

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

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

*Analisi dei dati di attività 2007-2010
e confronto con altri flussi informativi*

- SECONDA EDIZIONE -

*Redazione a cura di Matteo Volta, Elisa Rozzi e Elisa Calzolari 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 2011

In occasione della seconda edizione del convegno “formazione, informazione ed ascolto in Emilia-Romagna”, organizzato nell’ambito della Giornata mondiale delle malattie rare, viene presentata la seconda edizione del 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 ed è stato sviluppato in collaborazione con la Regione Veneto. Al sistema hanno aderito le Province autonome di Trento e Bolzano e la Regione Liguria.

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.

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.

Dal 2011 il sistema verrà integrato con un nuovo modulo che coinvolgerà i servizi farmaceutici delle Aziende sanitarie, permettendo la completa informatizzazione delle prescrizioni farmaceutiche per i pazienti.

I dati presentati nel report si riferiscono al periodo giugno 2007-dicembre 2010.

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 8188.

I dati confermano sostanzialmente nelle percentuali quanto evidenziato dalla prima edizione del report.

L’analisi ha evidenziato che:

- il 68,1% dei casi è diagnosticato dalle Aziende Ospedaliere, Ospedaliero-Universitarie e dall’IRCCS Rizzoli;
- il 30,4% delle diagnosi di malattia rara viene effettuata in età pediatrica (da 0 a 14 anni);
- il 53,9% dei casi certificati è di sesso femminile;
- quattro gruppi di patologie rare (sangue, sistema nervoso, malattie delle ghiandole endocrine e malformazioni congenite) rappresentano il 62,08% del totale delle diagnosi;
- il 18,3% dei pazienti diagnosticati 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;
- il 4,3% dei casi risulta registrato da parte dei Distretti, in quanto le diagnosi sono state effettuate da Centri al di fuori della Regione Emilia-Romagna: questo dato certifica la bassa mobilità passiva della Regione.

Il report rappresenta uno strumento fondamentale per una riflessione condivisa tra i professionisti coinvolti nei processi 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 - Sistema informativo
3. Risultati (al 31 dicembre 2010)
 - 3.1 Registrazione dei casi
 - 3.2 Casistica
 - 3.2.1 Azienda certificatrice
 - 3.2.2 Età alla certificazione
 - 3.2.3 Sesso
 - 3.2.4 Patologie più diagnosticate
 - 3.2.5 Gruppi di patologie
 - 3.2.6 Residenza
 - 3.3 Casistica differenziata per gruppi di patologie
 - 3.2.1 Età
 - 3.2.2 Sesso
4. Reti Hub & Spoke
5. L'allargamento dello screening neonatale per le malattie metaboliche
6. Collegamento con altri flussi informativi
 - 6.1 Registro regionale per le malformazioni congenite (IMER)
 - 6.2 Flusso informativo delle esenzioni
7. Farmaceutica - Flusso AFO
8. Bibliografia

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 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie", è stata istituita la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, con l'obiettivo di migliorare la qualità dell'assistenza e di realizzare la raccolta di dati epidemiologici per la programmazione di interventi di sanità pubblica attraverso l'attivazione, presso l'Istituto Superiore di Sanità, del Registro Nazionale Malattie Rare.

Il D.M. 279 del 2001 individua le malattie e i gruppi di malattie rare, identificate da uno specifico codice, per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria.

Secondo il D.M. 279 del 2001, la Rete si articola in Presidi accreditati per la diagnosi e la cura delle malattie rare. Questi vengono appositamente individuati dalle Regioni tra quelli in possesso di documentata esperienza e dotati di strutture di supporto e di servizi complementari, compresi eventuali servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

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**. Tale rete è costituita dalle diverse Aziende Sanitarie presso le quali insistono i Centri Autorizzati alla certificazione e al trattamento delle singole malattie rare identificate secondo la codifica indicata nel DM 279/01.

Fino al 18 giugno 2007 la certificazione di malattia rara e il PTP dovevano essere predisposti secondo una modulistica comune a tutta la Regione, come da modello allegato alla DGR. Dal giugno 2007 è stato implementato il **Sistema Informativo per le malattie rare** (descritto al paragrafo 2), che collega i Centri Autorizzati (deputati alla certificazione di diagnosi) e i Dipartimenti di Cure Primarie che rilasciano la certificazione di esenzione.

Il PTP (per ora ancora cartaceo) deve riportare, oltre ai dati anagrafici ed anamnestici del paziente, i farmaci e le prestazioni necessarie al paziente stesso e il termine di scadenza del piano.

Nel gennaio 2006, a seguito di una revisione dei Centri Autorizzati per le malattie rare, è stato pubblicato su *Saluter* (il portale internet del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna) un **motore di ricerca per le malattie rare**, consultabile al sito <http://www.saluter.it/malattierare/>. Tale strumento, facilmente fruibile dai Medici di Medicina Generale, dai Pediatri di Libera Scelta e da tutti i cittadini, è di grande utilità poiché è possibile - inserendo il nome o il sinonimo della patologia, parte del nome o il codice di esenzione ministeriale - risalire a tutti i Centri Autorizzati

della Regione che trattano una determinata patologia. Di ogni Centro sono descritti l'indirizzo e il numero di telefono.

Inoltre è possibile consultare tutti i Centri afferenti ad ogni Azienda Sanitaria della Regione e visualizzare le patologie dagli stessi trattate.

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 dagli specialisti maggiormente coinvolti nell'assistenza alle malattie rare (un neurologo, un genetista e un pediatra), da un farmacologo, da un medico di organizzazione ospedaliera e da due rappresentanti rispettivamente 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 dell'erogazione in regime di esenzione dei farmaci non inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza (farmaci di fascia C, farmaci di fascia A *off label*, parafarmaci, presidi medici).

Con la DGR n. 25/05 sono state individuate due modalità di autorizzazione all'erogazione in esenzione dalla partecipazione al costo per i farmaci non inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza:

- il primo prevede l'autorizzazione per tutti gli assistiti portatori della specifica patologia, da effettuarsi attraverso atto deliberativo regionale;
- il secondo prevede che tale autorizzazione sia valida solo per il singolo assistito, non generalizzabile ad altri pazienti portatori della medesima patologia, e da effettuarsi attraverso specifica autorizzazione dell'Assessorato Sanità e Politiche Sociali.

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.

Una rete Hub & Spoke, oltre al fine di individuare i centri con la maggiore esperienza, nasce anche dalla necessità di creare protocolli diagnostico-terapeutici comuni a tutto il territorio regionale: l'obiettivo è di raggiungere un'uniformità nella presa in carico di pazienti con malattia rara, evitando disomogeneità di trattamento nei diversi Centri regionali. La stesura di tali protocolli è affidata agli specialisti afferenti alla rete Hub & Spoke, ai rappresentanti delle Associazioni dei pazienti e ai rappresentanti della Direzione Sanità e Politiche Sociali della Regione, appositamente riuniti in Gruppi Tecnici per le singole patologie.

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; dalla formulazione della diagnosi il SIMR 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.

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 individuare le azioni da compiere. I dati del Registro della Regione Emilia-Romagna andranno poi ad alimentare il Registro Nazionale Malattie Rare.

A più di tre anni dall'attivazione del Sistema sono stati registrati più di 8000 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 2010: 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.

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

Come descritto nel paragrafo 1, 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.

L'iter di autorizzazione prevede che il Centro invii la pratica - comprendente la scheda di prescrizione, il certificato di diagnosi e il piano terapeutico personalizzato - all'Azienda USL dell'assistito, la quale provvederà ad inoltrarla all'Assessorato alle Politiche per la Salute della Regione. Il Gruppo Tecnico Regionale per le Malattie Rare valuta, basandosi su dati di letteratura, se concedere o meno il farmaco e le autorizzazioni/diniegghi vengono comunicati all'Azienda richiedente dai competenti Servizi dell'Assessorato Politiche per la Salute.

Le autorizzazioni vengono formulate in base al parere espresso dal GTMR. Il gruppo in seduta plenaria valuta le richieste provenienti dalle Aziende USL ed esprime un parere motivato dopo aver consultato la letteratura e le specifiche banche dati biomediche a riguardo. Qualora le pratiche risultino incomplete o poco chiare, il gruppo invita il Centro che fa richiesta a integrarla con ulteriore documentazione.

I farmaci che vengono concessi come estensione dei LEA ai residenti della Regione Emilia Romagna (modalità che prevede l'approvazione con Delibera), vengono proposti dal GTMR sulla base di studi di letteratura che ne comprovino l'efficacia per tutti i pazienti affetti dalla specifica patologia rara.

La Regione Emilia-Romagna collabora da alcuni anni con la Regione Veneto nel campo delle malattie rare condividendo con essa gli strumenti tecnici che permettono di creare un registro regionale e le linee generali di programmazione dell'assistenza ai pazienti.

A tale proposito sono stati individuati diversi tavoli tecnici (distinti per branca specialistica) ai quali partecipano gli specialisti dell'Area Vasta del Nord Est Italia costituita da Regione Veneto, Regione Friuli Venezia Giulia, Provincia Autonoma di Trento e Provincia Autonoma di Bolzano e della Regione Emilia-Romagna. Compito di questi tavoli è 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.

Attualmente è stato approvato in Regione Emilia-Romagna con Delibera di Giunta regionale n. 1832/2010 il documento relativo ai farmaci per le patologie rare neurologiche e sono in corso di approvazione i documenti relativi ai farmaci per la cistite interstiziale, per le patologie rare oculari, per le patologie rare dermatologiche e per le patologie rare ad interesse odontostomatologico.

In Tabella 1 sono indicati i farmaci al di fuori dei livelli essenziali di assistenza autorizzati con Delibera Regionale.

Tabella 1. Farmaci concessi come estensione dei LEA con Delibera di Giunta Regionale

Farmaco	Patologia rara	Delibera di Giunta di autorizzazione
Vitamina C	Sclerosi Laterale Amiotrofica	DGR 25/2005
Vitamina E	Sclerosi Laterale Amiotrofica	DGR 25/2005
Betaina	Omocistinuria	DGR 2124/2005
Acido Folico	Omocistinuria	DGR 2124/2005
Vitamina B6	Omocistinuria	DGR 2124/2005
Tiopronina	Cistinuria	DGR 2124/2005
Complesso esapotassico esasodico pentacitrato	Cistinuria	DGR 2124/2005
Zinco solfato	Deficienza congenita di zinco	DGR 2124/2005
Amantadina	Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski	DGR 1832/2010
Baclofene 10mg (La formulazione da 25 mg è classificata in fascia A di rimborsabilità)	Per il sintomo spasticità in:	DGR 1832/2010
	Adrenoleucodistrofia	
	Ceroido-lipofuscinosi	
	Distonia di torsione idiopatica	
	Gangliosidosi	
	Leucodistrofie	
	Sclerosi laterale amiotrofica	
	Sclerosi laterale primaria	
	Paraplegia spastica ereditaria	
	Epilessia mioclonica progressiva	
Mioclono essenziale ereditario		
Clobazam	Per le Epilessie farmaco-resistenti in:	DGR 1832/2010
	Ceroido-lipofuscinosi	
	Epilessia mioclonica progressiva	
	Gangliosidosi	
	Malattia di Alpers	
	Mioclono essenziale ereditario	
Sindrome di West		
Vitamina E	Atassia da deficit di vit E (AVED)	DGR 1832/2010
Piracetam	Epilessia Mioclonica Progressiva	DGR 1832/2010
CoQ10/Ubidecarenone	Acidosi lattiche primitive	DGR 1832/2010
	Malattia di Leigh	
	Sindrome di Kearns-Sayre	
	Atrofie Ottiche Ereditarie	
	MERFF	
	MELAS	
Idebenone	Acidosi lattiche primitive	DGR 1832/2010
	Malattia di Leigh	
	Sindrome di Kearns-Sayre	
	Atrofie Ottiche Ereditarie	

	MERFF	
	MELAS	
Levocarnitina (già in fascia A di rimborsabilità con nota Aifa 8 limitatamente alla carenza primaria di carnitina)	Acidosi lattiche primitive	DGR 1832/2010
	Sindrome di Kearns-Sayre	
	Malattia di Leigh	
	MERFF	
	MELAS	
Quetiapina	Corea di Huntington	DGR 1832/2010
3,4 Diaminopiridina	Sindrome di Eaton-Lambert	DGR 1832/2010
L-DOPA	Ceroido-lipofuscinosi	DGR 1832/2010
	Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski	
Levoarginina	MELAS	DGR 1832/2010
Idrocortisone	Sindrome di West	DGR 1832/2010
Olanzapina	Corea di Huntington	DGR 1832/2010
Aloperidolo	Corea di Huntington	DGR 1832/2010
Prednisone	Distrofie muscolari	DGR 1832/2010
Deflazacort	Distrofie muscolari	DGR 1832/2010
Carbamazepina	Distrofie miotoniche	DGR 1832/2010
Fenitoina	Distrofie miotoniche	DGR 1832/2010
Mexiletina	Distrofie miotoniche	DGR 1832/2010
Chinino solfato	Distrofie miotoniche	DGR 1832/2010
Sodio oxibato (in commercio medicinale <i>orfano</i> per narcolessia)	Narcolessia	DGR 1832/2010
Rufinamide (in commercio medicinale <i>orfano</i> per Sindrome di Lennox-Gastaut)	Sindrome di Lennox-Gastaut	DGR 1832/2010
Chinina solfato	Terapia sintomatica dei crampi muscolari in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	DGR 1832/2010
Tizanidina	Terapia sintomatica della spasticità in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	DGR 1832/2010
Amitriptilina	Terapia sintomatica della scialorrea in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	DGR 1832/2010
Imipramina	Terapia sintomatica della scialorrea in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	DGR 1832/2010
Scopolamina	Terapia sintomatica della scialorrea in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	DGR 1832/2010
Atropina	Terapia sintomatica della scialorrea in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	DGR 1832/2010
Levosulpiride	Terapia sintomatica della scialorrea in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	DGR 1832/2010
N-acetilcisteina	Terapia sintomatica delle secrezioni bronchiali in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	DGR 1832/2010
Guaifenesina	Terapia sintomatica delle secrezioni bronchiali in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	DGR 1832/2010
Propranololo	Terapia sintomatica delle secrezioni bronchiali in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	DGR 1832/2010

Metoprololo	Terapia sintomatica delle secrezioni bronchiali in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001.	DGR 1832/2010
Flurazepam	Terapia sintomatica del senso di soffocamento notturno in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	DGR 1832/2010
Promazina	Terapia sintomatica del senso di soffocamento notturno in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	DGR 1832/2010
Fluoridrocortisone	Terapia sintomatica dell'ipotensione ortostatica in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: Neuropatie sensitive autonome ereditarie, Malattie spinocerebellari	DGR 1832/2010
Midodrina	Terapia sintomatica dell'ipotensione ortostatica in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: Neuropatie sensitive autonome ereditarie, Malattie spinocerebellari	DGR 1832/2010
Terapia con addensanti	Terapia sintomatica della disfagia in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria, distrofie muscolari	DGR 1832/2010

3. RISULTATI

3.1 Registrazione dei casi

Figura 1. Andamento mensile della registrazione dei casi (giugno 2007-dicembre 2010)

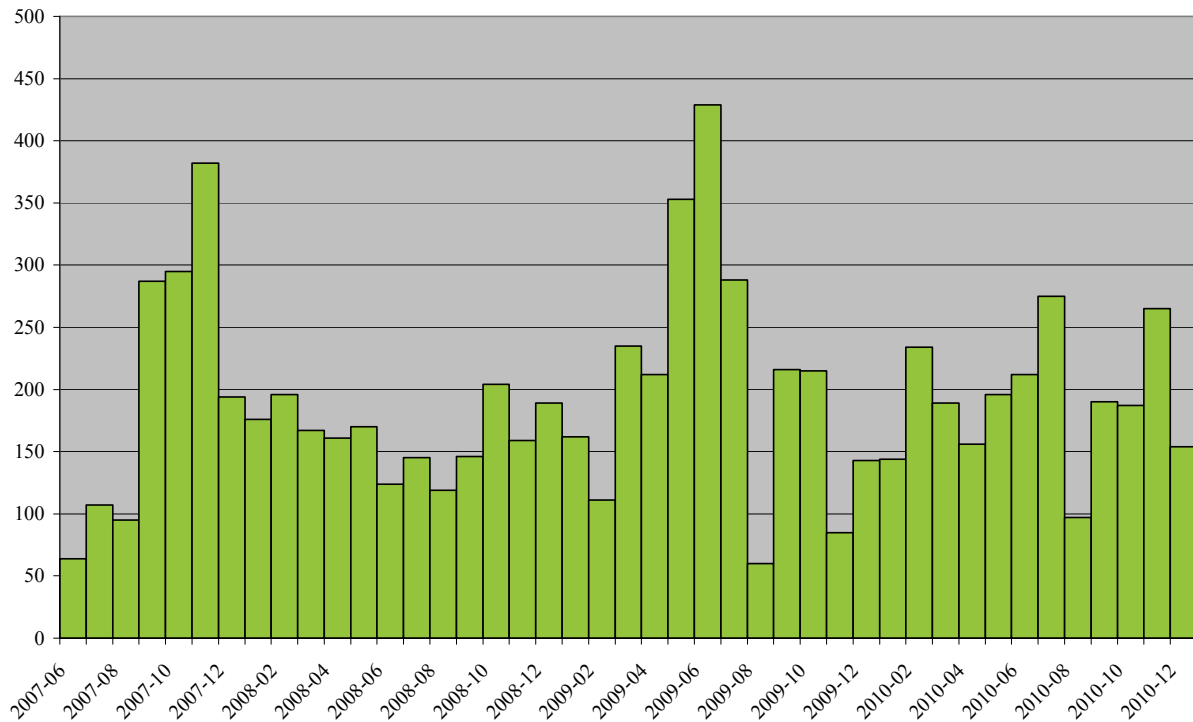
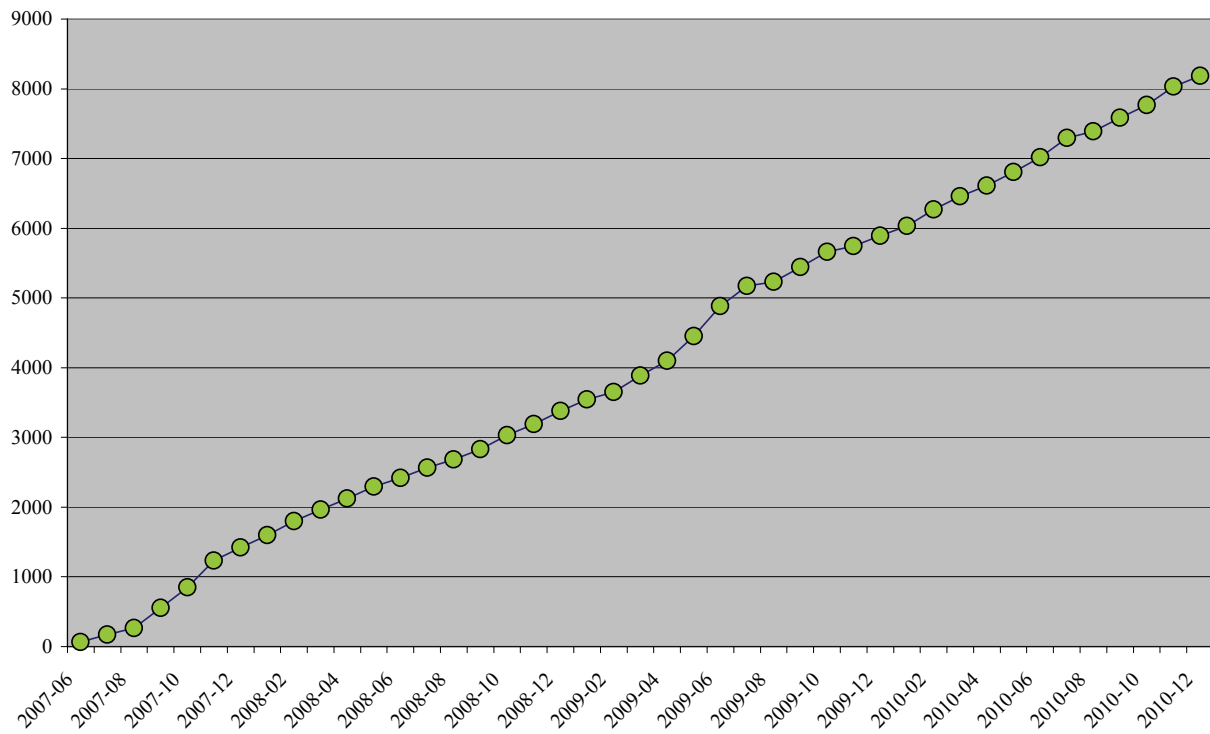


Figura 2. Andamento cumulativo della registrazione dei casi (giugno 2007-dicembre 2010)



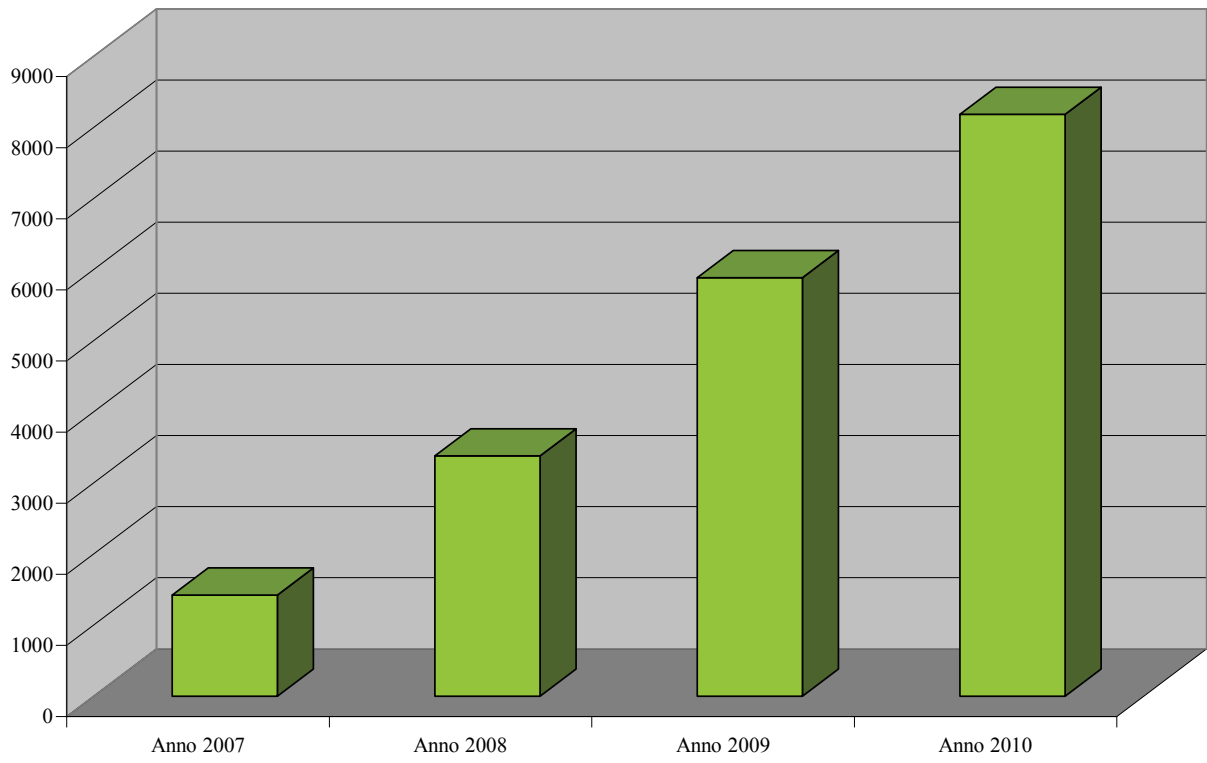


Figura 3. Andamento cumulativo della registrazione dei casi per anno (2007-2010)

3.2 Casistica

3.2.1 Azienda certificatrice

Tabella 2. Distribuzione dei casi per Azienda certificatrice

Azienda	No. Casi	No. Casi Centri ExtraRER
AUSL PC	369	10
AUSL PR	59	52
AUSL RE	49	49
AUSL MO	356	39
AUSL BO	1183	49
AUSL Imola	57	15
AUSL FE	21	21
AUSL RA	165	61
AUSL FO	71	1
AUSL Cesena	206	21
AUSL RN	74	39
AOSP PR	655	\
AOSP RE	823	\
AOSP MO	657	\
AOSP BO	2254	\
AOSP FE	858	\
IOR	331	\
Totale	8188	357

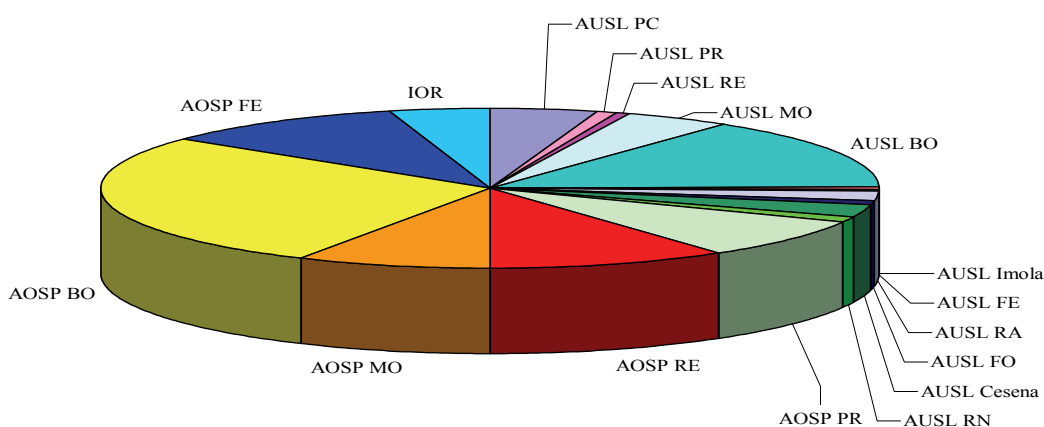
I casi registrati nel periodo in esame sono stati 8188. Poco meno della metà dei casi (46,71% 3825/8188) è certificata dalle Aziende della provincia di Bologna.

Il 68,12% dei casi è diagnosticato dalle Aziende Ospedaliere, Ospedaliero-Universitarie e IRCCS: dalle Aziende in quanto il collegamento con le Università permette loro di avvalersi delle migliori potenzialità di ricerca e sperimentazione, dall'IRCCS in quanto istituto per sua natura preposto alla ricerca.

Degli 8188 casi, 357 (4,36%) sono stati certificati dai Distretti in quanto emessi da Centri delle altre Regioni.

Questo dato conferma la bassa mobilità passiva della Regione Emilia-Romagna.

Figura 4. Distribuzione dei casi per Azienda certificatrice



3.2.2 Età alla certificazione

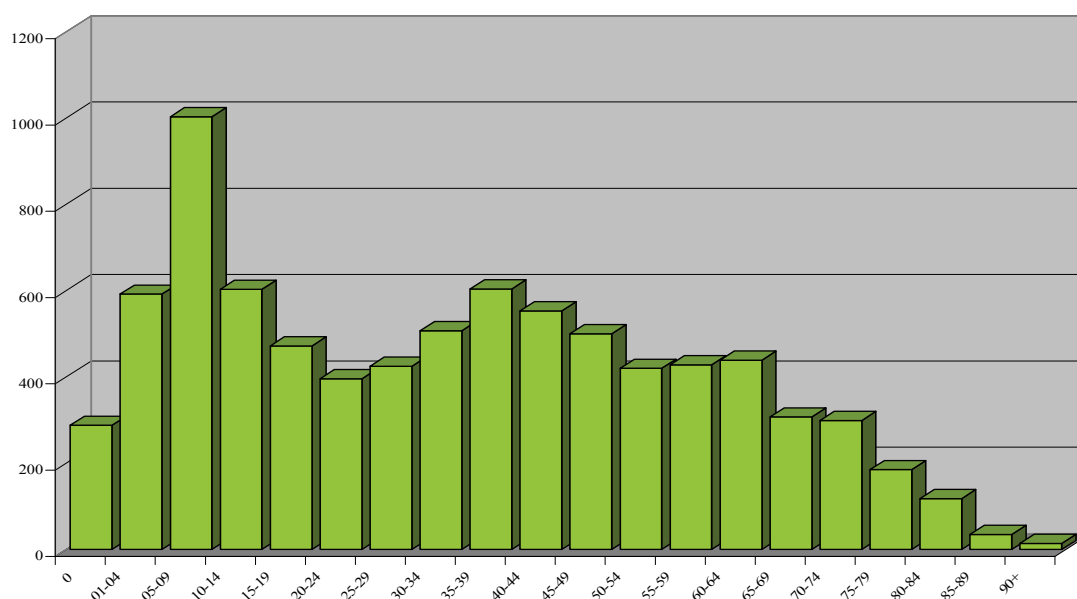
Tabella 3. Distribuzione dei casi per età alla certificazione

Classe età	No. Casi
0	288
01-04	592
05-09	1003
10-14	603
15-19	472
20-24	396
25-29	425
30-34	507
35-39	604
40-44	553
45-49	500
50-54	420
55-59	428
60-64	439
65-69	307
70-74	299
75-79	185
80-84	118
85-89	35
90+	14
Totale	8188

L'analisi di questo dato rileva che il 30.36% delle diagnosi di malattia rara viene effettuata in età pediatrica (da 0 a 14 anni).

Il dato conferma sostanzialmente quello dell'anno scorso: infatti le certificazioni effettuate in età pediatrica rappresentavano - per i dati fino al 2009 - il 32,69%.

Figura 5. Distribuzione dei casi per età alla certificazione



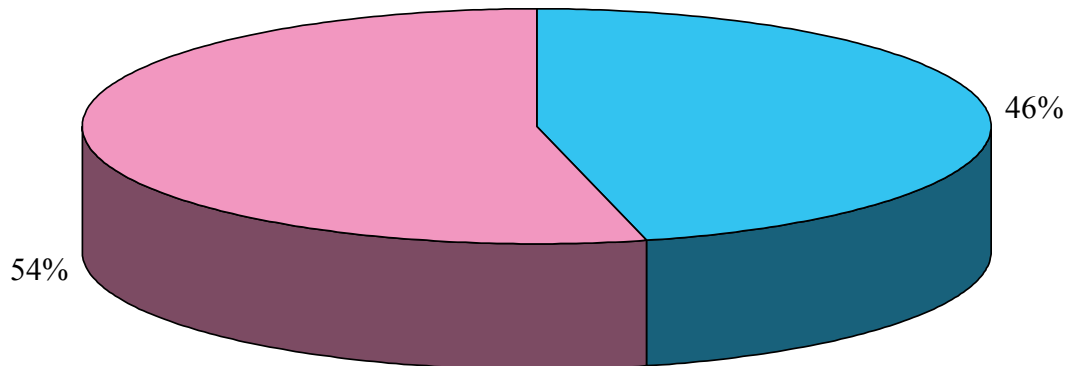
3.2.3 Sesso

Tabella 4. Distribuzione dei casi per sesso

<i>Sesso</i>	<i>No. Casi</i>
Maschio	3771
Femmina	4417
Totale	8188

L'analisi di questo dato rileva che il 53,94% dei casi certificati è di sesso femminile con un sex ratio maschi/femmine di 0,85

Figura 6. Distribuzione dei casi per sesso



3.2.4 Patologie più diagnosticate

Tabella 5. Patologie più frequentemente diagnosticate

	Totale 2010	Totale 2009	Δ 2009-2010	AUSL PC	AUSL PR	AUSL RE	AUSL MO	AUSL BO	AUSL Imola	AUSL FE	AUSL RA	AUSL FO	AUSL Cesena	AUSL RN	AOSP PR	AOSP RE	AOSP MO	AOSP BO	AOSP FE	IOR
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	414	294	40,82%	18	7	0	126	84	8	1	18	15	18	10	29	35	0	0	45	0
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	400	329	21,58%	0	0	0	0	1	4	0	1	0	4	0	45	12	24	273	36	0
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	391	247	58,30%	86	1	3	3	38	1	1	2	0	1	3	33	0	10	1	208	0
NEUROFIBROMATOSI	285	220	29,55%	0	1	1	7	34	11	0	2	0	0	0	61	20	16	123	2	7
TALASSEMIE	269	217	23,96%	15	0	0	0	0	0	0	4	0	2	3	13	62	56	16	98	0
ESOSTOSI MULTIPLA	262	170	54,12%	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	3	0	2	0	253
CHERATOCONO	238	176	35,23%	17	1	2	1	69	0	0	4	0	1	0	50	0	43	0	50	0
NARCOLESSIA	227	165	37,58%	0	0	0	0	221	0	0	0	0	0	0	2	0	0	4	0	0
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	216	73	195,89%	4	0	0	0	0	0	0	16	1	1	6	3	6	25	36	118	0
SINDROME DI TURNER	199	170	17,06%	0	0	1	5	1	0	0	0	0	1	0	4	5	5	173	4	0
IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	192	173	10,98%	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	1	2	4	0	179	2	0
EMOCROMATOSI EREDITARIA	155	88	76,14%	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	54	49	49	0	0	0
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	126	85	48,24%	0	1	2	0	0	0	0	2	0	33	0	11	18	2	48	9	0
EMOFILIA A	114	64	78,13%	18	1	0	0	1	1	0	5	0	15	0	21	14	1	33	4	0
POLIENDOCRINOPATI E AUTOIMMUNI	110	87	26,44%	0	0	0	0	13	0	0	1	0	0	0	0	0	0	95	1	0
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	109	72	51,39%	19	3	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	6	73	0	0
PEMFIGO	104	77	35,06%	9	1	0	1	1	0	0	6	5	5	3	2	11	28	25	7	0
SINDROME DI MARFAN	96	82	17,07%	1	2	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	4	9	76	0	0
FAVISMO	95	76	25,00%	3	0	0	0	0	0	0	7	0	6	4	0	12	24	31	8	0
SINDROME DI KLINEFELTER	95	56	69,64%	2	1	0	11	0	5	0	0	0	3	1	4	4	8	41	15	0
PEMFIGOIDE BOLLOSO	92	55	67,27%	5	0	0	0	0	0	0	6	12	5	5	0	9	21	18	11	0
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	89	68	30,88%	8	0	0	0	1	0	0	3	0	11	0	19	19	6	19	3	0
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	88	63	39,68%	0	0	0	0	0	6	1	0	0	0	2	4	15	5	55	0	0

ATROFIA OTTICA DI LEBER	84	66	27,27%	0	0	0	0	83	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	80	47	70,21%	2	1	1	20	24	0	0	1	0	20	1	6	4	0	0	0	0
MALATTIA DI BEHÇET	77	57	35,09%	8	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	18	20	7	1	18	0
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	75	64	17,19%	7	0	0	0	0	0	0	1	0	5	3	12	0	36	8	3	0
MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH	74	58	27,59%	0	0	0	2	37	0	0	0	0	0	0	21	10	0	1	2	1
SFEROCITOSI EREDITARIA	73	57	28,07%	1	0	0	0	0	0	0	3	0	6	3	15	8	16	18	3	0
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	69	48	43,75%	17	0	0	1	0	0	0	4	0	10	0	6	0	2	26	3	0
ACALASIA	66	45	46,67%	0	0	0	46	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	14	0	0
SINDROME DI LENNOX GASTAUT	63	51	23,53%	0	0	0	0	37	0	1	1	0	0	0	1	16	2	5	0	0
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	62	41	51,22%	25	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	6	11	6	0	10	0
GRANULOMATOSI DI WEGENER	62	48	29,17%	6	0	0	0	3	0	0	1	0	0	1	14	6	15	4	12	0
MALATTIA DI STEINERT	62	54	14,81%	0	1	0	7	41	0	0	0	0	0	1	4	2	2	2	2	0
ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	59	37	59,46%	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	16	10	0	18	13	0
SCLEROSI TUBEROSA	59	46	28,26%	0	1	0	0	28	0	1	0	0	2	0	0	11	6	10	0	0
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	57	57	0,00%	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	56	0	0
DERMATOMIOSITE	52	29	79,31%	6	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	7	8	6	1	21	0
OSTEOGENESI IMPERFETTA	52	35	48,57%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	0	7	0	37
SINDROME DI NOONAN	50	37	35,14%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	41	0	0

L'analisi di questo dato evidenzia che la patologia più diagnosticata dall'avvio del Sistema Informativo è la Sclerosi laterale amiotrofica.

Vengono evidenziati anche i tassi di aumento di diagnosi delle singole patologie.

Aumenti di oltre il 100% (come il caso del Lichen Sclerosus et atrophicus) non devono far pensare al solo aumento dell'incidenza della patologia, ma anche ad altri fattori, come ad esempio l'inserimento da parte di alcuni centri di tutti i pazienti pregressi.

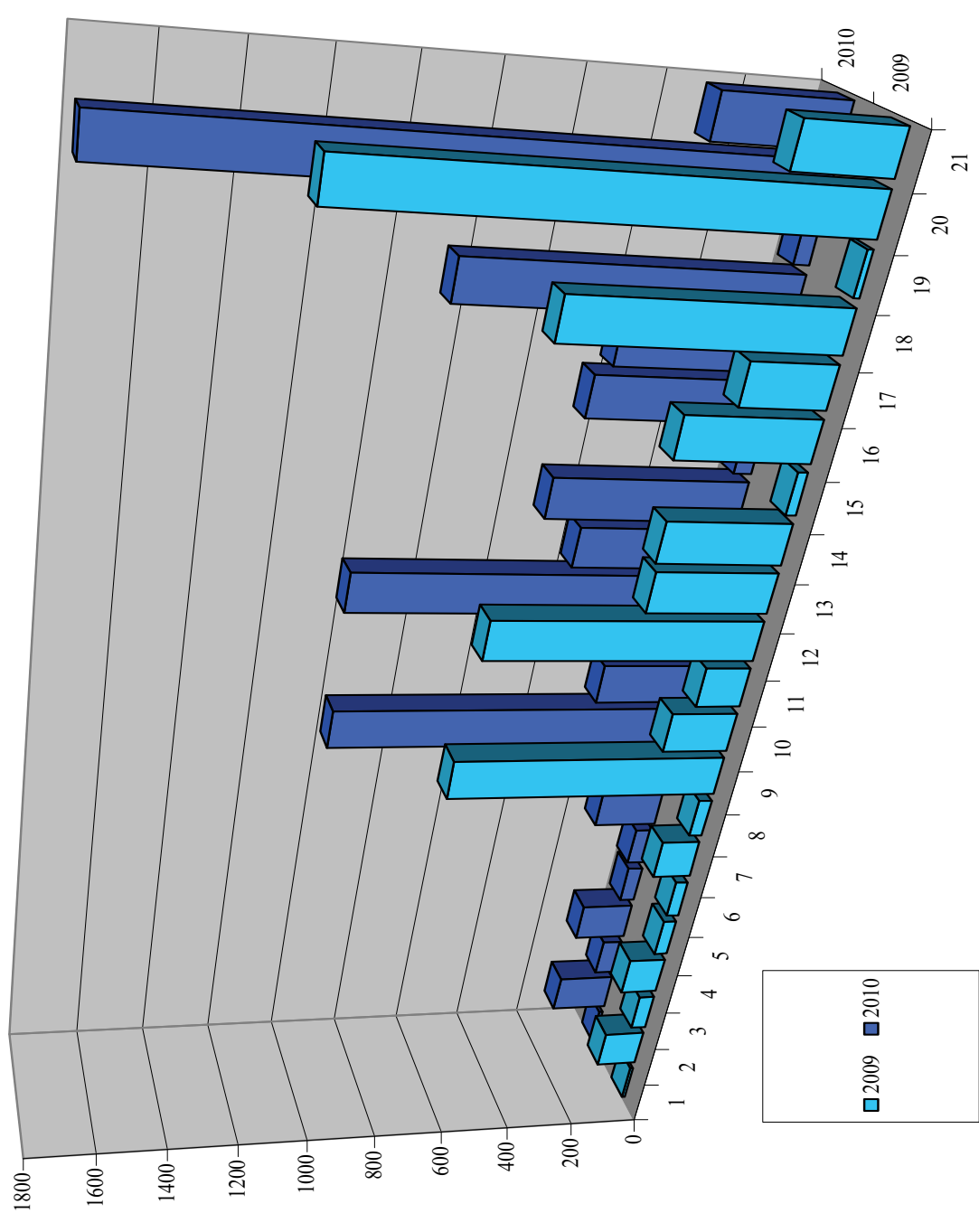
3.2.5 Gruppi di patologie

Tabella 6. Patologie suddivise per gruppi

<i>Gruppi di patologie</i>	<i>No. Casi</i>	<i>No. Casi 2009</i>
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	11	9
Disturbi immunitari	166	117
Malattie del metabolismo	59	44
Malattie del metabolismo (aminoacidi)	152	106
Malattie del metabolismo (carboidrati)	43	38
Malattie del metabolismo (lipidi)	51	35
Malattie del metabolismo (minerali)	183	108
Malattie del metabolismo (proteine)	46	36
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	1015	754
Malattie del sistema circolatorio	274	183
Malattie del sistema digerente	158	124
Malattie del sistema nervoso-SNC	1027	735
Malattie del sistema nervoso-SNP	434	331
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	538	337
Malattie dell'apparato genito-urinario	50	27
Malattie dell'apparato visivo	489	360
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	446	229
Malattie delle ghiandole endocrine	887	717
Malattie infettive e parassitarie	43	16
Malformazioni congenite	1782	1305
Tumori	334	256
Totale	8188	5867

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 62,83% delle diagnosi. Nel report precedente lo stesso gruppo di patologie rappresentava il 62,08% delle diagnosi effettuate.

Figura 7. Patologie suddivise per gruppi e confronto 2009-2010



3.2.6 Residenza

Residenza	No. Casi
Altre Regioni	1498
Azienda USL di Piacenza	398
Azienda USL di Parma	534
Azienda USL di Reggio Emilia	923
Azienda USL di Modena	1020
Azienda USL di Bologna	1682
Azienda USL di Imola	221
Azienda USL di Ferrara	625
Azienda USL di Ravenna	514
Azienda USL di Forli	236
Azienda USL di Cesena	253
Azienda USL di Rimini	284
TOTALE	8188

Dei 1498 residenti in altre Regioni:

Lombardia	241
Veneto	191
Puglia	165
Marche	139
Toscana	120
Lazio	98
Campania	97
Sicilia	90
Calabria	76
Abruzzo	70
Piemonte	48
Umbria	26
Friuli Venezia Giulia	23
Basilicata	23
Liguria	21
P.A. Trento	19
Molise	18
Sardegna	15
P.A. Bolzano	6
Valle d'Aosta	3
Altro	9

E' evidente una forte attrattività dei centri della Regione Emilia-Romagna, poiché il 18,29% dei casi diagnosticati è residente in altre Regioni. Di questi la maggioranza proviene dalle Regioni limitrofe, e dalla Regione Puglia.

Table 7 e 8. Azienda USL di residenza – Regione di residenza

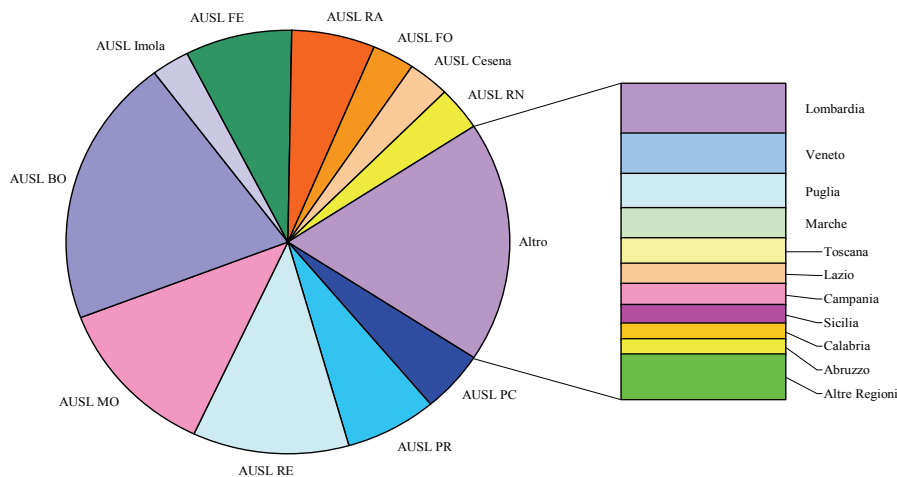


Figura 8. Azienda USL di residenza – Regione di residenza

3.3 Casistica differenziata per gruppi di patologie

3.3.1 Età

Tabella 9. Distribuzione per gruppi di patologia ed età alla certificazione

<i>Gruppi di patologie</i>	<i>Classi di età</i>			<i>Totale</i>
	<i>00-14</i>	<i>15-64</i>	<i>65++</i>	
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	11	0	0	11
Disturbi immunitari	40	125	1	166
Malattie del metabolismo	8	41	10	59
Malattie del metabolismo (aminoacidi)	90	62	0	152
Malattie del metabolismo (carboidrati)	18	25	0	43
Malattie del metabolismo (lipidi)	9	36	6	51
Malattie del metabolismo (minerali)	10	161	12	183
Malattie del metabolismo (proteine)	0	18	28	46
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	296	670	49	1015
Malattie del sistema circolatorio	26	158	90	274
Malattie del sistema digerente	8	126	24	158
Malattie del sistema nervoso-SNC	162	540	325	1027
Malattie del sistema nervoso-SNP	99	286	49	434
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	6	462	70	538
Malattie dell'apparato genito-urinario	1	41	8	50
Malattie dell'apparato visivo	31	425	33	489
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	20	218	208	446
Malattie delle ghiandole endocrine	529	338	20	887
Malattie infettive e parassitarie	2	37	4	43
Malformazioni congenite	942	822	18	1782
Tumori	178	153	3	334
Totale	2486	4744	958	8188

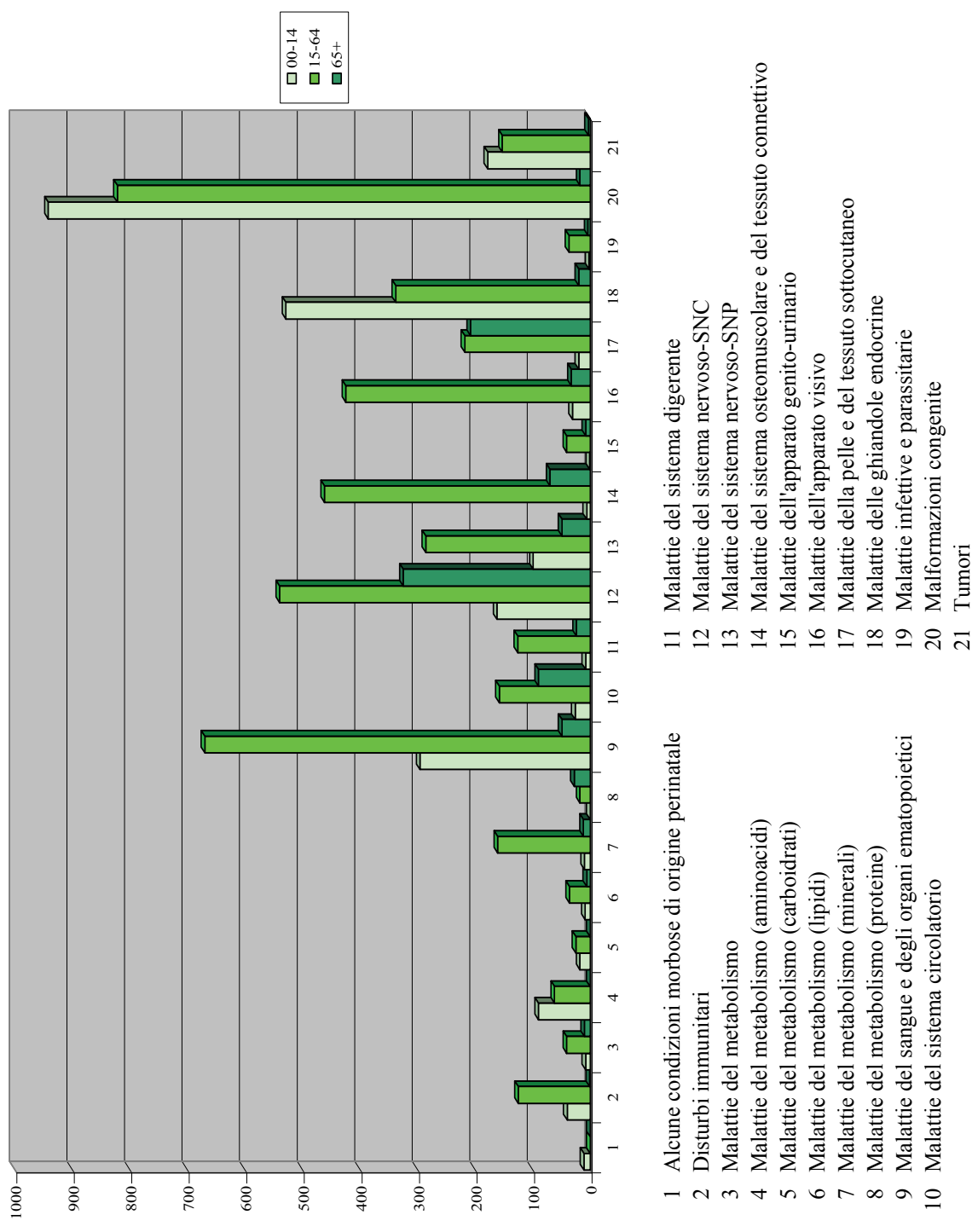


Figura 9. Distribuzione per gruppi di patologia ed età alla certificazione

3.3.2 Sesso

Tabella 10. Distribuzione per gruppi di patologia e sesso

Gruppi di patologie	Sesso		Totale	Sex ratio M/F
	Maschio	Femmina		
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	4	7	11	0,57
Disturbi immunitari	76	90	166	0,84
Malattie del metabolismo	36	23	59	1,57
Malattie del metabolismo (aminoacidi)	84	68	152	1,24
Malattie del metabolismo (carboidrati)	28	15	43	1,87
Malattie del metabolismo (lipidi)	24	27	51	0,89
Malattie del metabolismo (minerali)	136	47	183	2,89
Malattie del metabolismo (proteine)	10	36	46	0,28
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	601	414	1015	1,45
Malattie del sistema circolatorio	117	157	274	0,75
Malattie del sistema digerente	68	90	158	0,76
Malattie del sistema nervoso-SNC	541	486	1027	1,11
Malattie del sistema nervoso-SNP	283	151	434	1,87
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	60	478	538	0,13
Malattie dell'apparato genito-urinario	18	32	50	0,56
Malattie dell'apparato visivo	255	234	489	1,09
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	129	317	446	0,41
Malattie delle ghiandole endocrine	273	614	887	0,44
Malattie infettive e parassitarie	20	23	43	0,87
Malformazioni congenite	864	918	1782	0,94
Tumori	144	190	334	0,76
Totale	3771	4417	8188	0,85

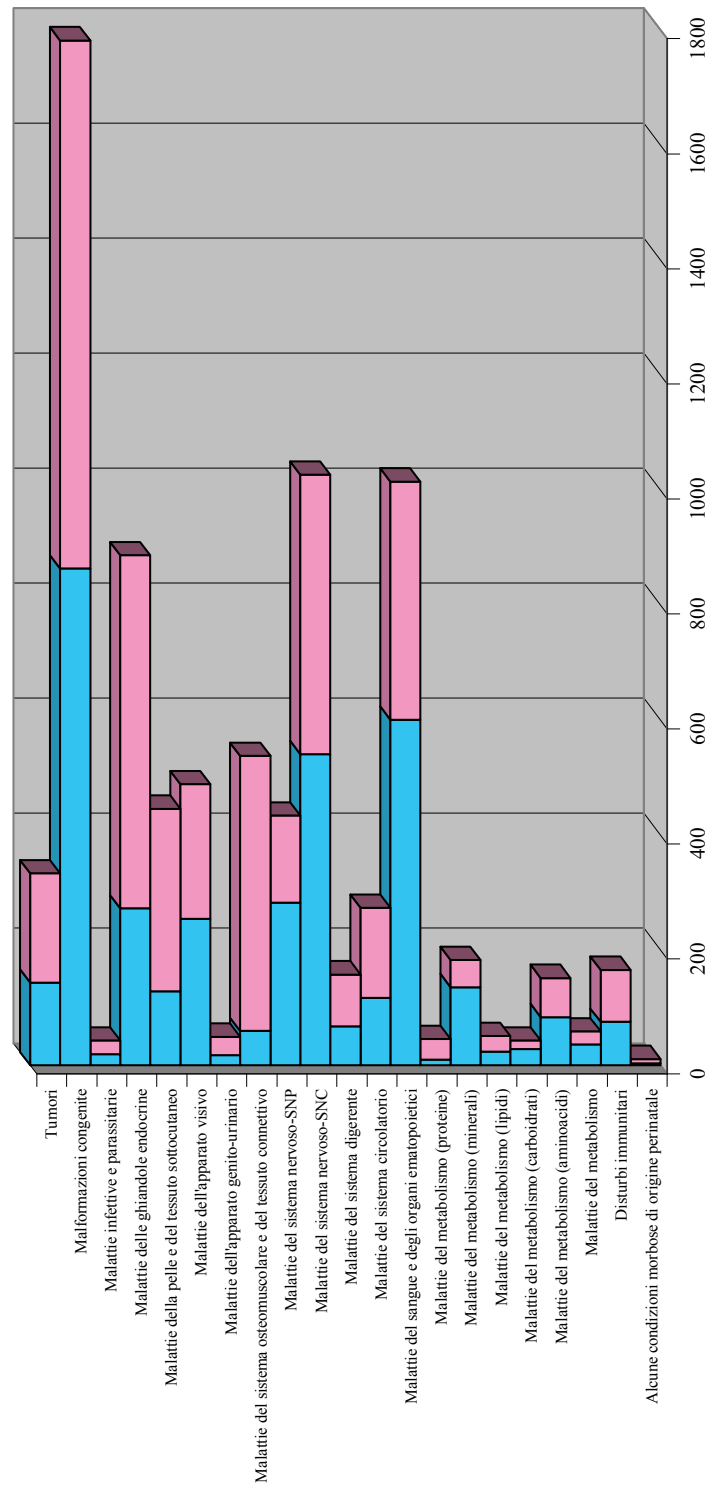


Figura 10. Distribuzione per gruppi di patologia e sesso

4. 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 già 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": "Il Piano Sanitario Regionale prevede l'organizzazione dei servizi afferenti alla medesima linea di produzione con la concentrazione della produzione dell'assistenza di maggiore complessità in centri di eccellenza (Hub) e l'organizzazione del sistema da centri periferici sotto-ordinati (Spoke). In pratica si tratta di trasferire la sede dell'assistenza da unità produttive periferiche a unità centrali di riferimento, quando una determinata soglia di complessità viene superata." Come specificato tra le funzioni del Centro Hub, tale soglia verrà definita congiuntamente tra Centro Hub e Centri Spoke. I parametri che definiscono tale soglia saranno soggetti a revisione periodica al fine di implementare le competenze dei Centri Spoke.

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 11.

Tabella 11. Reti Hub & Spoke per malattie rare attivate

Patologia rara	Delibera di istituzione della Rete Hub & Spoke
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

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:

- 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 alla Sanità 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 è stato attivato un network i cui nodi sono distribuiti in tutte le province della Regione.

E' in corso di attivazione l'istituzione delle reti assistenziali per le malattie rare pediatriche e per le malattie metaboliche.

5. LO SCREENING PER LE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

A livello nazionale le patologie sottoposte obbligatoriamente a screening neonatale sono tre: **la fenilchetonuria, la fibrosi cistica e l'ipotiroidismo** (ai sensi della Legge quadro n.104 del 5 maggio 1992, della Legge n.548 del 23 dicembre 1993 e del DPCM 9 luglio 1993).

Alcune Regioni hanno provveduto ad allargare lo screening neonatale ad altre patologie oltre a quelle previste dalle suddette normative, secondo modalità non omogenee.

In merito ad un tema di tale rilevanza è sicuramente auspicabile una riflessione condivisa tra le Istituzioni nazionali e le Regioni ai fini della scelta delle ulteriori patologie da sottoporre a screening neonatale nell'ambito della ridefinizione dei Livelli Essenziali di Assistenza; nell'attesa di tale confronto, la Regione Emilia-Romagna ha provveduto ad inserire fra le patologie screenate a livello regionale **la sindrome adrenogenitale congenita e la galattosemia**.

Il Centro screening regionale, individuato presso la Clinica Pediatrica e il Laboratorio centralizzato dell'Ospedale S. Orsola di Bologna, è stato riconosciuto e consolidato con la circolare n. 35 del 30 maggio 1979 e sua integrazione del 27 giugno 1979 (prot. N. 61.16/8657) attuative della LR 22/1976, avendo avviato sperimentalmente lo screening dell'ipotiroidismo nel 1978. 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.

L'attività di screening non vuole limitarsi alla sola realizzazione dello screening neonatale "allargato" mediante tandem mass (che rappresenta solo l'inizio di un lungo e complesso percorso diagnostico-terapeutico), ma ha l'ambizione di proporre un percorso integrato di assistenza e presa in carico della maggior parte delle patologie metaboliche congenite attualmente diagnosticabili. Per una determinata malattia, cioè, non deve essere solo garantita la diagnosi precoce attraverso lo screening neonatale, ma anche la relativa cura ed assistenza. E' questo un elemento di forte innovazione rispetto alle attuali limitate esperienze regionali.

Questo modello di assistenza è realizzabile solo attraverso l'individuazione di una rete regionale di specifiche strutture cliniche e laboratoristiche che hanno necessità di acquisire o rinforzare le competenze ed esperienze specifiche per raggiungere alti livelli di qualità, nell'interesse centrale del paziente e del nucleo familiare.

Questa rete sarà tanto più efficace quanto più diffusi saranno gli strumenti specifici di informazione-formazione rivolti non solo al personale sanitario coinvolto (clinici che avanzano il sospetto diagnostico, clinici responsabili della presa in carico assistenziale, medici, biologi e tecnici responsabili della conferma diagnostica e del follow-up laboratoristico), ma anche ai pediatri e alle famiglie, per le quali deve aumentare la conoscenza delle possibilità diagnostico-terapeutiche delle singole malattie e 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.

Il Servizio Sanitario Regionale si impegna quindi a sostenere le famiglie nell'assistenza del loro bambino, facendosi promotore del miglior collegamento fra i familiari, il centro screening regionale, il centro clinico di riferimento per quella patologia ed i servizi sanitari territoriali.

Tenendo quindi presente l'obiettivo finale di allargare l'attuale screening neonatale, secondo le attuali raccomandazioni internazionali e nazionali, si rende altresì necessario identificare la rete dei professionisti e/o Centri "esperti" di riferimento per le diverse patologie, favorendo una loro

formale collaborazione con i punti nascita, il Centro Regionale Screening neonatale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, gli altri Centri o professionisti esperti dell'Emilia-Romagna o di altre Regioni, e facendo sì che l'attuale rete "informale" di collaborazione fra questi numerosi attori - comunque esistente - sia formalizzata, divulgata e valorizzata.

Gli obiettivi da perseguire 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.

Il Laboratorio Centralizzato dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna fungerà da centro logistico per l'organizzazione dell'invio a Centri extra-regionali di materiali biologici per conferma diagnostica delle patologie screenate, nonché delle altre sospettate clinicamente, anche nell'ottica di favorire l'interazione con altre Regioni eventualmente interessate a sviluppare sinergie nel campo di queste malattie.

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 (iperfenilalalinemie); 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;

6. COLLEGAMENTO CON ALTRI FLUSSI INFORMATIVI

6.1 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).

Dal 1980 il Registro, costituito dai referenti clinici e da un coordinamento scientifico ed un coordinamento organizzativo, fa parte del Network Europeo dei Registri delle Malformazioni congenite (EUROCAT) e dal 1995 dell'International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System (ICBD). Il Registro partecipa inoltre al coordinamento dei Registri italiani delle malformazioni congenite costituitosi presso l'Istituto Superiore di Sanità allo scopo di condividere le esperienze dei vari Registri, di proporre linee di ricerca comuni, di produrre dati epidemiologici sulle malformazioni congenite a livello nazionale.

La partecipazione a network nazionali ed internazionali garantisce la possibilità di confronto, e l'analisi condivisa dei risultati ottenuti indirizza la ricerca e la valutazione di possibili fattori eziologici.

Negli ultimi anni sono stati stabiliti collegamenti con la rete regionale dei Servizi di Genetica Medica (www.geneter.it) e con la rete delle malattie rare allo scopo di completare i dati sul rilevamento della patologia malformativa genetica/sindromica e/ cromosomica diagnosticata dai Servizi di Genetica.

I collegamenti tra i vari flussi potrà contribuire, con una rilevazione più completa, a delineare i bisogni assistenziali di questi pazienti precisando non solo la numerosità della casistica ma le necessità in funzione delle diverse condizioni diagnostiche.

Nella tabella successiva viene presentata la casistica delle malattie rare malformative suddivisa in sottogruppi come proposto dal costituendo gruppo di lavoro regionale relativo alle malattie rare malformative in età evolutiva.

Questo gruppo tecnico ha il compito di mettere a punto un modello clinico-organizzativo per la diagnosi, il trattamento ed il follow up delle malattie rare in età evolutiva collaborando con le altre reti e flussi regionali.

Tabella 12. Patologie rare malformative suddivise per principale apparato interessato, per condizione sindromica, cromosomica (Residenti e non residenti in Regione Emilia Romagna).

Classificazione	Pazienti residenti in Regione Emilia-Romagna	Pazienti non residenti in Regione Emilia-Romagna	Totale	Patologia del gruppo con il maggior numero di casi (casi totali residenti e non residenti in RER)
Malformazioni congenite scheletro	265	279	544	ESOSTOSI MULTIPLA (262)
Malformazioni congenite da aneuploidie	249	83	332	SINDROME DI TURNER (199)
Malformazioni congenite con o senza ritardo mentale	264	61	325	SINDROME DI NOONAN (50)
Malformazioni congenite ad interessamento dermatologico	154	15	169	SCLEROSI TUBEROSA (59)
Malformazioni congenite da duplicazione/deficienza cromosomica	82	16	98	*
Malformazioni congenite sistema nervoso centrale	76	11	87	SINDROME DI ARNOLD-CHIARI (40)
Malformazioni congenite apparato digerente	43	2	45	ATRESIA ESOFAGEA E/O FISTOLA TRACHEOESOFAGEA (12)
Malformazioni congenite ad interessamento oculare	1	0	1	SINDROME RIEGER (1)
Altre malformazioni congenite	444	39	483	NEUROFIBROMATOSI (285)
Totale	1578	506	2084 **	

* Per questo gruppo la patologia con il maggior numero di casi è quella con la denominazione generica "Sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica"

** La discrepanza tra questo dato e quello riportato in tabella 6 deriva da una differente classificazione nei due flussi (Registro malattie rare e Gruppo per le malattie rare in età evolutiva)

Nella tabella 13 è indicata la prevalenza x 10.000 di alcune condizioni sindromiche malformative rare rilevate dal Registro IMER (periodo considerato 1978-2007) e di alcune anomalie selezionate, rilevate nei soli nati vivi, con il relativo confronto con i dati di letteratura e del registro europeo EUROCAT (periodo considerato 2004-2006).

L'integrazione tra i flussi presenti (Registro malattie rare e Registro IMER) è di difficile attuazione in quanto sono diversi i periodi di riferimento: tale integrazione appare quindi necessaria per la rilevazione e la corretta analisi di dati così complessi.

Tabella 13. Patologie rare più frequentemente rilevate dal Registro IMER

Patologia	Codice OMIM	Codice di esenzione	Gene	Prevalenza IMER X 10,000	Prevalenza in letteratura x10,000 *
Acondroplasia	100800	RNG050	FGFR3	0.57	0.45
Osteogenesi imperfetta	166210 166200	RNG060	COL1A1 COL1A2	0.42	0.65
Nanismo tanatoforo	187600	RNG060	FGFR3	0.25	0.35
Sindrome di Meckel	249000	RN0980	MKS	0.18	0.4
Sindrome di Treacher Collins	154500	RNG040	TCOF1	0.14	0.6
Sindrome di Apert	101200	RNG030	FGFR	0.12	0.12
Sindrome di Holt Oram	142990	RN0930	TBX5	0.12	0.10
Sindrome di Crouzons	123500	RNG040	FGFR2	0.11	0.26
Sindrome di Cornelia di Lange	122470	RN1410	NIPBLSMC1L1	0.15	0.19
Sindrome di Ellis van Crevald	236700	RNG060	EVC	0.06	- 150 casi
Anemia di Fanconi	227650	RDG010	FANC	0.02	- 100 casi
Sindrome trombocitopenica con assenza di radio	274000	RN1690	TAR	0.07	-
Atresia esofago		RN0160		3.1	1.9
Atresia del duodeno		RN0180		1.2	1.1
Gastroschisi		RN0320		1.0	2.4

* Fonte dati: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/IT/Prevalenza_delle_malattie_rare_in_ordine_alfabetico.pdf

6.2 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 2009 nelle 11 Aziende USL della Regione Emilia-Romagna.

Il totale regionale è pari a 13.221 esenzioni (celiachia esclusa).

Nella Tabella 14 sono riportati i codici di esenzione delle patologie più frequenti (singole o gruppi di patologie).

Tabella 14. Patologie rare più frequentemente rilevate dal flusso esenzioni

RDG010	ANEMIE EREDITARIE	1.093
RMG010	CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	1.013
RDG020	DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	864
RC0040	PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	586
RBG010	NEUROFIBROMATOSI	473
RM0030	CONNETTIVITE MISTA	452
RF0280	CHERATOCONO	449
RCG100	ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DEL FERRO	416
RFG110	DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	383
RF0100	SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	270
RCG070	ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE	258
RN0660	DOWN SINDROME DI	251
RCG160	IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	234
RL0030	PEMFIGO	228
RCG020	SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE	211
RFG060	NEUROPATIE EREDITARIE	211
RN0680	TURNER SINDROME DI	207
RC0210	BEHÇET MALATTIA DI	202
RCG040	DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	202
RFG080	DISTROFIE MUSCOLARI	194

7. 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 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 2005-2010 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: da una parte 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 principi attivi più frequentemente erogati e quelli per i quali è stata maggiore la spesa a carico del Servizio Sanitario Regionale.

Tabella 15. Principi attivi per malattia rara maggiormente consumati (2005-2010)

Principio attivo	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Totale
Tocoferolo (vit E)	14.115	34.600	57.760	68.755	79.305	79.378	333.913
Acido ascorbico (vit C)	6.120	23.350	42.060	65.055	75.200	59.860	271.645
Idebenone	3.690	7.260	12.855	25.425	45.945	51.555	146.730
Riluzolo	2.520	4.760	11.396	23.548	32.581	40.460	115.265
Ubidecarenone	3.974	8.798	17.924	16.230	16.646	25.306	88.878
Sodio ipoclorito			500		10.600	42.200	53.300
Tiamina (vit. B1)	120	600	4.920	7.800	12.480	20.136	46.056
Fattore VIII	3.657	4.154	4.988	6.511	10.792	10.007	40.109
Idrocortisone		247	320	4.908	7.952	17.773	31.200
Lacrime artificiali e altri preparati indifferenti	1.980	2.390	1.813	1.477	5.183	16.942	29.785
Fludrocortisone	200	300	1.036	7.892	7.711	11.750	28.889
Lansoprazolo	2.079	2.835	3.536	4.949	6.958	8.358	28.715
Levocarnitina	1.280	2.195	2.761	5.293	5.715	10.126	27.370
Piridossina (vit B6)	450	1.631	1.913	4.275	6.469	8.606	23.344
Prednisone	2.070	2.900	2.370	3.905	4.225	7.760	23.230
Acido acetilsalicilico	810	2.370	2.900	3.420	5.460	8.180	23.140
Multienzimi (lipasi, proteasi ecc.)		140	320	720	2.800	14.480	18.460
Testosterone			480	3.423	4.989	9.056	17.948
Ramipril		308	112	1.848	4.452	11.172	17.892
Baclofene	213	1.525	3.030	3.315	4.650	3.725	16.458

Tabella 16. Principi attivi per malattia rara che incidono maggiormente sulla spesa farmaceutica (2005-2010)

Principio attivo	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Totale
Fattore VIII	1.354.937	1.547.442	1.798.466	2.323.452	3.914.931	3.434.393	14.373.622
Imiglucerasi	518.262	493.988	685.125	803.223	1.007.373	1.044.345	4.552.316
Agalsidasi beta	320.654	376.690	376.253	654.457	825.400	310.402	2.863.854
Nonacog alfa	182.017	239.656	563.135	577.353	614.204	536.768	2.713.133
Agalsidasi alfa	199.797	239.308	190.260	245.445	646.662	1.111.392	2.632.863
Eculizumab					897.139	863.691	1.760.831
Attività di bypass dell'inibitore del fattore VIII		126.584	74.451	418.115	526.625	506.221	1.651.996
Eptacog alfa (attivato)	151.887	695.573	93.203	65.588	134.491	273.311	1.414.053
Riluzolo	20.873	38.436	88.292	175.607	243.703	310.209	877.120
Miglustat	161.161	61.328	19.637	83.354	66.566	93.193	485.240
Deferasirox			4.336	94.715	150.931	231.237	481.219
Sodio fenilbutirrato	35.396	43.500	40.637	30.841	24.551	21.797	196.722
Idebenone	4.912	9.465	16.096	32.970	59.907	69.198	192.548
Alglucosidasi alfa						190.528	190.528
Fattore IX	1.650			18.267	81.449	77.992	179.358
Micofenolato mofetile	7.652	16.180	25.103	39.836	35.990	36.204	160.965
Somatropina	4.093	26.668	19.653	20.416	32.208	43.348	146.386
Acido idrossibutirrico				20.689	49.359	68.603	138.651
Nitisinone			8.200	18.040	22.960	57.418	106.618
Deferiprone	750	3.624	1.226	3.841	37.983	48.211	95.635

Dall'analisi dei dati del flusso AFO emerge che la spesa farmaceutica più rilevante è relativa ai farmaci per il trattamento delle malattie emorragiche congenite. Di conseguenza si ritiene opportuno un confronto con la rete Hub & Spoke istituita per queste patologie al fine di ottimizzare l'utilizzo dei farmaci stessi nel percorso assistenziale più corretto.

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 circa 37 milioni di euro nel periodo 2005-2010.

Tra il 2008 e il 2009 va aggiunta la spesa per il farmaco Alglucosidasi alfa che ammonta a circa 4.500.000 euro, per un totale di più di 41 milioni di euro.

8. BIBLIOGRAFIA

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.*

