALATTIA DEL CRI DU CHAT	1	3	4	25,00
MALATTIA DI FABRY	1	34	35	2,86
MALATTIA DI GAUCHER	1	21	22	4,55
MALATTIA DI KUFZ	1	0	1	100,00
MALATTIA DI STARGARDT	1	45	46	2,17
MALATTIA DI STEINERT	1	91	92	1,09
MALATTIA DI TAKAYASU	1	27	28	3,57
NEUROPATIA TOMACULARE	1	33	34	2,94
OSTEOGENESI IMPERFETTA	1	61	62	1,61
OSTEOPETROSI	1	2	3	33,33
PARAPLEGIA SPASTICA EREDITARIA	1	36	37	2,70
POLIARTERITE NODOSA	1	18	19	5,26
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	1	157	158	0,63
PORPORA DI HENOCH SCHONLEIN RICORRENTE	1	26	27	3,70
RETINITE PIGMENTOSA	1	110	111	0,90
SINDROME CEREBRO-OCULO-FACIO-SCHELETRICA	1	1	2	50,00
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	1	7	8	12,50
SINDROME DI ALPORT	1	11	12	8,33
SINDROME DI BARDET-BIEDL	1	2	3	33,33
SINDROME DI DOWN	1	41	42	2,38
SINDROME DI KEARNS SAYRE	1	32	33	3,03
SINDROME MELAS	1	24	25	4,00
SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA	1	8	9	11,11
TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA	1	31	32	3,13
TUMORE DI WILMS	1	11	12	8,33
XANTOMATOSI CEREBROTENDINEA	1	1	2	50,00
XERODERMA PIGMENTOSO	1	0	1	100,00

## 4.2.6 Gruppi di patologie

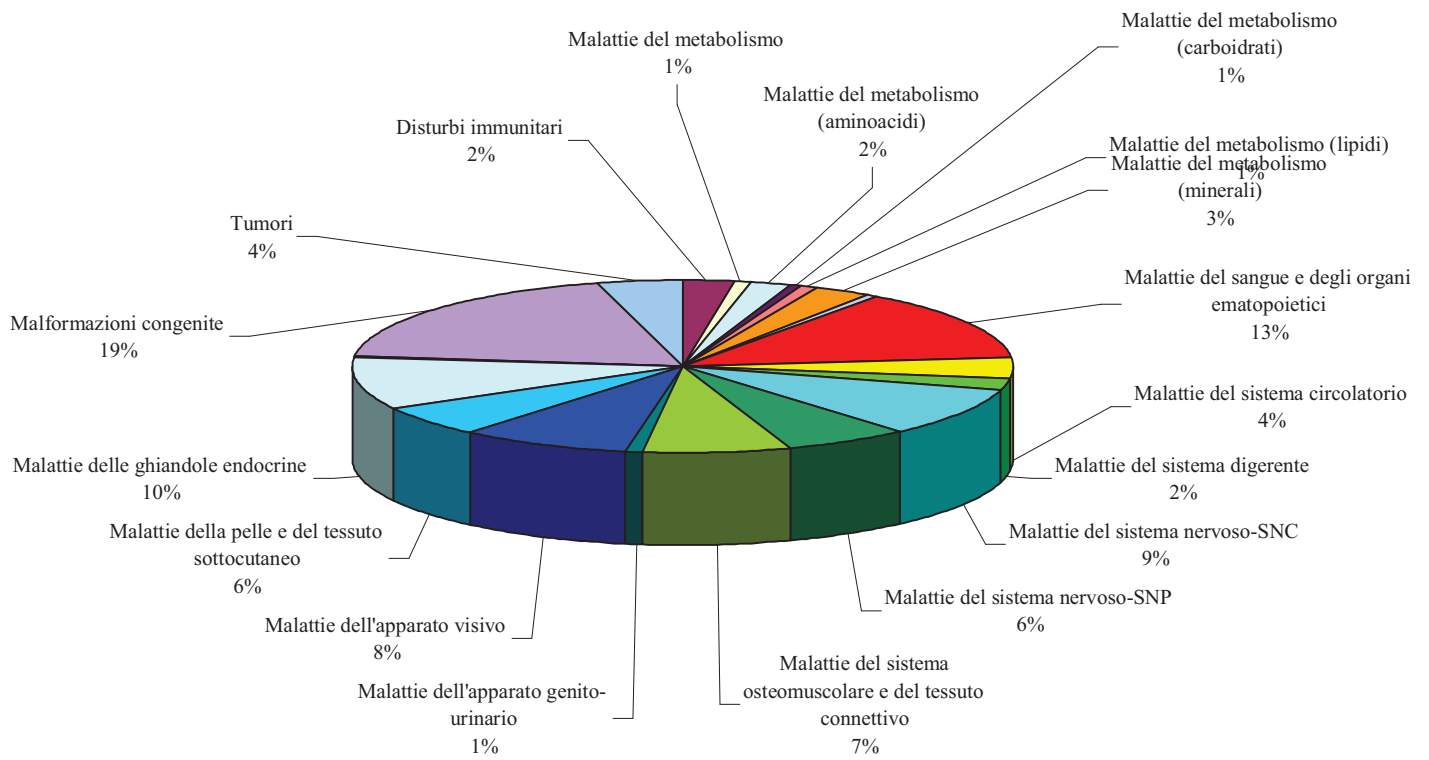
**Tabella 8. Patologie suddivise per gruppi**

<b>Gruppi di patologie</b>	<b>No. Casi</b>
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	13
Disturbi immunitari	274
Malattie del metabolismo	77
Malattie del metabolismo (aminoacidi)	224
Malattie del metabolismo (carboidrati)	62
Malattie del metabolismo (lipidi)	105
Malattie del metabolismo (minerali)	318
Malattie del metabolismo (proteine)	45
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	1488
Malattie del sistema circolatorio	461
Malattie del sistema digerente	232
Malattie del sistema nervoso-SNC	1033
Malattie del sistema nervoso-SNP	689
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	816
Malattie dell'apparato genito-urinario	70
Malattie dell'apparato visivo	948
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	645
Malattie delle ghiandole endocrine	1085
Malattie infettive e parassitarie	47
Malformazioni congenite	2111
Tumori	474
Totale	11217

**Figura 6. Patologie suddivise per gruppi**

L'analisi di questo dato porta alla considerazione che quattro gruppi di patologie (Sangue, Sistema nervoso, Malattie delle ghiandole endocrine e Malformazioni congenite) rappresentano il 46,81% delle diagnosi.

L'analisi del dato è filtrata per Azienda USL di competenza



#### 4.2.7 Residenza

Come specificato nel paragrafo 2, le modalità di interrogazione del sistema informativo sono diventate due: la prima permette di selezionare il centro curante e quindi di indagare sui certificati caricati dai centri della Regione Emilia-Romagna, sia di pazienti residenti in Emilia-Romagna che in altre Regioni. La seconda invece permette di indagare sulla residenza dei pazienti residenti solo in Regione Emilia-Romagna.

Nelle Tabelle 9 e 10, che riportano i dati selezionati con la prima modalità, si evince la forte attrattività dei centri emiliano-romagnoli sui pazienti residenti in altre Regioni.

Infatti il 19% dei pazienti seguiti nei centri della Regione provengono da altre Regioni, in particolare dalle Regioni limitrofa e dalla Puglia, come specificato in Tabella 10.

<i>Azienda di residenza</i>	<i>No. casi</i>
Azienda USL di Bologna	2652
Azienda USL di Modena	1637
Azienda USL di Reggio Emilia	1415
Azienda USL di Ferrara	912
Azienda USL di Parma	870
Azienda USL di Ravenna	802
Azienda USL di Piacenza	705
Azienda USL di Rimini	492
Azienda USL di Cesena	428
Azienda USL di Imola	368
Azienda USL di Forlì	337
Altre Regioni	2491
<b>Totale</b>	<b>13109</b>

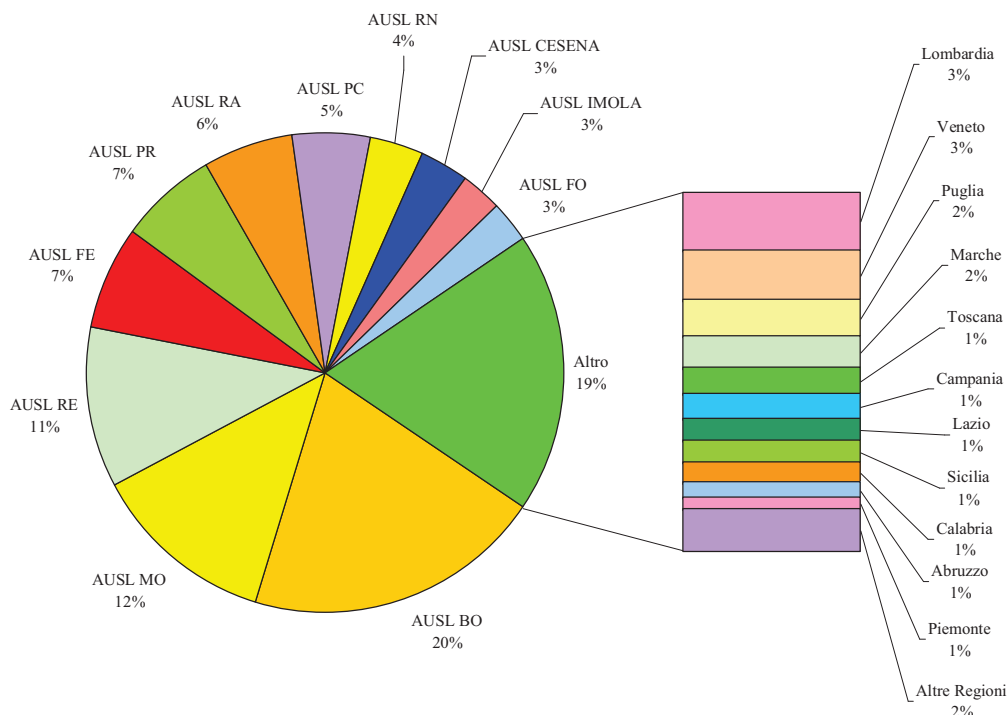
*Tabella 9. Azienda USL di residenza (Centro certificante)*

*Tabella 10. Regione di residenza*

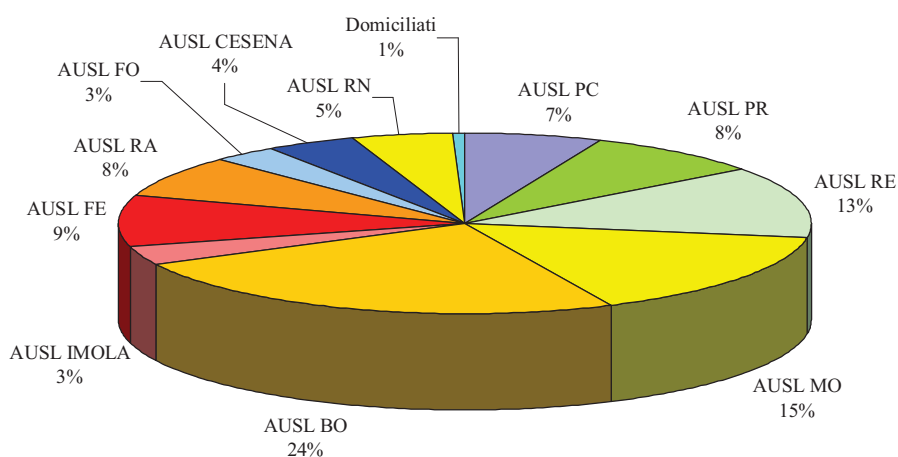
Lombardia	405
Veneto	350
Puglia	250
Marche	218
Toscana	185
Campania	167
Lazio	158
Sicilia	147
Calabria	139
Abruzzo	108
Piemonte	83
Umbria	45
Basilicata	40
Liguria	39
Friuli-Venezia Giulia	35
Provincia Autonoma di Trento	34
Sardegna	28
Molise	25
Provincia Autonoma di Bolzano	8
Valle d'Aosta	4
Altro	23



**Figura 7. Azienda USL di residenza – Regione di residenza (Elaborazione secondo Centro certificante)**



Nella Tabella 11 e nella figura 8 vengono riportati i dati selezionati con la seconda modalità, relativi a tutti i pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna, compresi quelli seguiti in centri delle altre Regioni.



**Figura 8. Azienda USL di residenza (Elaborazione secondo Azienda USL di competenza)**

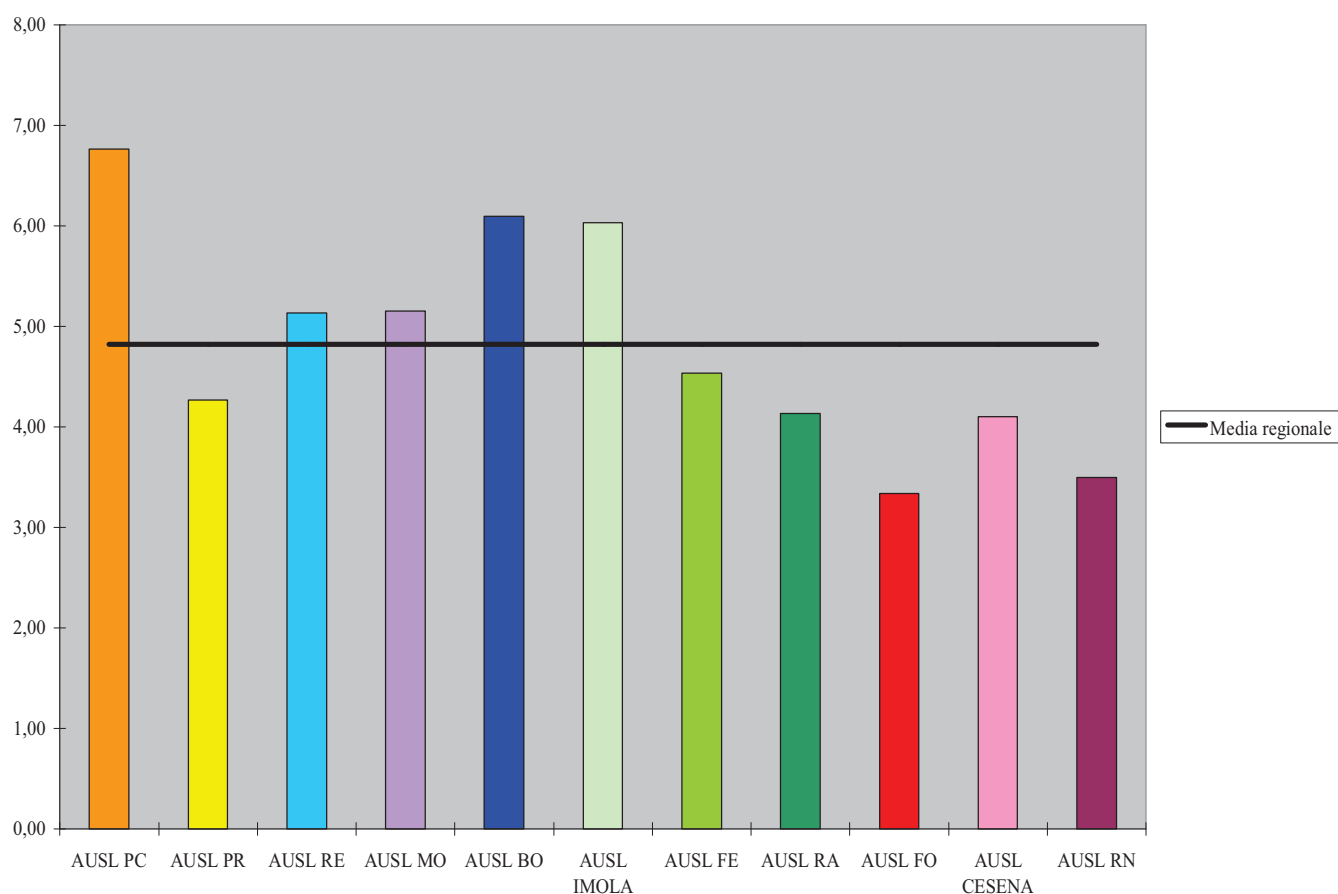
Azienda di residenza	No. casi
AUSL PC	732
AUSL PR	908
AUSL RE	1458
AUSL MO	1722
AUSL BO	2745
AUSL IMOLA	383
AUSL FE	1012
AUSL RA	847
AUSL FO	358
AUSL CESENA	449
AUSL RN	531
Domiciliati	72

**Tabella 11. Azienda USL di residenza (Azienda USL di competenza)**

**Tabella 12. Certificazioni per Azienda USL di residenza (anno 2012) e relativi tassi di incidenza**

Azienda USL di residenza	Casi registrati nell'anno 2012	Popolazione residente all'1.1.2012	Tassi di incidenza su 10000 abitanti
AUSL PC	197	291.302	6,76
AUSL PR	190	445.283	4,27
AUSL RE	274	534.014	5,13
AUSL MO	363	705.164	5,15
AUSL BO	528	866.294	6,09
AUSL Imola	80	132.637	6,03
AUSL FE	163	359.686	4,53
AUSL RA	163	394.464	4,13
AUSL FO	63	188.710	3,34
AUSL Cesena	86	209.622	4,10
AUSL RN	116	332.070	3,49
			4,82 (media regionale)

**Figura 9. Certificazioni per Azienda USL di residenza (anno 2012) e relativi tassi di incidenza**



## 4.3 Casistica differenziata per gruppi di patologie

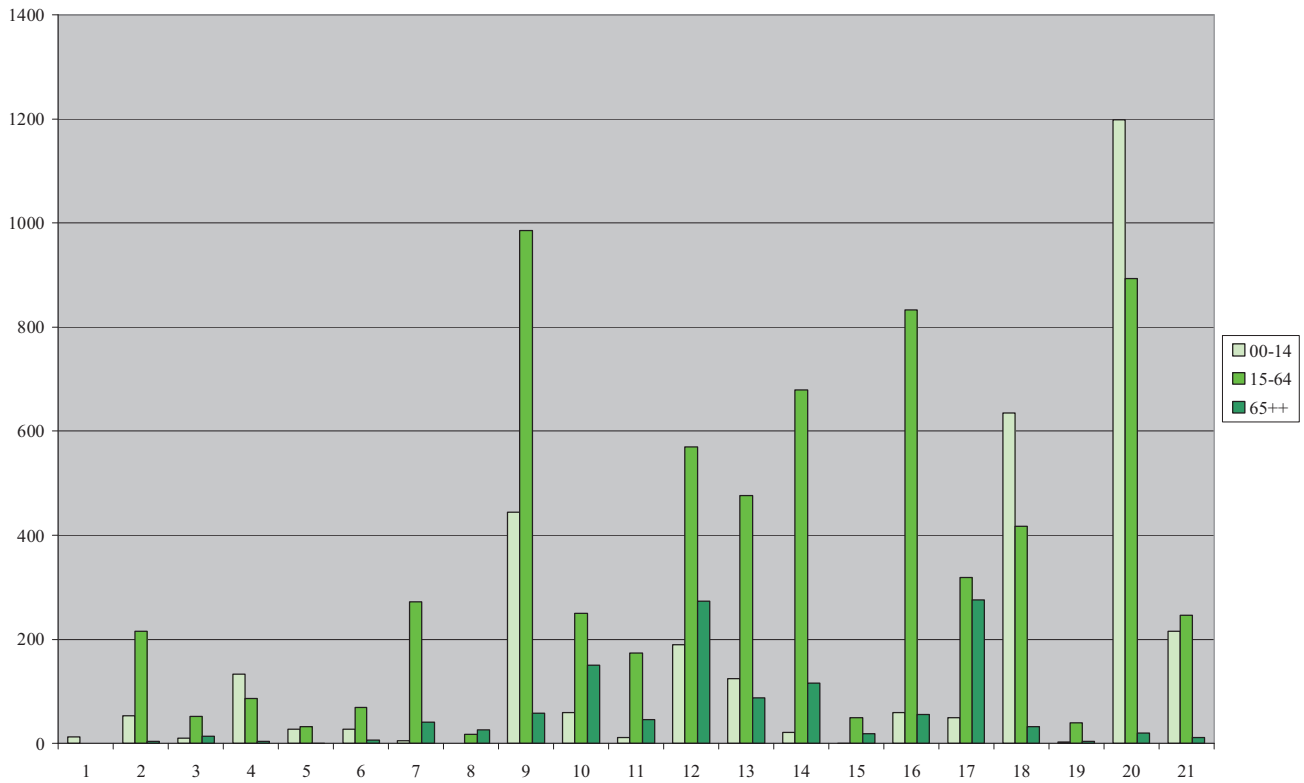
### 4.3.1 Età

*Tabella 13. Distribuzione per gruppi di patologia ed età alla certificazione*

<i>Gruppi di patologie</i>	<i>Classi di età</i>			<i>Totale</i>
	00-14	15-64	65++	
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	13	0	0	13
Disturbi immunitari	54	216	4	274
Malattie del metabolismo	11	52	14	77
Malattie del metabolismo (aminoacidi)	133	87	4	224
Malattie del metabolismo (carboidrati)	28	33	1	62
Malattie del metabolismo (lipidi)	28	70	7	105
Malattie del metabolismo (minerali)	5	272	41	318
Malattie del metabolismo (proteine)	0	18	27	45
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	444	986	58	1488
Malattie del sistema circolatorio	60	250	151	461
Malattie del sistema digerente	12	174	46	232
Malattie del sistema nervoso-SNC	190	570	273	1033
Malattie del sistema nervoso-SNP	125	476	88	689
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	21	679	116	816
Malattie dell'apparato genito-urinario	1	50	19	70
Malattie dell'apparato visivo	59	833	56	948
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	50	319	276	645
Malattie delle ghiandole endocrine	635	417	33	1085
Malattie infettive e parassitarie	3	40	4	47
Malformazioni congenite	1198	893	20	2111
Tumori	216	246	12	474
<b>Totale</b>	<b>3286</b>	<b>6681</b>	<b>1250</b>	<b>11217</b>

I quattro gruppi di patologie maggiormente diagnosticati nella totalità dei casi (Sangue, Sistema nervoso, Malattie delle ghiandole endocrine e Malformazioni congenite, vedi paragrafo 3.2.5) rappresentano una larghissima parte delle certificazioni in età pediatrica (78.88%).

I gruppi di patologie che vengono quasi esclusivamente certificate in età adulta sono: malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo, malattie dell'apparato visivo, malattie del metabolismo (minerali) e malattie del sistema digerente.



- |  |   |
|--|---|
| 1 Alcune condizioni morbose di origine perinatale  | 11 Malattie del sistema digerente                               |
| 2 Disturbi immunitari                              | 12 Malattie del sistema nervoso-SNC                             |
| 3 Malattie del metabolismo                         | 13 Malattie del sistema nervoso-SNP                             |
| 4 Malattie del metabolismo (aminoacidi)            | 14 Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo |
| 5 Malattie del metabolismo (carboidrati)           | 15 Malattie dell'apparato genito-urinario                       |
| 6 Malattie del metabolismo (lipidi)                | 16 Malattie dell'apparato visivo                                |
| 7 Malattie del metabolismo (minerali)              | 17 Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo              |
| 8 Malattie del metabolismo (proteine)              | 18 Malattie delle ghiandole endocrine                           |
| 9 Malattie del sangue e degli organi ematopoietici | 19 Malattie infettive e parassitarie                            |
| 10 Malattie del sistema circolatorio               | 20 Malformazioni congenite                                      |
|  | 21 Tumori   |

**Figura 10. Distribuzione per gruppi di patologia ed età alla certificazione**

### 4.3.2 Sesso

**Tabella 14. Distribuzione per gruppi di patologia e sesso**

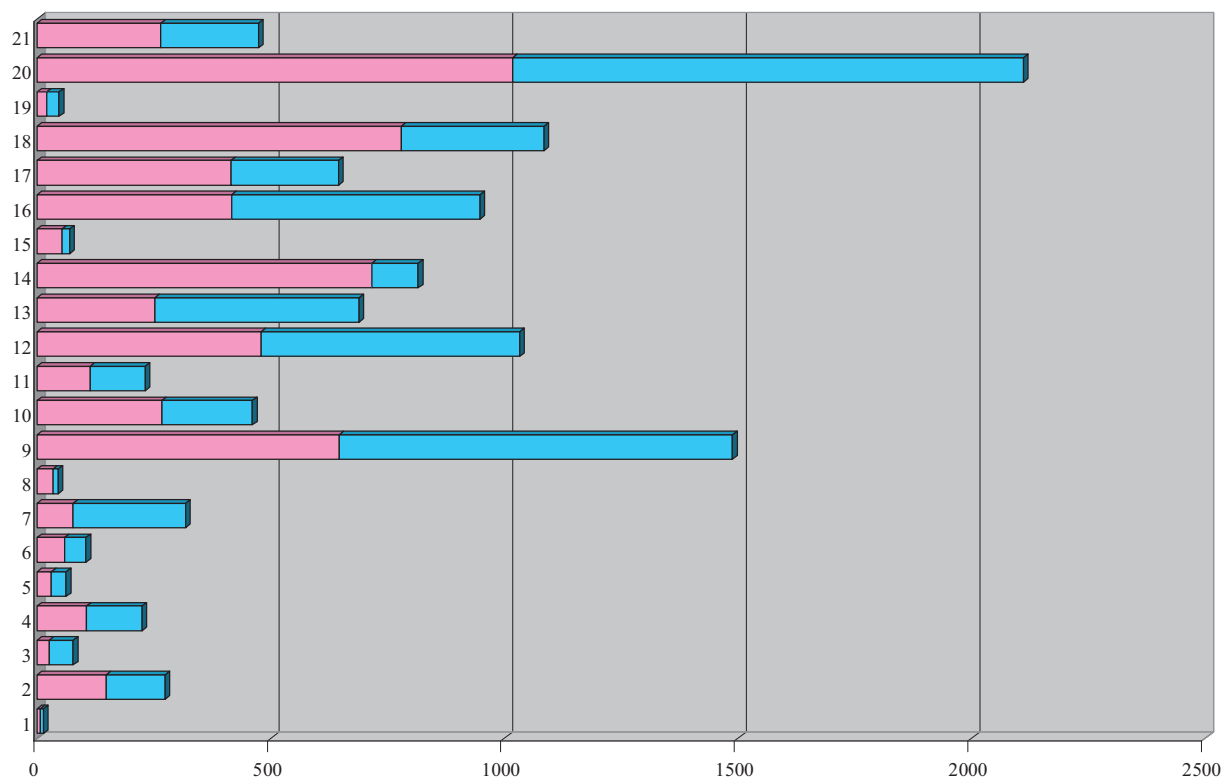
<i>Gruppi di patologie</i>	<i>Sesso</i>		<i>Totale</i>	<i>Sex Ratio M/F</i>
	Femmina	Maschio		
MACRO GRUPPO DI DIAGNOSI (21)				
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	7	6	13	0,86
Disturbi immunitari	148	126	274	0,85
Malattie del metabolismo	26	51	77	1,96
Malattie del metabolismo (aminoacidi)	106	118	224	1,11
Malattie del metabolismo (carboidrati)	31	31	62	1,00
Malattie del metabolismo (lipidi)	59	46	105	0,78
Malattie del metabolismo (minerali)	77	241	318	3,13
Malattie del metabolismo (proteine)	34	11	45	0,32
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	646	842	1488	1,30
Malattie del sistema circolatorio	267	194	461	0,73
Malattie del sistema digerente	114	118	232	1,04
Malattie del sistema nervoso-SNC	479	554	1033	1,16
Malattie del sistema nervoso-SNP	252	437	689	1,73
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	716	100	816	0,14
Malattie dell'apparato genito-urinario	53	17	70	0,32
Malattie dell'apparato visivo	416	532	948	1,28
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	415	230	645	0,55
Malattie delle ghiandole endocrine	779	306	1085	0,39
Malattie infettive e parassitarie	21	26	47	1,24
Malformazioni congenite	1018	1093	2111	1,07
Tumori	265	209	474	0,79
Totale	5929	5288	11217	0,89

Le malattie delle ghiandole endocrine, le malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo, le malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo e le malattie dell'apparato genito-urinario interessano maggiormente il sesso femminile.

Ad esclusione delle malattie delle ghiandole endocrine, le patologie afferenti a questi gruppi vengono certificate nell'età adulta, a conferma del commento relativo alla figura 5.

Le malattie del metabolismo (minerali), le malattie del sistema nervoso periferico, le malattie del metabolismo (carboidrati) e le malattie del sangue e degli organi ematopoietici interessano maggiormente il sesso maschile.

Tra questi gruppi figurano patologie ereditarie legate al cromosoma X che colpiscono esclusivamente pazienti maschi, come l'emofilia e la distrofia di Duchenne.



- |  |   |
|--|---|
| 1 Alcune condizioni morbose di origine perinatale  | 11 Malattie del sistema digerente                               |
| 2 Disturbi immunitari                              | 12 Malattie del sistema nervoso-SNC                             |
| 3 Malattie del metabolismo                         | 13 Malattie del sistema nervoso-SNP                             |
| 4 Malattie del metabolismo (aminoacidi)            | 14 Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo |
| 5 Malattie del metabolismo (carboidrati)           | 15 Malattie dell'apparato genito-urinario                       |
| 6 Malattie del metabolismo (lipidi)                | 16 Malattie dell'apparato visivo                                |
| 7 Malattie del metabolismo (minerali)              | 17 Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo              |
| 8 Malattie del metabolismo (proteine)              | 18 Malattie delle ghiandole endocrine                           |
| 9 Malattie del sangue e degli organi ematopoietici | 19 Malattie infettive e parassitarie                            |
| 10 Malattie del sistema circolatorio               | 20 Malformazioni congenite                                      |
|  | 21 Tumori   |

**Figura 11. Distribuzione per gruppi di patologia e sesso**

## 5. RETI HUB & SPOKE

La Regione Emilia-Romagna, nell'ambito della rete per le Malattie Rare, ha istituito diverse reti secondo il modello Hub & Spoke dedicate a singole patologie o a gruppi di patologie.

I centri Hub e i centri Spoke sono definiti sulla base di quanto espresso nel Piano Sanitario Regionale 1999-2001 e nella delibera RER n. 556/2000 "Approvazione di linee guida per l'attuazione del Piano Sanitario Regionale 1999-2001".

La delibera regionale n.1267/2002 "Approvazione di linee guida per l'organizzazione delle aree di attività di livello regionale secondo il modello Hub & Spoke" comprende le malattie rare tra le discipline per le quali è prevista l'attivazione di reti Hub & Spoke.

Attualmente le reti di questo tipo attivate in Regione Emilia-Romagna sono riassunte in Tabella 15.

**Tabella 15. Reti Hub & Spoke per malattie rare attivate**

<i>Patologia rara</i>	<i>Delibera di istituzione della Rete Hub &amp; Spoke</i>
Malattie emorragiche congenite	1267/02
Anemie emolitiche ereditarie	1708/05
Glicogenosi	395/06
Fibrosi Cistica	396/06
Sindrome di Marfan	1966/06
Malattie rare scheletriche	1110/09
Malattie rare pediatriche	1897/11
Malattie metaboliche ereditarie	1898/11

In ogni rete sono specificate le funzioni degli Hub e degli Spoke e per ogni patologia/gruppo di patologie sono stati identificati dei percorsi diagnostico-assistenziali condivisi per la presa in carico degli assistiti con una metodologia uniforme su tutto il territorio regionale, compresa la definizione di protocolli terapeutici nell'utilizzo di farmaci inclusi e non inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza innovativi e ad alto costo.

Le funzioni del centro Hub sono riassunte di seguito:

- ha funzioni di riferimento e coordinamento dell'intera rete;
- mantiene un sistema dinamico di relazioni con i centri Spoke, diversificato a seconda del diverso livello di complessità assistenziale;
- definisce, in collaborazione con i centri Spoke, i protocolli di trattamento;
- coordina le competenze multispecialistiche, individuando il team di specialisti che garantisce al paziente il corretto percorso multidisciplinare diagnostico e di follow up;
- valuta i casi più complessi inviati dai centri Spoke;
- coordina la formazione per operatori sanitari;
- organizza audit clinici;
- organizza e realizza, in collaborazione con i centri Spoke e le Associazioni dei pazienti, attività di informazione/formazione per pazienti, famiglie e associazioni;
- implementa il database che raccoglie i dati della rete;
- mantiene i contatti con l'Assessorato Politiche per la Salute della Regione per la progettazione, definizione di obiettivi, indicatori, fattori di produttività, e per l'applicazione delle disposizioni regionali in materia.

Le funzioni del centro Spoke:

- effettua diagnosi e offre assistenza globale e counselling ai pazienti in tutte le fasi della malattia sulla base dei protocolli diagnostico-terapeutici condivisi;
- collabora con il centro Hub per le diagnosi e il trattamento dei casi complessi;
- organizza e realizza, in collaborazione con il centro Hub e le Associazioni dei pazienti, attività di informazione/formazione per pazienti, famiglie e associazioni;
- partecipa agli audit clinici;
- invia i dati al centro Hub;
- mantiene i rapporti con le Associazioni provinciali

Per la Sclerosi Laterale Amiotrofica e i Disordini ereditari trombofilici sono stati attivati network i cui nodi sono distribuiti in tutte le province della Regione.



## 6. LO SCREENING NEONATALE PER LE MALATTIE METABOLICHE

### EREDITARIE

Il Centro screening regionale è individuato presso la Clinica Pediatrica e il Laboratorio centralizzato dell'Ospedale S. Orsola di Bologna, ha avviato sperimentalmente lo screening dell'**ipotiroidismo** nel 1978 e negli anni successivi ha allargato la propria attività allo screening di **fenilchetonuria, sindrome adrenogenitale congenita, galattosemia e fibrosi cistica**.

Da alcuni anni la tecnologia della spettrometria di massa (tandem mass) ha reso disponibili per lo screening neonatale altre metodiche di diagnosi precoce per patologie metaboliche che, utilizzando gli stessi cartoncini già in uso per l'attuale screening neonatale, offrono la possibilità di diagnosticare in epoca perinatale oltre 40 malattie.

A questo proposito – nell'attesa delle opportune indicazioni nazionali – il Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali ha costituito un gruppo di lavoro con il compito di approfondire la tematica.

Gli obiettivi che si sono individuati per definire una corretta strategia preventiva ed assistenziale sono i seguenti:

- a) riorganizzazione e qualificazione dell'attuale modalità di esecuzione dello screening neonatale (v. informatizzazione dei percorsi, formazione operatori, raccolta centralizzata dei campioni in tempo reale di 24-48h) ed il rispetto dei tempi di analisi e refertazione richiesti dal programma;
- b) informatizzazione dell'intero sistema (comprendente: laboratorio centralizzato, punti nascita, restituzione a punti nascita, Centro clinico e pediatra di libera scelta (progetto SOLE), comprensiva dell'adozione di un nuovo tipo di cartoncino (adeguato al rispetto della privacy) e della sua movimentazione;
- c) definizione delle procedure, delle risorse destinate e delle responsabilità del Centro clinico relative al richiamo ed alla valutazione di conferma clinica delle patologie rilevate con lo screening neonatale.

I lavori del gruppo tecnico hanno permesso di:

- verificare la necessità di un adeguamento del sistema organizzativo della rete clinica e laboratoristica per lo screening neonatale, attualmente rivolto a 5 patologie di tipo endocrino e metabolico, per cui sono già in atto interventi della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, in particolare per l'informatizzazione dell'intero sistema ed il miglioramento tecnico-organizzativo della raccolta ed analisi tempestiva del materiale biologico.

- proporre l'allargamento dello screening neonatale alle 19 malattie per cui l'evidenza scientifica pone le più forti raccomandazioni, secondo quanto riportato nelle Linee Guida USA e nazionali; tali patologie per cui si propone l'avvio dello screening neonatale attraverso metodica LC/MS/MS sono:

- A) **Aminoacidopatie:** Fenilchetonuria (iperfenilalaninemia); malattie delle urine a sciroppo d'acero, Tirosinemia tipo I (epatorenale); Tirosinemia tipo II; Tirosinemia tipo III; omocistinuria; iperornitinemia;
- B) **Acidurie organiche:** Acidemia glutarica I; Acidemia isovalerica; acidemia propionica; acidemia metilmalonica; deficit di beta-chetotilasi; deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA-liasi (HMG);
- C) **Difetti di ossidazione acidi grassi:** Difetti della acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCA D); Difetti della acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD); Difetti della idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga (LCHAD); deficit della proteina trifunzionale; deficit di uptake della carnitina; acidemia glutarica tipo II.

- prevedere, contestualmente all'avvio e sperimentazione dello screening allargato, la definizione della rete clinica esperta di centri e/o di un pool di professionisti operanti nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna, la cui provata esperienza e competenza garantisca l'offerta di accessibilità e continuità assistenziale alle famiglie di bambini con patologie endocrine o metaboliche rare. Ciò deve prevedere una funzione regionale di supporto e monitoraggio in continuità con il presente gruppo di lavoro e la chiara definizione di ruoli, compiti e responsabilità dei singoli "nodi" esperti - aziendali o sovra-aziendali - clinici e laboratoristici.
- concordare che la fase di conferma del sospetto di patologia endocrina o metabolica rilevata attraverso lo screening neonatale, è compito del Centro screening neonatale regionale unitamente al Laboratorio dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. Il Centro screening neonatale regionale svolge un ruolo centrale di riferimento per il coordinamento degli interventi mirati alla comunicazione della diagnosi alla famiglia e della conseguente comunicazione dei nodi regionali della rete per la specifica patologia o dei centri extra-regionali con cui vanno stabilite formali relazioni di interazione.
- sottolineare che, benché la rete clinica e laboratoristica per l'assistenza alle malattie endocrine e metaboliche ereditarie in età pediatrica preveda un forte coinvolgimento delle strutture ospedaliere, va comunque definito in sede locale il percorso integrato con le realtà territoriali (pediatria di libera scelta; NPIA; UVP, etc.) affinché sia garantito alla famiglia il necessario supporto per tutte le funzioni di continuità assistenziale e di accesso ai diritti e benefici correlati alla situazione di patologia del loro bambino (v. certificazione di disabilità; esenzione ticket; dispensazione di farmaci ed alimenti; etc.).
- prevedere che il referente organizzativo provveda alla necessaria organizzazione per il ricovero ospedaliero per i piccoli pazienti risultati positivi allo screening.

L'attività di screening non vuole limitarsi alla sola realizzazione dello screening neonatale allargato mediante tandem mass, ma ha l'ambizione di proporre un percorso integrato di assistenza e presa in carico della maggior parte delle patologie metaboliche congenite attualmente diagnosticabili. Questo un elemento di forte innovazione rispetto alle attuali limitate esperienze regionali.

Il modello di assistenza si realizza attraverso l'individuazione di una rete regionale di specifiche strutture cliniche e laboratoristiche che acquisiscono o rinforzano le competenze ed esperienze specifiche per raggiungere alti livelli di qualità, nell'interesse centrale del paziente e del nucleo familiare.

L'efficacia della rete, individuata con delibera di Giunta regionale n. 1898/11, è garantita da specifici incontri di informazione-formazione rivolti non solo al personale sanitario coinvolto, ma anche ai pediatri di libera scelta e alle famiglie.

Per tutti gli operatori del settore, così come per i genitori, deve aumentare da una parte la conoscenza delle possibilità diagnostico-terapeutiche delle malattie metaboliche e dall'altra la consapevolezza che la tecnologia della tandem mass non garantisce di per sé la risoluzione di ogni problema e la prevenzione di ogni malattia metabolica.

Attualmente il gruppo di esperti sta lavorando per valutare l'inserimento di ulteriori patologie nel panel.

## 7. COLLEGAMENTO CON ALTRI FLUSSI INFORMATIVI

### 7.1 Registro regionale per le malformazioni congenite (IMER)

Il Registro IMER è riconosciuto e finanziato dalla Regione Emilia-Romagna con la finalità di produrre dati sulla prevalenza delle malformazioni congenite, di contribuire alla sorveglianza spaziale e temporale, di condurre studi di valutazione su interventi sanitari (screening prenatali e neonatali), di costituire un centro di riferimento epidemiologico e clinico per i difetti congeniti ([www.unife.imer.it](http://www.unife.imer.it)).

#### Epidemiologia delle malformazioni congenite

La disponibilità di dati epidemiologici affidabili nel tempo e nello spazio è indispensabile premessa per poter predisporre strategie adeguate per la prevenzione dei difetti congeniti. Il ruolo dei registri nei singoli paesi e riuniti in organismi internazionali è sempre più rilevante per identificare i fattori individuali e sociali che ne determinano l'occorrenza e la severità.

Una stima delle potenziali nascite per anno di soggetti affetti da patologie genetiche o congenite è stata determinata da Bernadett Modell per il Global Database of Constitutional Congenital Disorders. Un esempio di dati stimati per anno e per un gruppo selezionato di difetti congeniti è presentato nella tabella successiva.

**Table 1:** Estimated annual worldwide births affected by genetic disorders or congenital malformations (source Modell Global Database of Constitutional Congenital Disorders)

Type of congenital disorder	Birth prevalence (/1000 live births)	Estimated annual affected births worldwide (based on annual births of 133 million and rounded to nearest 5,000)
Haemoglobin disorders <sup>1</sup>	2.8	375,000
Consanguinity-associated single gene disorders	4.3	570,000
G6PD-related neonatal jaundice <sup>2</sup>	1.3	170,000
Other single gene disorders <sup>3</sup>	4.4	585,000
Rhesus haemolytic disease of the newborn	0.7	95,000
Chromosomal disorders	2.8	370,000
Congenital malformations <sup>4</sup>	21.2	2,820,000

<sup>1</sup> Includes sickle cell disease (2.4/1000) and thalassaemias (0.4/1000).

<sup>2</sup> Does not include life-threatening haemolytic crises due to G6PD deficiency.

<sup>3</sup> Includes dominant conditions presenting by age 1yr (1.4/1000), baseline X-linked (1.33/1000) and baseline recessives (1.7/1000).

<sup>4</sup> Includes intractable malformations (5.2/1000) and correctable malformations (16.0/1000). Congenital malformations include partly genetic conditions (such as neural tube defects), and some conditions caused by environmental factors (for example, limb reduction defects caused by thalidomide), as well as malformations with no known cause.

I registri delle MC forniscono dati non solo sulla prevalenza globale ma anche sulla prevalenza di singole condizioni malformative (es Cardiopatie) e hanno la possibilità di ricondurre singoli difetti a fattori eziologici noti (genetici, cromosomici, ambientali). Queste informazioni sono il prerequisito per la prevenzione e per la valutazione degli interventi sanitari e sociali stabiliti per la loro riduzione.

I Registri regionali (IMER) e internazionali (EUROCAT) hanno database che consentono di avere a disposizione dati di prevalenza nel tempo e nello spazio per anomalia e per condizioni sindromiche.

Nella tabella successiva vengono presentate elaborazioni EUROCAT di condizioni malformative rare identificate nel periodo 2005-2009.

Tabella 16: Prevalenza di Sindromi genetiche monogeniche identificate da EUROCAT in nati vivi, nati morti e interruzioni terapeutiche di gravidanza (2005-2009)

Genetic syndromes	Total Prevalence per 10,000 births	% Live Birth	% Fetal Death	% Termination of pregnancy for fetal anomaly
Aarskog syndrome	0.04	100	0	0
Acrocephalopolysyndactyly (all types)	0.02	100	0	0
Alagille syndrome	0.04	100	0	0
Angelman syndrome	0.11	100	0	0
Apert's syndrome	0.12	88	8	4
Bardet-Biedl syndrome	0.02	100	0	0
Beckwith-Wiedemann syndrome (EMG syndrome)	0.25	93	3	4
Cleidocranial dysplasia	0.04	89	0	11
Cornelia de Lange syndrome (de Lange syndrome)	0.12	81	4	15
Crouzon's disease (craniofacial dysostosis type 1)	0.09	95	0	5
Di George syndrome	0.65	86	1	13
Dubowitz syndrome	0.02	100	0	0
Ehlers-Danlos syndrome	0.05	100	0	0
Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome)	0.05	70	0	30
Incontinentia pigmenti	0.09	80	0	20
Klippel-Feil syndrome	0.06	100	0	0
Klippel-Trenaunay (-Weber) syndrome (angioosteohypertrophy)	0.08	100	0	0
Larsen's syndrome	0.05	73	0	27
Meckel Gruber	0.19	10	12	78
Noonan's syndrome	0.23	96	2	2
Pena-Shokeir syndrome (fetal akinesia)	0.13	44	15	41
Prader-Willi syndrome	0.29	97	2	2
Rubinstein-Taybi syndrome	0.06	100	0	0
Russell-Silver syndrome/Silver syndrome	0.08	100	0	0
Smith-Lemli-Opitz syndrome	0.06	69	8	23
Sotos syndrome	0.03	100	0	0
Stickler syndrome	0.05	100	0	0
TAR syndrome	0.03	57	14	29
Williams	0.18	100	0	0
Diastrophic dysplasia	0.04	22	0	78

Ellis-van Creveld syndrome	0.05	55	9	36
Jeune's syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy)	0.14	41	3	55
Osteogenesis imperfect Type II (neonatal lethal form)	0.22	33	2	65
Thanatophoric dysplasia	0.36	14	5	81
Goldenhar	0.29	98	2	0
Poland's anomaly (syndrome)	0.11	100	0	0
Sturge-Weber syndrome	0.04	100	0	0
VATER	0.46	75	3	22

- Ai Registri spetta il compito di definire clinicamente i singoli difetti, di specificare sulla base della letteratura i principali fattori di rischio collegati allo specifico difetto, definirne l'epidemiologia e i principali interventi per ridurre la prevalenza, mortalità e morbilità.
- Il ruolo dei Registri delle MC è di contribuire allo sviluppo di strategie di prevenzione attraverso il monitoraggio dei difetti congeniti e dei teratogeni ambientali (es NTD e valproato). Le aumentate conoscenze del ruolo di fattori ambientali nell'eziologia di molti difetti congeniti, rende i registri strumenti indispensabili di valutazione delle politiche ambientali.
- La consapevolezza che la prevalenza dei difetti congeniti sia modificabile da interventi esterni come la supplementazione con acido folico o la diagnosi prenatale, rende indispensabile la valutazione del dato epidemiologico congiuntamente con quello dei "servizi" offerti alla popolazione.
- Un esempio di come sia possibile procedere è fornito dalla figura successiva che identifica, per le cardiopatie congenite, i fattori di rischio noti, i possibili interventi specifici, i diversi momenti riproduttivi su cui agire, i possibili esiti (nato vivo, nato morto etc) ed infine identifica interventi sanitari più generali.
- Da quanto esposto appare evidente come sia necessaria la costituzione di gruppi multidisciplinari per una valutazione congiunta dei dati epidemiologici e clinici per la pianificazione di interventi preventivi specifici e mirati.

#### Prevenzione delle malformazioni congenite: Ruolo dei Registri

- La riduzione della mortalità e della morbilità neonatale e infantile soprattutto da malattie infettive e la necessità di assicurare a madre e figlio le migliori condizioni di salute rendono i difetti congeniti un obiettivo prioritario di sanità pubblica.
- I difetti congeniti comprendono ogni anomalia morfologica (strutturale), funzionale e biochimico-molecolare che può insorgere nell'embrione o nel feto dal concepimento alla nascita indipendentemente dal momento della diagnosi.
- L'eziologia dei difetti congeniti può essere genetica, ambientale, dovuta all'interazione tra geni e ambiente o come nella maggioranza dei casi sconosciuta. La capacità di identificare una specifica eziologia rende più efficace la possibilità di prevenire e gestire la condizione per il singolo e per la famiglia. Questo obiettivo può essere raggiunto con interventi sanitari e sociali e rendendo accessibili i servizi e le nuove tecnologie.
- La consapevolezza della rilevanza numerica dei difetti congeniti e del loro peso assistenziale e le aumentate conoscenze sulla possibilità di prevenirli, hanno messo in evidenza la necessità di

stabilire delle strategie basate sull'evidenza per sviluppare servizi per la loro gestione e prevenzione.

- Le malformazioni congenite (MC) sono comprese tra i difetti congeniti e rientrano tra le malattie rare, condizioni per le quali si stanno sviluppando a livello nazionale e internazionale azioni di valutazione dell'impatto sanitario e politiche condivise di assistenza medica e farmaceutica.
- Sta emergendo una crescente evidenza che il 70% dei difetti congeniti può essere prevenuto o adeguatamente curato per ridurre la morbilità e/o la disabilità e migliorare la sopravvivenza.
- I diversi momenti in cui si agisce categorizzano i diversi tipi di prevenzione. Si parla di prevenzione primaria quando si agisce prima del concepimento o in epoca peri-concezionale, di prevenzione secondaria quando si agisce durante la gravidanza (es screening ecografico) e terziaria dopo la nascita con interventi medici o chirurgici.
- E' evidente come siano diverse le strategie per raggiungere l'obiettivo finale e come sia sempre più rilevante concentrarsi sulla prevenzione primaria.

#### Prevenzione primaria: pianificazione della risposta ai bisogni assistenziali

- La prevenzione primaria comprende interventi di promozione della salute e l'identificazione di "fattori di rischio" che, agendo prima della manifestazione della patologia, sono in grado di prevenirne l'occorrenza.
- Oltre il 40% delle gravidanze risulta non programmata e la scoperta di attendere un figlio avviene quando è già passato il momento più sensibile dello sviluppo fetale. Si deve perciò promuovere il concetto di "preconception care" cioè di tutti quegli interventi che possono essere adottati prima del concepimento per promuovere la salute delle madri e dei futuri figli. La promozione di stili di vita adeguati e la riduzione dell'esposizione a sostanze potenzialmente teratogene è quindi un elemento di precauzione da iniziare prima dell'eventuale concepimento
- Gli interventi di prevenzione primaria delle MC possono essere rivolti alla popolazione nel suo insieme o specificamente al singolo. Per quanto attiene alle MC la popolazione di riferimento sono tutte le donne in età fertile mentre gli interventi ai singoli riguardano le coppie ad aumentato rischio. Questa distinzione è prerequisite indispensabile per mirare gli interventi e renderli più efficaci.
- Per le MC la possibilità di dividere gli interventi di prevenzione in considerazione della eziologia, condizioni geneticamente determinate e condizioni determinate da cause non genetiche, fornisce ulteriori elementi per la prevenzione.
- L'identificazione dei servizi e la loro "strutturazione" rende possibile identificare i bisogni, gli interventi per ridurre le ineguaglianze, migliorare la salute, fornire elementi per decisioni motivate e consapevoli e infine per pianificare e programmare (anche con la valutazione dei costi). Si rende indispensabile avere a disposizione:
  - dati demografici di riferimento per la popolazione
  - indicatori per il monitoraggio di condizioni selezionate in grado di misurare gli effetti degli interventi decisi
  - raccolta e analisi delle politiche adottate, dei servizi coinvolti in termini di disponibilità, qualità e rapporti costi/efficacia
  - identificazione dei bisogni non ancora coperti

- analisi della situazione attuale per lo sviluppo di strategie future adeguate con identificazione delle priorità.
- Le diverse strategie devono quindi tener conto della disponibilità e accessibilità dei servizi (EQUITA') e devono necessariamente coinvolgere il maggior numero di professionisti e di responsabili della sanità pubblica. Proprio in momenti di mancanza di risorse la messa in rete di servizi (integrazione funzionale) e la valutazione di quanto prodotto, rende possibile capitalizzare le risorse.
- In considerazione di quanto su esposto il comitato scientifico del registro IMER (Indagine sulle Malformazioni Congenite in Emilia Romagna) propone delle raccomandazione per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite in questa Regione. Queste raccomandazioni vedono come necessaria la costituzione di un gruppo multidisciplinare regionale non solo per la loro attuazione ma anche per il monitoraggio e la valutazione degli interventi che si riterrà opportuno proporre. Il gruppo di lavoro deve essere strettamente integrato con il Servizio delle malattie rare.

Raccomandazioni per la prevenzione primaria delle Malformazioni congenite;

1. Promuovere la responsabilità individuale: consapevolezza per le coppie che desiderano un figlio di pianificare la gravidanza e di adottare adeguati stili di vita e comportamenti nutrizionali corretti
2. Promuovere la responsabilità collettiva: informare la popolazione e formare gli operatori sanitari sulla possibilità di prevenire le malformazioni congenite con comportamenti adeguati e appropriata organizzazione e uso dei servizi
3. Promuovere l'organizzazione strutturata di servizi sanitari: identificare in epoca pre-concezionale possibili fattori di rischio mettendo a disposizione servizi di consulenza per la popolazione in generale e in particolare per le coppie con fattori di rischio (precedenti eventi sfavorevoli e/o patologie genetiche in famiglia) e una rete di servizi per la salute delle donne
4. Promuovere interventi per specifici fattori di rischio; es diabete ed epilessia
5. Promuovere l'equità di accesso ai servizi; identificare nella popolazione le comunità a più alto rischio di difficoltà di accesso a servizi
6. Promuovere la sanità pubblica mediante strategie integrate e condivise; costruire programmi di prevenzione in generale (es vaccinazioni, promozione uso acido folico) e in particolare per popolazioni a rischio identificando le priorità
7. Promuovere la difesa dell'ambiente domestico e di lavoro; collaborare con i servizi preposti (es ARPA) per la identificazione monitoraggio di rischi ambientali
8. Promuovere la valutazione dei servizi e l'uso di indicatori; collaborare con i servizi preposti a livello regionale(es percorso nascita) e istituire gruppi multidisciplinari
9. Promuovere la ricerca per decisioni basate sull'evidenza; collaborare con l'Agenzia sanitaria e sociale della Regione
10. Promuovere collaborazioni nazionali e internazionale attraverso l'uso dei registri

## 7.2 Flusso informativo delle esenzioni

I soggetti con patologia rara fruiscono dell'esenzione rilasciata dai Dipartimenti di Cure Primarie. La registrazione delle esenzioni è effettuata dal 2001 e attualmente tale flusso è integrato con le certificazioni inserite nel Registro.

I dati del flusso esenzioni rilevano le esenzioni rilasciate per malattie rare e attive al 31 dicembre 2011 nelle 11 Aziende USL della Regione Emilia-Romagna.

Il totale regionale è pari a 16.770 esenzioni (celiachia esclusa).

Nella Tabella 17 sono riportati i codici di esenzione delle patologie più frequenti (singole o gruppi di patologie).

*Tabella 17. Patologie rare più frequentemente rilevate dal flusso esenzioni*

RDG010	ANEMIE EREDITARIE	1.268
RMG010	CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	1.262
RDG020	DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	1.052
RC0040	PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	715
RF0280	CHERATOCONO	629
RBG010	NEUROFIBROMATOSI	569
RCG100	ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DEL FERRO	534
RM0030	CONNETTIVITE MISTA	476
RFG110	DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	452
RF0100	SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	385
RN0660	DOWN SINDROME DI	348
RCG040	DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	345
RCG070	ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE	268
RCG160	IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	265
RL0030	PEMFIGO	262
RFG060	NEUROPATIE EREDITARIE	251
RCG020	SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE	245
RF0180	POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	244
RN0680	TURNER SINDROME DI	243
RC0210	BEHÇET MALATTIA DI	237
RFG080	DISTROFIE MUSCOLARI	234



## 8. FARMACEUTICA - Flusso AFO

Il monitoraggio dell'utilizzo e della spesa correlata ai farmaci per gli assistiti con malattia rara viene attuato utilizzando la modalità prevista dalla Circolare Regionale n. 12/2003 e dalla sua integrazione con specifica nota dell'11 aprile 2005 che prevedono l'introduzione di un campo specifico (flag R) nel flusso AFO - che rileva i farmaci distribuiti in regime di erogazione diretta - per il riconoscimento specifico dei farmaci per i pazienti con malattia rara.

Tuttavia i dati qui riportati riferiti al periodo 2005-2012 e derivati dall'analisi dell'utilizzo del suddetto campo sono da considerarsi parziali in quanto l'interpretazione delle Aziende della suddetta Circolare è stata disomogenea: alcune Aziende hanno compilato il campo solo per i farmaci al di fuori dei Livelli essenziali di assistenza, mentre altre hanno compilato il campo per tutti i farmaci erogati ai pazienti con malattia rara.

Di seguito vengono riportati i 20 principi attivi più frequentemente erogati e i 20 per i quali è stata maggiore la spesa a carico del Servizio sanitario regionale. Nella Tabella 19 viene indicata in ultima riga la spesa totale comprendente tutti i principi attivi per i quali è stato compilato lo specifico campo.

L'analisi dei dati elaborati dal Servizio Politica del Farmaco evidenzia che la spesa totale per farmaci per malattia rara (seppur sottostimata per le ragioni precedentemente descritte) ammonta a quasi 65 milioni di euro nel periodo 2005-2012.

Per la sopradescritta disomogeneità di interpretazione da parte delle Aziende sanitarie circa l'utilizzo del flag R, si ritiene che questi dati relativi sia al consumo che alla spesa farmaceutica siano in realtà sottostimati.

**Tabella 18. Principi attivi per malattia rara maggiormente consumati in DDD (2005-2012)**

Principio attivo	2005-2008	2009	2010	2011	2012	Consumo totale
Tocoferolo (vit E)	175.230	79.305	79.378	87.640	128.210	374.533
Idebenone	48.960	45.945	51.555	79.110	102.676	279.286
Acido ascorbico (vit C)	136.585	76.100	59.860	49.955	60.090	246.005
Riluzolo	42.224	32.581	40.460	39.844	55.020	167.905
Ubidecarenone	46.926	16.646	25.466	36.730	54.574	133.416
Sodio ipoclorito	500	10.600	42.200	41.800	32.675	127.275
Multienzimi (lipasi, proteasi ecc.)	1.180	2.800	14.640	29.740	30.220	77.400
Lacrime artificiali e altri preparati indifferenti	7.660	5.183	16.942	26.716	28.883	77.724
Tiamina (vit. B1)	13.440	12.480	20.856	19.998	25.560	78.894
Leuprolide	979	1.259	1.007	7.024	23.256	32.547
Testosterone	3.903	4.989	9.056	14.591	21.586	50.222
Levocarnitina	11.529	5.715	10.146	14.603	18.626	49.090
Idrocortisone	5.475	7.952	17.773	15.658	17.833	59.216
Fludrocortisone	9.428	7.711	11.750	12.511	15.815	47.787
Ramipril	2.268	4.452	11.172	18.648	14.700	48.972
Fattore VIII	19.310	10.792	8.240	12.915	13.496	45.443
Lansoprazolo	13.399	6.958	8.358	12.145	13.370	40.831
Acido acetilsalicilico	9.500	5.460	8.180	14.150	12.120	39.910
Piridossina (vit B6)	8.269	6.469	8.606	8.475	11.550	35.100
Triptoreli na	4.757	2.575	3.246	4.086	11.166	21.073

**Tabella 19. Principi attivi per malattia rara che incidono maggiormente sulla spesa farmaceutica (2005-2012)**

Principio attivo	2005-2008	2009	2010	2011	2012	Spesa totale
Fattore VIII	€ 7.024.298	€ 3.914.931	€ 3.441.818	€ 4.469.197	€ 4.425.680	€ 23.275.923
Imiglucerasi	€ 2.500.598	€ 1.007.373	€ 1.044.345	€ 1.297.933	€ 1.430.211	€ 7.280.459
Agalsidasi alfa	€ 874.809	€ 646.662	€ 1.111.392	€ 1.107.041	€ 1.117.198	€ 4.857.102
Nonacog alfa	€ 1.562.161	€ 614.204	€ 536.768	€ 584.928	€ 524.066	€ 3.822.127
Attività di bypass dell'inibitore del fattore VIII	€ 619.150	€ 526.625	€ 506.221	€ 709.850	€ 1.107.096	€ 3.468.942
Agalsidasi beta	€ 1.728.053	€ 825.400	€ 310.402	€ 196.267	€ 165.883	€ 3.226.004
Eculizumab	€ 0	€ 894.162	€ 909.358	€ 774.978	€ 610.109	€ 3.188.607
Eptacog alfa (attivato)	€ 1.001.076	€ 134.491	€ 273.311	€ 219.367	€ 244.541	€ 1.872.785
Riluzolo	€ 323.208	€ 243.703	€ 310.209	€ 314.129	€ 431.678	€ 1.622.927
Deferasirox	€ 99.051	€ 150.931	€ 231.237	€ 379.035	€ 615.659	€ 1.475.913
Alglucosidasi alfa	€ 0	€ 0	€ 190.528	€ 301.380	€ 371.052	€ 862.960
Fattore di Von Willebrand e fattore VIII in associazione	€ 0	€ 12.623	€ 16.830	€ 133.543	€ 639.539	€ 802.535
Sapropterina	€ 0	€ 0	€ 89.546	€ 242.182	€ 456.287	€ 788.015
Idursulfasi	€ 0	€ 0	€ 12.870	€ 240.079	€ 443.281	€ 696.230
Fattore IX	€ 19.917	€ 84.287	€ 77.992	€ 197.122	€ 217.941	€ 597.259
Miglustat	€ 325.480	€ 66.566	€ 93.193	€ 73.223	€ 0	€ 558.463
Idebenone	€ 63.095	€ 59.912	€ 69.198	€ 102.612	€ 135.129	€ 429.945
Sodio fenilbutirrato	€ 150.374	€ 23.929	€ 21.797	€ 42.310	€ 47.705	€ 286.116
Deferiprone	€ 9.441	€ 37.983	€ 48.211	€ 51.461	€ 111.196	€ 258.292
Velaglucerasi alfa	€ 0	€ 0	€ 0	€ 105.239	€ 152.011	€ 257.250
<b>Totale (tutti i farmaci con flag R)</b>	<b>€ 17.187.295</b>	<b>€ 9.782.630</b>	<b>€ 10.303.071</b>	<b>€ 12.766.386</b>	<b>€ 14.924.649</b>	<b>€ 64.964.031</b>

## 9. FOCUS: CISTITE INTERSTIZIALE

Tra le patologie rare censite dal sistema informativo, la cistite interstiziale è tra le più idonee per approfondire alcuni aspetti legati alla certificazione delle diagnosi e dei piani terapeutici sul Sistema informativo, per diversi motivi:

- in Regione Emilia-Romagna viene trattata in un solo Centro;
- esiste un protocollo farmacologico approvato per il trattamento della patologia;
- la numerosità dei pazienti è adeguata per l'approfondimento di alcuni aspetti della patologia.

Tra le malattie dell'apparato urinario la cistite interstiziale (CI) o, come attualmente viene definita, IC/BPS (interstitial cystitis/painful bladder syndrome), è particolarmente complessa e ad essa si accompagna un impatto negativo sulla qualità di vita.

I sintomi che la caratterizzano sono il dolore al riempimento vescicale che può aumentare al momento della minzione e severa pollachiuria frequentemente accompagnata da urgenza minzionale. Tali sintomi possono essere associati a disuria e/o dolore durante i rapporti e si osserva una negatività dell'urinocoltura.

La CI non ha ancora una eziologia definita anche se molte sono le ipotesi e fra queste le più accreditate sono quelle che fanno riferimento a genesi autoimmune, neurogena, infettiva.

Più recentemente sono state studiate ipotesi eziologiche nell'ambito genetico.

Il riconoscimento della patologia in fase precoce è spesso ritardato a causa della ridotta specificità dei sintomi e comporta spesso un lungo e complesso iter diagnostico.

La diagnosi si effettua attraverso una accurata anamnesi, mettendo in particolare evidenza l'intensità e la durata del dolore, e tramite biopsia vescicale con evidenza di mastociti, anche se a tutt'oggi non è più universalmente considerata indispensabile.

La idrodistensione ed il test al potassio non hanno caratteristiche di specificità assolute.

Vista la difficoltà a raggiungere una diagnosi in tempi brevi per i pazienti e visto il pesante impatto sulla qualità di vita degli stessi è quindi evidente quale sia l'importanza sociale ancor prima che clinica che riveste questa patologia, e tale considerazione prende ancora più forza se viene considerato l'aspetto terapeutico.

Non è infine da sottovalutare il fatto che, a fronte di una prevalenza della CI che varia in letteratura a valori compresi fra 100 e 500/100.000 con maggiore frequenza di diagnosi nel sesso femminile, non vi sia uguale riscontro nella statistica relativa alla certificazione di malattia rara nella Regione Emilia-Romagna, dove si trova una casistica inferiore.

Il fatto che solo 61 pazienti siano certificati su tutta la popolazione regionale e che il tempo medio alla diagnosi sia estremamente lungo superando l'anno, devono essere un punto di partenza per riflettere sulla necessità di informazione/formazione sia a livello medico che a livello dei pazienti stessi.

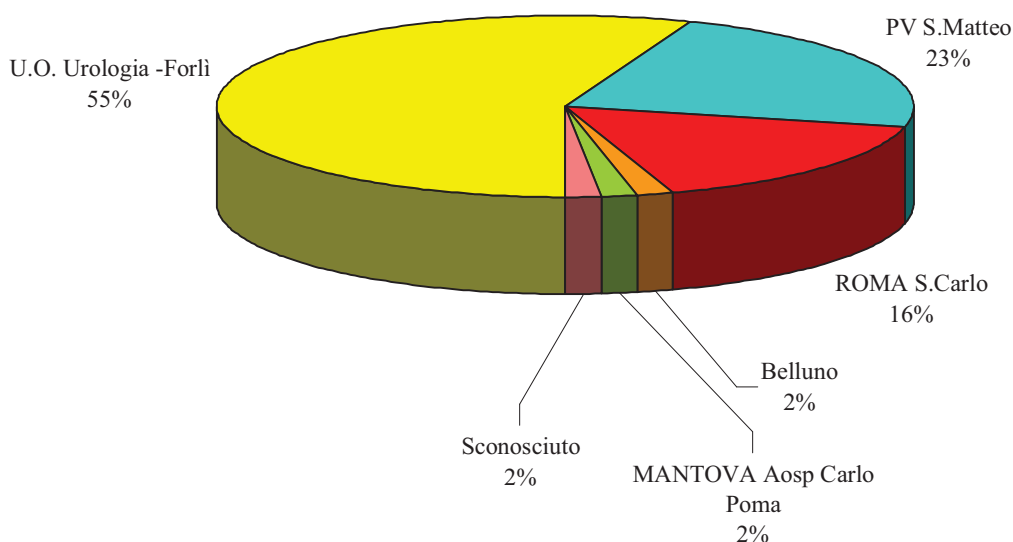
Anche sul territorio nazionale la situazione non è migliore, ma la valutazione che oggi, grazie alla informatizzazione delle certificazioni di malattia rara, può essere fatta è un punto di partenza fondamentale per costruire presso questa Regione un sistema che permetta, attraverso una capillare informazione ai pazienti ed una formazione dei medici, di portare alla diagnosi numerosi pazienti che al momento hanno certamente una importante compromissione della qualità di vita senza poter fruire di una terapia adeguata.

Sarà inoltre possibile, creando una rete interregionale, procedere alla valutazione delle nuove terapie per giungere alla definizione di protocolli regionali che offrano ai pazienti una comune strategia terapeutica.

Un primo passo è stato fatto con l'approvazione del protocollo terapeutico citato nel paragrafo 3; tale protocollo è stato condiviso tra i professionisti di più Regioni al fine di garantire una omogeneizzazione del trattamento di questa patologia.

Di seguito vengono riportate alcune statistiche sulla patologia, desunte sia dal Sistema Informativo che dalle pratiche cartacee presenti prima dell'avvio del Sistema.

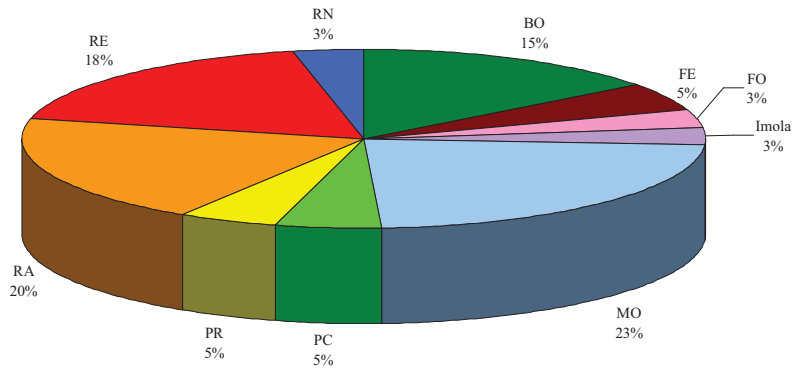
Nella Figura 12 viene riportato il Centro certificante: più della metà dei pazienti sono trattati nel Centro di Forlì, anche se rimane rilevante una percentuale di pazienti seguiti fuori Regione.



**Figura 12.**  
**Centro curante**  
**per la Cistite**  
**Interstiziale**

Nella Figura 13 viene riportata l'azienda USL di residenza dei pazienti: confrontando i certificati con i dati di popolazione risulta che in alcune aziende la patologia sia diagnosticata in misura molto maggiore rispetto ad altre. Questo dato dovrà portare ad analisi più approfondite per valutare le cause del fenomeno.

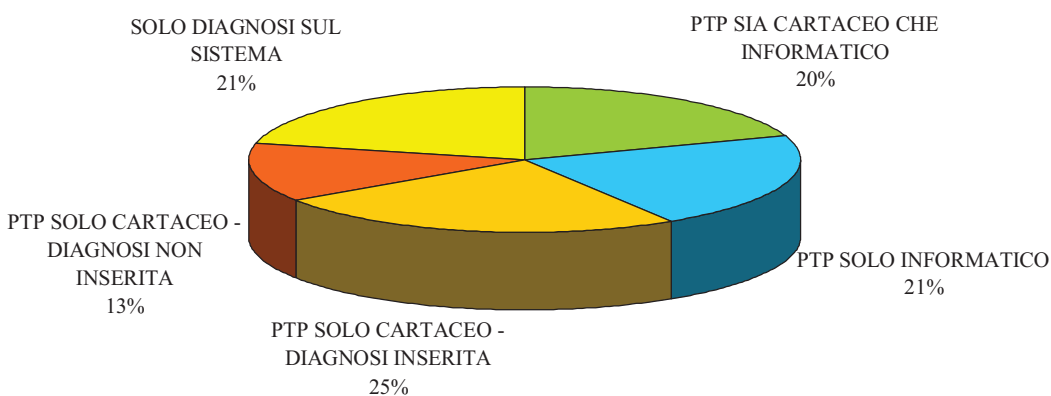
**Figura 13. Azienda USL di residenza per la Cistite Interstiziale**



Nella Figura 14 viene riportata la situazione dei pazienti rispetto all’inserimento della diagnosi e del piano terapeutico sul Sistema Informativo.

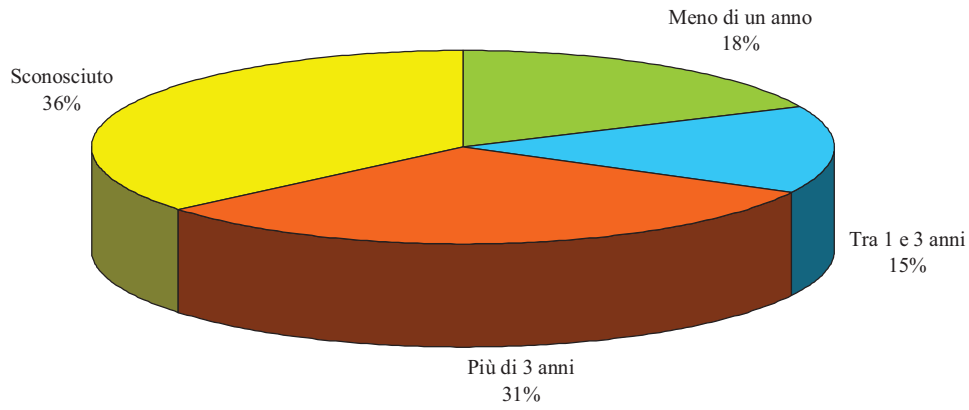
Emergono diversi dati interessanti:

- per il 13% dei pazienti non sono stati inseriti né la diagnosi né il piano terapeutico: occorre conoscere le motivazioni per le quali questi pazienti non risultano nel registro;
- per il 25% dei pazienti non è stato inserito sul Sistema il piano terapeutico, ma è rilevabile il piano cartaceo prima dell’avvio del Sistema: è necessario conoscere con quali modalità accedono alle terapie farmacologiche, soprattutto quelle al di fuori dei Livelli Essenziali di Assistenza;
- per il 21% dei pazienti non è stato inserito sul Sistema il piano terapeutico, e non è inoltre rilevabile il piano cartaceo prima dell’avvio del Sistema: riveste ancora più importanza capire in che modo questi pazienti accedano alle terapie farmacologiche;
- l’87% dei pazienti sono rilevati dal Sistema, in quanto sono inseriti o la diagnosi o il piano terapeutico o entrambi.



**Figura 14. Inserimento dei pazienti con Cistite Interstiziale sul Sistema Informativo**

Nella Figura 15 viene infine riportato il dato relativo al ritardo diagnostico, inteso come lasso di tempo (espresso in anni) intercorso tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi. La media del ritardo diagnostico è di 7 anni: è necessario pertanto, come sopra specificato, aumentare la sensibilizzazione dei medici sul sospetto diagnostico di alcune patologie rare dopo l'osservazione di alcuni sintomi, seppure aspecifici.



**Figura 15. Ritardo diagnostico nella Cistite Interstiziale**

## 10. RIFERIMENTI NORMATIVI

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 1 marzo 2000 n. 556. Approvazione di linee guida per l'attuazione del Piano Sanitario Regionale 1999-2001". *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 77, 2 maggio 2000.*

Italia. Decreto ministeriale 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. *Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario n. 180/L 12 luglio 2001.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 22 luglio 2002, n. 1267. Piano sanitario regionale 1999/2001 - Approvazione di linee guida per l'organizzazione delle aree di attività di livello regionale secondo il modello Hub and Spoke. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 119, 28 agosto 2002.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 2 febbraio 2004, n. 160. Istituzione della Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, ai sensi del DM 18.05.2001, n. 279. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 24, 20 febbraio 2004.*

Regione Emilia-Romagna. Circolare regionale 24 novembre 2004, n. 18. Note esplicative riguardo l'applicazione della Delibera di Giunta regionale n. 160 del 2.02.2004 "Istituzione della Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, ai sensi del DM 18.05.2001, n. 279".

Regione Emilia-Romagna. Determinazione del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali 28 giugno 2004, n. 8620. Istituzione del Gruppo tecnico per le malattie rare di cui alla Delibera di Giunta regionale n. 160/2004.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 17 gennaio 2005, n. 25. Inserimento della 'sensibilità chimica multipla' (MCS) nell'elenco delle malattie rare di cui al DM 279/01, individuazione del relativo centro di riferimento e altri provvedimenti in materia di malattie rare. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 25, 16 febbraio 2005.*

Regione Emilia-Romagna. Circolare regionale 20 giugno 2003, n. 12. Specifiche per il Sistema Informativo e la rilevazione dell'assistenza farmaceutica ospedaliera (AFO) e nota integrativa prot. ASS/INS/05/14791 dell'11 aprile 2005.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 2 novembre 2005, n. 1708. Organizzazione della Rete regionale Hub & Spoke per la Talassemia. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 154, 23 novembre 2005.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 19 dicembre 2005, n. 2124. Aggiornamento dell'elenco dei centri autorizzati per le malattie rare di cui alla Delibera di Giunta regionale 160/04 e altri provvedimenti in materia. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 2, 5 gennaio 2006.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 27 marzo 2006, n. 395. Organizzazione della Rete Hub & Spoke per le Glicogenosi. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 68, 23 maggio 2007.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 27 marzo 2006, n. 396. Organizzazione della Rete regionale Hub & Spoke per la Fibrosi Cistica.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 29 dicembre 2006, n. 1966. Organizzazione della Rete regionale Hub & Spoke per la Sindrome di Marfan. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 21, 14 febbraio 2007.*

Regione Emilia-Romagna. Circolare regionale 4 giugno 2007, n. 6. Avvio Sistema di certificazione diagnostica e attestazione di esenzione per malattie rare, di cui al D.M. 279/2001.

Proni S, Favero L, Salvi F, Calzolari E, Cicognani A, Mazzolani M, Rozzi E, Volta M, De Ponti F, La rete di assistenza per le malattie rare: esperienza del gruppo tecnico della Regione Emilia Romagna, *Giornale italiano di Farmacia clinica, 22, 2, 2008*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 27 luglio 2009, n. 1110. Organizzazione della Rete regionale Hub & Spoke per le malattie rare scheletriche. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 152, 26 agosto 2009*

Regione Emilia-Romagna – Servizio Sanitario Regionale. Il Registro regionale per le malattie rare dell’Emilia-Romagna – Analisi dei dati di attività 2007-2009 e confronto con altri flussi informativi. *Febbraio 2011.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 1 febbraio 2010, n. 107. Allargamento dello screening neonatale per le malattie metaboliche ereditarie. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 38, 3 marzo 2010.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 29 novembre 2010, n. 1832. Individuazione dei medicinali erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo per assistiti con malattie rare neurologiche ex DM 18 maggio 2001 n. 279. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 1, 5 gennaio 2011.*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 19 dicembre 2011, n. 1897. Organizzazione della Rete regionale Hub & Spoke per le malattie rare pediatriche. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 12, 18 gennaio 2012*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 19 dicembre 2011, n. 1898. Istituzione della rete Hub & Spoke per le malattie metaboliche ereditarie oggetto di screening neonatale e organizzazione del percorso di presa in carico globale del paziente in età pediatrica. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna n. 12, 18 gennaio 2012*

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 21 gennaio 2013, n. 54. Individuazione dei medicinali erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo per assistiti con cistite interstiziale, malattie rare dermatologiche, malattie rare oftalmologiche e malattie metaboliche ereditarie ex DM 18 maggio 2001 n. 279.



