

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Oggetto: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione dei pazienti con Angioedema Ereditario sul territorio marchigiano.

LA GIUNTA REGIONALE

VISTO il documento istruttorio riportato in calce alla presente deliberazione predisposto dalla PF “Territorio e Integrazione Ospedale Territorio” dal quale si rileva la necessità di adottare il presente atto;

RITENUTO, per motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di deliberare in merito;

VISTO il parere favorevole di cui all’articolo 16 bis della legge regionale 15 ottobre 2001, n. 20 sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica del Dirigente della PF “Territorio e Integrazione Ospedale Territorio” e l’attestazione dello stesso che dalla deliberazione non deriva né può derivare alcun impegno di spesa a carico della Regione;

VISTA la proposta del Direttore dell’Agenzia Regionale Sanitaria;

VISTO l’articolo 28 dello Statuto della Regione;

Con la votazione, resa in forma palese, riportata nell’allegato “Verbale di seduta”

DELIBERA

-di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione dei pazienti con Angioedema Ereditario sul territorio marchigiano, di cui all’allegato A, parte integrante e sostanziale della presente deliberazione.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
(Francesco Maria Nocelli)

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
(Francesco Acquaroli)

Documento informatico firmato digitalmente

Documento informatico firmato digitalmente



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

DOCUMENTO ISTRUTTORIO

Normativa di riferimento:

- DGR n.1031 del 18/09/2006 Malattie rare "Revisione dell'applicazione in ambito regionale del DM 279/2001 - Individuazione di altre funzioni di interesse regionale";
- Deliberazione della Assemblea legislativa regionale n. 38 del 16/12/2011 "Piano socio-sanitario regionale 2010/2014 Sostenibilità, appropriatezza, innovazione e sviluppo";
- DGR n. 1345 del 30/9/2013 "Riordino delle reti cliniche della Regione Marche";
- DGR n. 1219 del 27/10/2014 "Modifica della deliberazione n. 1345 del 30/9/2013 concernente il riordino delle reti cliniche del/a Regione Marche e della deliberazione n. 551 del 17/4/2013 concernente la definizione di parametri per la riduzione delle strutture complesse e semplici degli enti del SSR";
- DGR n. 1286 del 17/11/2014 "Linee di indirizzo per la predisposizione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) e Piani Integrali di Cura (PIC) della Regione Marche";
- D.M 70 del 2/4/2015 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera " (GU Serie Generale n.127 del 4-6-20 15);
- DGR n. 541 del 15/07/2015 "Recepimento Decreto Ministero della Salute 2 aprile 2015. n. 70: "Regolamento recante la definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" (G. U. Serie Generale n. 127 del 4-6-2015).
- DGR 882/2016 del 01/08/2016 Recepimento dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento "Piano nazionale per le malattie rare (PNMR)" del 16 ottobre 2014 (rep atti 140/CSR). Linee di indirizzo per la definizione della attività della rete delle Malattie Rare della Regione Marche.
- DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502"
- DGR n.716 del 26/06/2017 - DPCM del 12.01.2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30.12.1992, n. 502". Recepimento e prime disposizioni attuative;
- Decreto ARS 4/AST del 18/04/2018 Aggiornamento Componenti del Coordinamento regionale Malattie Rare.

Motivazione ed esito dell'istruttoria:

La Regione Marche ha da sempre dedicato grande attenzione alle malattie rare e messo in atto una serie di azioni volte alla definizione ed al consolidamento di un sistema per la diagnosi e l'assistenza ai pazienti, definendo il percorso assistenziale del paziente con malattia rara dalla diagnosi della malattia al riconoscimento del diritto all'assistenza ed alla presa in carico.

Per la gestione dei pazienti adulti e pediatrici affetti da Angioedema Ereditario è stato elaborato uno specifico Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) che è stato condiviso con le Direzioni Sanitarie degli enti del SSR (allegato A alla presente delibera) e che



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

sarà implementato sul territorio marchigiano.

Per la definizione del PDTA è stato attivato un tavolo tecnico multidisciplinare e multiprofessionale a cui hanno partecipato, oltre i referenti dell'Agenda Regionale Sanitaria, i professionisti degli Enti per le specialità coinvolte.

Con il termine angioedema si identifica un edema del sottocute e delle mucose che deriva da uno stravasamento di liquidi nell'interstizio per incremento della permeabilità vascolare.

L'angioedema ereditario (HAE) è una malattia genetica rara che si caratterizza per episodi ricorrenti di angioedema del tessuto sottocutaneo e sottomucoso e che si trasmette con carattere autosomico dominante.

La malattia si distingue da un punto di vista genetico in:

- Angioedema da carenza ereditaria di C1-inibitore (C1-INH-HAE)
- Angioedema ereditario con C1-inibitore normale.

L'impatto della patologia sulla vita quotidiana può essere altamente invalidante, soprattutto quando gli attacchi sono frequenti.

Nelle malattie rare si stima che mediamente ci vogliono dai 3 ai 5 anni per arrivare alla diagnosi. Nel caso specifico dell'angioedema ereditario, la diagnosi può arrivare anche dopo 15 anni dall'esordio dei sintomi.

L'obiettivo del PDTA è di uniformare il comportamento dei professionisti relativamente alla diagnosi, al trattamento ed al follow-up dei pazienti con Angioedema Ereditario incrementando la qualità dell'assistenza, migliorando gli outcome dei pazienti, la soddisfazione dell'utenza ed ottimizzando l'uso delle risorse. Tale approccio codificato permette anche una migliore valutazione dell'impatto della patologia, del suo peso epidemiologico e la valutazione degli outcome degli interventi eseguiti dai sanitari.

Attualmente nella Regione Marche sono operanti due Ambulatori dedicati: il Centro per l'Angioedema Ereditario presso l'Immunologia Clinica degli Ospedali Riuniti di Ancona (centro autorizzato a certificare la malattia), e il Centro per l'Angioedema Ereditario della UOC di Allergologia dell'Ospedale di Civitanova Marche. Entrambi i centri seguono i 40 pazienti marchigiani con certificazione di malattia rara RC0190, collaborando tra loro nell'interesse dei malati. Sono inoltre seguiti, nei centri marchigiani, pazienti residenti in Regioni limitrofe, come l'Umbria e l'Emilia Romagna, dove non sono presenti Centri specializzati per l'angioedema ereditario.

Gli Ambulatori dedicati hanno costruito negli anni una collaudata rete di collaborazione con diverse specialità mediche e chirurgiche della AOU Ospedali Riuniti di Ancona e dell'Ospedale di Civitanova, per gestire al meglio eventuali procedure invasive rischiose per questo particolare tipo di malattia, per cui sono state sinora eseguite diverse procedure invasive chirurgiche

e odontoiatriche in totale sicurezza e con ottimi risultati.

Nella Regione Marche sono inoltre operanti due Laboratori che contribuiscono alla diagnosi di Angioedema Ereditario attraverso il dosaggio quantitativo e la valutazione della funzionalità del C1-Inibitore, che sono gli esami che permettono la diagnosi della malattia:

- Laboratorio per lo studio delle proteine del complemento della SOSD di Immunologia
- Clinica certificato ISO 9001:2015;
- Laboratorio Analisi dell'Ospedale di Civitanova Marche.

Con il documento allegato si propone quindi un Model PDTA per la gestione del paziente



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Adulto e pediatrico con Angioedema Ereditario sul territorio marchigiano.

Alla luce di quanto esposto si propone alla Giunta l'adozione della presente deliberazione.

Il sottoscritto, in relazione alla presente deliberazione, dichiara, ai sensi dell'art. 47 D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6 bis della L. 241/1990 e degli artt. 6 e 7 del D.P.R. 62/2013 e della DGR 64/2014

Il responsabile del procedimento
(Alba Minnozzi)

Documento informatico firmato digitalmente

PARERE DEL DIRIGENTE DELLA PF TERRITORIO E INTEGRAZIONE OSPEDALE TERRITORIO

Il sottoscritto considerata la motivazione espressa nell'atto, esprime parere favorevole sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica della presente deliberazione. Attesta inoltre che dalla presente deliberazione non deriva né può derivare alcun impegno di spesa a carico della Regione Marche.

Il sottoscritto, in relazione alla presente deliberazione, dichiara, ai sensi dell'art. 47 D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6 bis della L. 241/1990 e degli artt. 6 e 7 del D.P.R. 62/2013 e della DGR 64/2014

Il dirigente
(Claudio Martini)

Documento informatico firmato digitalmente

PROPOSTA DEL DIRIGENTE DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA

Il sottoscritto propone alla Giunta regionale l'adozione della presente deliberazione.

Il sottoscritto, in relazione alla presente deliberazione, dichiara, ai sensi dell'art. 47 D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6 bis della L. 241/1990 e degli artt. 6 e 7 del D.P.R. 62/2013 e della DGR 64/2014

Il dirigente dell'Agenzia Regionale Sanitaria
(Lucia Di Furia)

Documento informatico firmato digitalmente

ALLEGATI



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Allegato A: Model PDTA per la gestione dei pazienti con Angioedema Ereditario sul territorio marchigiano



MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

Sommario

Il percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con Angioedema Ereditario.....	3
L'Angioedema Ereditario	3
Presentazione clinica	4
Diagnosi	5
Terapia.....	6
Razionale	9
Metodologia	9
Specialità coinvolte.....	10
Raccomandazioni e key interventions selezionati dal gruppo di lavoro	11
Gruppo 1. Diagnosi	11
Gruppo 2. Terapia.....	12
Terapia per la gestione degli attacchi acuti.....	12
Profilassi a breve termine.....	15
Profilassi a lungo termine.....	16
Gruppo 3. Management nei bambini affetti da HAE (tipo I e II)	20
Gruppo 4. Management dell' HAE (tipo I e II) durante la gravidanza e allattamento.....	22
Gruppo 5. Assistenza al paziente, auto-somministrazione della terapia ed altre considerazioni sulla gestione	26
Diagramma di flusso per la mappatura del processo di gestione clinico assistenziale.....	29
Allegati.....	30
Monitoraggio.....	34
Indicatori e standard	34
Ambulatorio dedicato all'Angioedema Ereditario.....	33
Le associazioni dei malati	35
Bibliografia essenziale	36

Il percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con Angioedema Ereditario

L'Angioedema Ereditario

Con il termine angioedema si identifica un edema del sottocute e delle mucose che deriva da uno stravasamento di liquidi nell'interstizio per incremento della permeabilità vascolare.

L'angioedema ereditario (HAE) è una malattia genetica rara che si caratterizza per episodi ricorrenti di angioedema del tessuto sottocutaneo e sottomucoso e che si trasmette con carattere autosomico dominante.

La malattia si distingue da un punto di vista genetico in:

- **Angioedema da carenza ereditaria di C1-inibitore (C1-INH-HAE):** dovuto ad una mutazione su uno dei due alleli del gene *serping1* sul cromosoma 11, codificante per la proteina plasmatica C1-inibitore (C1-INH). La mutazione provoca di solito un deficit quantitativo di proteina circolante (HAE tipo I, 85% dei casi) o la sintesi di una proteina non funzionante (HAE tipo II, 25% dei casi). La conseguenza della carenza o della disfunzione del C1-INH è un'alterata regolazione del sistema di contatto con conseguente rilascio di bradichinina, un mediatore vasoattivo. Sono state descritte oltre 200 diverse mutazioni responsabili della malattia e circa il 25% di esse sono mutazioni di nuova insorgenza. La prevalenza documentata in Italia è di 1:65.000, senza differenze legate ad etnie e al sesso.
- **Angioedema ereditario con C1-inibitore normale:** all'interno di questo gruppo una parte di pazienti presenta una mutazione nel gene codificante per il fattore XII (FXII-HAE), sono state inoltre scoperte mutazioni a carico dei geni che codificano per Angiopoietina 1 e Plasminogeno in alcune famiglie con angioedema e complemento normale (U-HAE). Per quanto riguarda il FXII-HAE, finora sono state descritte quattro mutazioni (due mutazioni puntiformi missenso, una delezione e una duplicazione) a livello dell'esone 9 del gene per il fattore XII sul cromosoma 5. Questa forma viene trasmessa con tratto autosomico dominante a bassa penetranza. La maggior parte dei soggetti portatori della mutazione di sesso maschile è asintomatica, mentre nelle pazienti di sesso femminile circa il 60% delle portatrici manifesta sintomi di angioedema. Le manifestazioni cliniche sono simili a quelle di C1-INH-HAE; la diagnosi viene confermata dalla ricerca delle mutazioni sul gene del fattore XII. La diagnosi di U-HAE è, invece, una diagnosi di esclusione delle mutazioni sinora conosciute e che va posta in pazienti sintomatici, con storia familiare positiva per angioedema, normali livelli funzionali di C1-INH senza alterazioni genetiche del fattore XII. Al momento non ci sono trattamenti approvati per queste forme di angioedema.

Gli attacchi di angioedema sono scatenati dalla produzione locale di bradichinina, un nonapeptide vasoattivo che si accumula dopo il clivaggio del chininogeno ad alto peso molecolare per azione della callicreina plasmatica in seguito all'attivazione del sistema di contatto che include fattore XII, precallcreina e chininogeno ad alto peso molecolare. Il sistema di contatto è controllato da molecole che regolano la cascata enzimatica. Principale regolatore di questo sistema è l'inibitore della C1-esterasi (C1-INH), enzima

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO appartenente alla superfamiglia degli inibitori delle serina-proteasi (serpine) che, oltre ad essere l'inibitore della cascata del complemento, è il principale inibitore del fattore XII e della precallicreina plasmatica del sistema di contatto ed ha un'azione inibitoria anche sul fattore XI, trombina, plasmina e attivatore tissutale del plasminogeno del sistema coagulazione-fibrinolisi.

Nel presente documento ci occuperemo essenzialmente dell'angioedema da carenza ereditaria di C1-INH (tipo I e II).

Presentazione clinica

Le manifestazioni cliniche di C1-INH-HAE sono caratterizzate da angioedemi ricorrenti che possono essere localizzati in diversi distretti cutanei (volto, arti, mani, piedi, genitali) o mucosi, come la cavità orale, le alte vie respiratorie e la mucosa intestinale, che apparentemente insorgono spontaneamente o a seguito di un trauma.

L'edema della cute è il sintomo più frequente (97%) che riguarda soprattutto le mani, braccia e piedi, nel 60% dei casi gli arti superiori. Nel 78% dei pazienti si associa anche edema del volto e in molti casi questo fenomeno può interessare la laringe, con cambiamento della voce (voce profonda, raucoedine, afonia), associata a dispnea e senso di soffocamento. Da molti pazienti viene anche riferita una "sensazione di corpo estraneo in gola" e disfagia. Altre sedi dove l'edema si localizza sono il palato molle, l'ugola e la lingua: in quest'ultimo caso ricorre frequentemente l'ostruzione delle alte vie aeree; in assenza di adeguato trattamento, vi è un alto rischio di asfissia e di ricorso a tracheotomia.

Anche gli episodi di dolore addominale si presentano con elevata frequenza (73%) tale da rientrare tra i sintomi cardine della malattia. La localizzazione dell'edema a livello intestinale provoca uno stato subocclusivo con intenso dolore, nausea, vomito e diarrea.

Possono verificarsi episodi di cefalea anche severa senza manifestazioni di edema. Nei casi più severi questa può durare da qualche ora a qualche giorno. Si accompagna a vari altri sintomi: senso di pressione alla testa o agli occhi, disturbi della vista, quali visione sfocata, diplopia, ristrettezza del campo visivo; vertigini, atassia, vomito e una certa riduzione nelle capacità mentali e fisiche.

Frequenza, durata e localizzazione differiscono da paziente a paziente e possono anche variare nel tempo.

Sebbene gli attacchi generalmente siano imprevedibili, una varietà di condizioni sono note per essere dei fattori scatenanti gli attacchi di angioedemi: traumi, accidentali o associati a procedure mediche, chirurgiche o dentali, contraccettivi orali contenenti estrogeni, terapia ormonale sostitutiva, ACE inibitori. Altri fattori scatenanti segnalati sono lo stress psicologico, l'affaticamento, le infezioni, il ciclo mestruale.

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO**Diagnosi**

La diagnosi di AEE va sospettata:

1. Nei casi di angioedema ricorrente senza orticaria (la sua presenza non esclude la diagnosi) e senza ovvia causa scatenante, che non rispondono al trattamento con antistaminico, cortisone e adrenalina.
2. Nei casi di sintomatologia dolorosa addominale ricorrente e autolimitantesi senza causa identificabile.
3. Nei casi di edema laringeo recidivante a causa non identificata.

Il sospetto si rafforza se è presente familiarità per angioedema e se i livelli sierici della quarta frazione del complemento (C4) sono ridotti.

Per porre diagnosi di C1-INH-HAE sono necessari almeno un criterio clinico ed almeno uno di laboratorio; i criteri debbono essere soddisfatti per effettuare l'esenzione di malattia rara.

CRITERI CLINICI

1. Angioedema sottocutaneo generalmente a lenta insorgenza, non improntabile, non pruriginoso, non eritematoso, autolimitantesi, solitamente ricorrente e di lunga durata (più di 12 ore), spesso in assenza di orticaria, talvolta preceduto da eruzione cutanea (tipo eritema marginato).
2. Dolori addominali ricorrenti (spesso con vomito e/o diarrea) senza altra causa, a risoluzione spontanea in 12-48 ore.
3. Edemi ricorrenti laringei.
4. Storia familiare conclamata di angioedema da carenza di C1 inibitore.

CRITERI DI LABORATORIO

1. Livelli di attività funzionale di C1-Inibitore <50% del normale in 2 determinazioni separate e dopo il primo anno di vita.
2. Livelli antigenici (o quantitativi) di C1-Inibitore <50% del normale in 2 determinazioni separate e dopo il primo anno di vita.
3. Presenza della mutazione del gene di C1 inibitore che altera la sintesi e/o la funzionalità della proteina.

Di supporto alla diagnosi vi sono:

ELEMENTI STRUMENTALI: Una ecografia dell'addome durante l'attacco acuto addominale è importante per valutare la presenza di falde liquide libere in addome.

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO**Terapia**

Lo scopo della terapia è quello di evitare la mortalità e di eliminare, o ridurre, i periodi di invalidità legati agli attacchi acuti di angioedema.

La terapia dell'angioedema ereditario si basa su:

- A) terapia degli attacchi acuti;
- B) profilassi a breve termine (prevenzione degli attacchi in situazioni particolari);
- C) profilassi a lungo termine (prevenzione delle recidive di angioedema).

A) Terapia degli attacchi acuti

I farmaci attualmente disponibili in Italia sono:

DERIVATI PLASMATICI DI C1-INH

- *Beriner P® (CSL Behring)* fiale ev da 500 UI e da 1500 UI

Efficace alla dose di 20 UI/kg per via endovenosa lenta (ev). Non essendo documentati problemi derivanti dall'impiego di dosi maggiori, nella pratica non viene scartato il contenuto dei flaconi eccedente le 20 UI/kg (ad esempio per un paziente di 70 Kg si infondono 3 flaconi da 500 UI o 1 fiala da 1500 U).

Il prodotto è stato usato senza complicanze in corso di gravidanza, nell'allattamento e in età pediatrica.

- *Cinryze® (Takeda)* fiale ev da 500 UI

Efficace alla dose di 1000 UI per via endovenosa lenta (ev) indipendentemente al peso corporeo. Registrato per l'uso nell'adulto e nel pediatrico.

C1-INH UMANO RICOMBINANTE

- *Ruconest® (Pharming Group N.v.)*

Efficace alla dose di 50 U/kg per via endovenosa. L'estensione in aperto degli studi clinici ha dimostrato che 2100 UI (1 flacone) di Ruconest® risolvono la maggior parte degli attacchi per cui si raccomanda, nella pratica clinica, l'infusione di 2100 UI ev seguite da altre 2100 UI (massimo 2 dosi in 24 ore). I pazienti che devono ricevere Ruconest®, prodotto da conigli transgenici, vanno testati per la presenza di IgE contro l'epitelio di coniglio per prevenire la possibilità di reazioni allergiche sistemiche.

ANTAGONISTA RECETTORIALE DELLA BRADICHININA

- *Icatibant acetato (Firazyr®, Takeda)*

Efficace alla dose di 30 mg somministrati per via sottocutanea (sc). Frequentemente provoca una reazione flogistica nel sito di iniezione a regressione spontanea entro due ore. In caso di recidiva o mancata risposta, il trattamento può essere ripetuto. E' preferibile evitare l'impiego di icatibant nei

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

soggetti con malattia coronarica attiva per il rischio che l'antagonizzazione dei recettori B2 blocchi la dilatazione coronarica in risposta alla bradichinina.

L'inizio della risoluzione dei sintomi si apprezza nell'arco di 30-60 minuti negli attacchi addominali e laringei; entro 2 ore negli edemi cutanei.

Registrato per l'uso nell'adulto e nel pediatrico.

Tutti i farmaci hanno una registrazione solo per le forme ereditarie tipo I e II.

B) Profilassi a breve termine

Si effettua con la finalità di evitare la comparsa di angioedema nei soggetti con diagnosi di HAE che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici o a manovre mediche che possono comportare dei traumatismi del cavo orale, faringeo e laringeo, come per esempio interventi odontoiatrici o manovre endoscopiche.

Il trattamento più diffuso per questo tipo di situazione è la somministrazione dell'inibitore plasmatico della C1 esterasi:

- *Cinryze*® 1000 unità entro le 24 ore precedenti una procedura medica, odontoiatrica o chirurgica in elezione, o il prima possibile in caso di interventi in urgenza;
- *Berinert P*® 1000 U nell'ambito adulto, 15-30 U/Kg di peso corporeo in ambito pediatrico, da somministrare entro 6 ore prima dell'intervento invasivo in elezione, o il prima possibile in caso di intervento in urgenza.

Come alternativa, la profilassi a breve termine può essere attuata anche con un androgeno attenuato:

- *Danazolo* alla dose di 400-600 mg/die da iniziare 5 giorni prima dell'intervento e da proseguire nei 3 giorni successivi;
- *Stanazololo* alla dose di 4-6 mg/die (suddiviso in 2-3 dosi) da iniziare 5 giorni prima dell'intervento e da proseguire nei 3 giorni successivi;

Le due terapie possono anche essere eseguite in associazione qualora la manovra chirurgica sia particolarmente rischiosa e vanno comunque adattate sia al tipo di procedura che al paziente.

La tipologia di procedura terapeutica va pertanto personalizzata in base alle caratteristiche cliniche del paziente e al tipo di intervento che si deve affrontare.

C) Profilassi a lungo termine

Lo scopo è quello di ridurre gli effetti invalidanti della malattia che derivano dalla frequente ricorrenza di eventi acuti, pertanto viene instaurata nei pazienti in cui i sintomi si presentano con una frequenza maggiore di tre volte al mese, ovvero in quei pazienti nei quali la gravità dei sintomi determina limitazioni nella normale vita quotidiana.

La terapia a lungo termine si basa, fondamentalmente, sull'utilizzo di tre classi di farmaci, gli androgeni attenuati, i derivati plasmatici della C1 esterasi ed i più recenti inibitori della callicreina plasmatica.

- Gli *androgeni attenuati* (17- α alchilati) sono diventati uno dei trattamenti di scelta per la terapia dell'HAE. Di questa classe farmacologica fanno parte lo *stanazololo* ed il *danazolo*. Il danazolo è preferito allo stanazololo per i suoi minori poteri virilizzanti, ma purtroppo è di difficile reperimento nel mercato. Il dosaggio del danazolo è di 50-400 mg/die; solitamente s'inizia la terapia con una dose

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

di attacco alta, che poi è scalata fino ad arrivare alla dose minima efficace. Lo stanazololo è invece prodotto come galenico in genere al dosaggio di 2 mg/die.

Il razionale dell'utilizzo di questa classe di farmaci è giustificato nel loro ruolo di stimolare la produzione delle proteine C4 e di C1-INH da parte del fegato.

Gli effetti collaterali degli androgeni attenuati sono dose dipendente, e sono soprattutto la virilizzazione e la possibile epatotossicità, fino all'adenoma epatocellulare. Tra gli effetti collaterali minori vi sono l'aumento ponderale, crampi e debolezza muscolare, cefalea, depressione, astenia, nausea, costipazione ed irregolarità mestruali. Gli androgeni possono interferire con la normale maturazione sessuale ed i loro effetti sul feto non sono conosciuti, ne è quindi controindicato l'utilizzo in corso di gravidanza e nei bambini.

- Il *Cinryze*[®] è il solo derivato plasmatico ad oggi approvato con questa specifica indicazione che ha ottenuto la registrazione centrale dell'Unione Europea, ed è disponibile in Italia dal 2013. Andrebbe riservato a quei pazienti che hanno 4 o più attacchi al mese che richiedono trattamento specifico e che presentano una elevata invalidità associata alla malattia. La dose iniziale raccomandata per la prevenzione di routine degli attacchi di angioedema è di 1000 unità di Cinryze ogni 3 o 4 giorni; l'intervallo di somministrazione potrebbe essere variato secondo la risposta del paziente. La necessità di una profilassi regolare con Cinryze deve essere riesaminata periodicamente ed essere adattata a seconda del controllo sulla sintomatologia.

Il Lanadelumab (Takhzyro[®]- Takeda) è un anticorpo monoclonale ricombinante potente, veloce e specifico per inibire la attività proteolitica della callicreina plasmatica, indicato nella prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario, in pazienti con età pari o superiore a 12 anni che sono intolleranti o che presentano controindicazioni al trattamento di prevenzione con androgeno-derivati e che necessitano da almeno 3 mesi di 4 o più trattamenti in acuto al mese.

La inibizione della callicreina plasmatica ha come conseguenza una minore produzione di chininogeni ad alto peso molecolare clivati e di bradichinina, cioè quei mediatori circolanti responsabili dei sintomi dell'attacco acuto di angioedema. Il Lanadelumab viene somministrato per via sottocutanea e possiede una emivita di 14 giorni. Può essere auto-somministrato o somministrato da un caregiver solo dopo aver ricevuto istruzioni sulla tecnica di iniezione sottocutanea da un professionista sanitario.

La dose iniziale di partenza è di 300 mg (1 fiala) di lanadelumab ogni 2 settimane. In pazienti che sono stabilmente liberi da attacchi con il trattamento, è possibile considerare una riduzione di dose di 300 mg di lanadelumab ogni 4 settimane.

In passato sono stati utilizzati anche i farmaci antifibrinolitici che agiscono inibendo l'attivazione del plasminogeno, con il conseguente "risparmio" di C1-INH, ma negli Angioedemi Ereditari di tipo I e II la risposta clinica è scarsa. In particolare, è stato utilizzato l'acido tranexamico con un dosaggio di 1-2 gr/die. Gli effetti collaterali sono rari ma includono nausea, vertigini, diarrea ipotensione posturale, astenia, crampi muscolari con aumento degli enzimi muscolari.

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO**Razionale**

L'impatto della patologia sulla vita quotidiana può essere altamente invalidante, soprattutto quando gli attacchi sono frequenti.

L'HAE è una patologia ad andamento cronico e come per tutte le malattie rare è difficoltoso l'inquadramento diagnostico, incorrendo spesso in ritardi nella diagnosi, con visite mediche multiple e prescrizione di farmaci e trattamenti che spesso possono essere inappropriati e persino dannosi per il paziente, fattori che hanno un impatto rilevante sulla morbilità e mortalità della patologia.

Nelle malattie rare si stima che mediamente ci vogliano dai 3 ai 5 anni per arrivare alla diagnosi; nel caso specifico dell'angioedema ereditario, la diagnosi può arrivare anche dopo 15 anni dall'esordio dei sintomi.

A livello nazionale in Italia non esiste un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) codificato per la gestione dei pazienti affetti da tale patologia rara. Il PDTA è una sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni erogate a livello ambulatoriale e/o di ricovero e/o territoriale, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti (oltre al paziente stesso), a livello ospedaliero e/o territoriale, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate per una specifica situazione patologica.

L'obiettivo del PDTA è di uniformare il comportamento dei professionisti relativamente alla diagnosi, al trattamento ed al follow-up dei pazienti con HAE incrementando la qualità dell'assistenza, migliorando gli outcome dei pazienti, aumentando la soddisfazione dell'utenza ed ottimizzando l'uso delle risorse.

Tale approccio codificato permette anche una migliore valutazione dell'impatto della patologia e del suo peso epidemiologico e la valutazione degli outcome degli interventi eseguiti dai sanitari.

Con il seguente documento si vuole proporre un Model PDTA per la gestione del paziente adulto e pediatrico con Angioedema Ereditario.

Metodologia

Il presente documento vuole individuare un percorso condiviso, multidisciplinare, basato sulle più recenti evidenze scientifiche nazionali ed internazionali e supportato dal consenso degli specialisti.

È stata condotta una revisione della letteratura nazionale ed internazionale, consultando le principali banche dati, al fine di identificare le migliori evidenze scientifiche da utilizzare per la realizzazione del PDTA.

Criteri di inclusione: pubblicazione in lingua inglese ed italiana; data di pubblicazione dal 2012 ad oggi.

I documenti selezionati sono stati:

- WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema (2012);
- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update.

Nella successiva fase di realizzazione del PDTA, ogni raccomandazione selezionata, proveniente dai documenti selezionati, è stata "tradotta" in Intervento Chiave. Ogni intervento chiave è costituito da una

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

descrizione del razionale, che identifica il motivo per cui diventa cruciale l'effettuazione dell'attività e la descrizione dell'intervento come attività core da garantire al paziente stesso.

Il gruppo di lavoro ha quindi raggruppato le raccomandazioni con i relativi interventi chiave nelle diverse fasi di management del paziente, rappresentate in un diagramma di flusso relativo alla gestione clinico - assistenziale. Sono state quindi numerate tutte le forme delle flow-chart al fine di collegarle alle raccomandazioni ed ai relativi interventi chiave.

Al fine di verificare l'applicazione del PDTA regionale è stata elaborata una serie di indicatori e standard.

Specialità coinvolte

Date le caratteristiche cliniche della malattia le specialità che possono trovarsi coinvolte in un iter diagnostico, oltre alla Medicina di Urgenza, che generalmente rappresenta la prima figura a cui si rivolge il paziente in corso di attacco acuto di angioedema, sono le seguenti: Dermatologia, Allergologia, Gastroenterologia, Otorinolaringoiatria, Chirurgia, Odontoiatria, Ginecologia-Ostetricia, Pediatria e Medico di Medicina Generale.

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

Raccomandazioni e key interventions selezionati dal gruppo di lavoro

Gruppo 1. Diagnosi

RACCOMANDAZIONE *L' Angioedema Ereditario (tipo I e II) dovrebbe essere sospettato quando un paziente presenta una storia di attacchi ricorrenti di angioedema senza ovvia causa scatenante. Questo sospetto è ulteriormente confermato quando i pazienti riferiscono: 1) familiarità per angioedema (anche se questo potrebbe non essere presente fino al 25% dei pazienti), 2) insorgenza dei sintomi nell'infanzia / adolescenza, 3) sintomi addominali ricorrenti e dolorosi, 4) edema laringeo recidivante a causa non identificata, 5) mancata risposta al trattamento con antistaminici, glucocorticoidi o adrenalina, 6) presenza di segni o sintomi prodromici prima del gonfiore e / o 7) l'assenza di orticaria.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE L'angioedema ereditario (HAE) è una malattia genetica che si caratterizza per episodi ricorrenti di angioedema del tessuto sottocutaneo e sottomucoso e che si trasmette con carattere autosomico dominante. La malattia si distingue da un punto di vista genetico per la presenza di mutazioni nel gene per la proteina C1 inibitore (C1-INH) (SERPING1) localizzato sul cromosoma 11, che comportano una riduzione dei livelli plasmatici della proteina (HAE tipo I) o la sintesi di una proteina non funzionante (HAE tipo II). L'angioedema può coinvolgere la cute e le mucose (in particolare laringea e addominale); è a lenta insorgenza, non improntabile, non pruriginoso, non eritematoso, autolimitantesi, solitamente ricorrente e di lunga durata (più di 12 ore), spesso in assenza di orticaria, non responsivo ad antistaminici e corticosteroidi e adrenalina.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Sospettare l'HAE nei casi di angioedemi ricorrenti senza orticaria e senza causa, non responsivo a trattamento con antistaminici, steroidi e adrenalina.

Collegamento nel PDTA A1; A2; A9; A10

RACCOMANDAZIONE *A Tutti i pazienti con sospetto HAE (I/II) dovrebbero essere valutati i livelli ematici di C4, proteina C1-INH quantitativa e funzionale; se bassi, dovrebbero essere ripetuti per confermare la diagnosi.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Misurazioni dei livelli sierici/plasmatici di proteina C1-INH quantitativa e funzionale e C4 sono utilizzati per diagnosticare l'HAE (I/II). Nell' HAE di tipo I, i valori di C1-INH quantitativo e funzionale sono bassi. Nell' HAE di tipo II, le concentrazioni di C1-INH sono normali o elevate, mentre la funzione C1-INH è ridotta. I livelli di C4 sono di solito bassi sia nell' HAE sia tipo I che II, ma la sua sensibilità e specificità sono limitate.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Valutare nel sospetto di HAE (I/II) il C1-INH quantitativo e funzionale e livelli ematici di C4; se bassi ripeterli per confermare la diagnosi (il prima possibile).

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

Norme da seguire per il prelievo:

- C1-INH: campione di siero (provetta tappo giallo), campione di plasma per C1-INH funzionale (provetta tappo azzurro); il campione deve pervenire al laboratorio entro 3-4 ore dal prelievo oppure essere centrifugato e congelato a -20°C; il paziente deve essere a digiuno.
- C4: campione di siero (provetta tappo giallo), conservare a 2-8 °C; il paziente deve essere a digiuno.

Collegamento nel PDTA A3; A4

Gruppo 2. Terapia

Terapia per la gestione degli attacchi acuti

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo di prendere in considerazione il trattamento on-demand dell'attacco acuto. Raccomandiamo di trattare qualsiasi attacco che colpisca o possa colpire le vie aeree superiori.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Gli attacchi addominali sono dolorosi e debilitanti; attacchi come quelli a mani o piedi determinano una compromissione nella funzione. Tutte queste conseguenze degli attacchi di angioedema possono essere risolte o ridotte grazie al trattamento dell'attacco acuto. Vanno sempre trattati gli edemi coinvolgenti il cavo orale, il volto e le vie aeree superiori per il rischio di coinvolgimento laringeo e conseguente asfissia.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Considerare di trattare tutti gli attacchi con terapia on-demand. Trattare qualsiasi attacco che colpisca o possa colpire le vie aeree superiori.

Collegamento nel PDTA A12; A14

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo di trattare gli attacchi il prima possibile.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il trattamento precoce è associato a tempi più brevi per la risoluzione dei sintomi e ad una durata più breve dell'attacco, indipendentemente dalla gravità dell'attacco.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Trattare gli attacchi il prima possibile.

Collegamento nel PDTA A12; A14

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo di trattare gli attacchi di HAE con qualsiasi concentrato di C1-inibitore (C1-INH) o icatibant.*

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il trattamento precoce con concentrato di C1-INH o con icatibant fornisce una risposta al trattamento migliore rispetto ad un trattamento tardivo. Attualmente sono in commercio diverse terapie specifiche efficaci per l'attacco acuto: il C1-INH derivato plasmatico o ricombinante, trattamento volto a compensare la proteina carente o non funzionante, e l'antagonista del recettore della bradichinina icatibant. In caso di ripresa dell'attacco di angioedema può essere somministrata una 2° dose di icatibant dopo 6 ore dalla prima, fino ad un massimo di 3 dosi nelle 24 ore. Nel caso in cui uno dei suddetti farmaci non sia stato efficace per la risoluzione dell'attacco acuto è consentita l'immediata somministrazione del farmaco alternativo. La somministrazione ev di C1-INH deve avvenire rispettando la tempistica prevista da scheda tecnica; il farmaco deve essere diluito con apposito solvente.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Trattare gli attacchi acuti con concentrati plasmatici di C1-INH o con icatibant.

Collegamento nel PDTA A14

RACCOMANDAZIONE *L' icatibant è indicato come trattamento on-demand in auto-somministrazione per tutti i tipi di attacchi di HAE negli adulti (> 18 anni).*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE L'icatibant, antagonista competitivo dei recettori B2 per la bradichinina, è disponibile in siringhe pre-riempite per auto-somministrazione ed è indicato come trattamento dell'attacco acuto di HAE (I/II) negli adulti.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Indicare icatibant come trattamento dell'attacco acuto in auto-somministrazione negli adulti.

Collegamento nel PDTA A14

RACCOMANDAZIONE *Se un concentrato di C1-INH o icatibant non è disponibile, gli attacchi devono essere trattati con plasma inattivato (SDP). Se questo non è disponibile gli attacchi devono essere trattati con plasma fresco congelato (FFP). Non consigliamo l'uso di antifibrinolitici (ad esempio acido tranexamico) o androgeni (ad es. danazolo) per il trattamento degli attacchi acuti di HAE, poiché questi farmaci mostrano un minimo effetto quando impiegati in acuto.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Nel caso in cui i farmaci specifici non siano disponibili, si può utilizzare plasma inattivato o plasma fresco congelato alla dose di 2 U ev, per ripristinare la proteina carente. Gli antifibrinolitici e androgeni non hanno effetto quando impiegati in acuto.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Nel caso in cui i farmaci specifici non siano disponibili, si può utilizzare plasma inattivato o plasma fresco congelato per trattare l'attacco acuto. Non utilizzare in acuto antifibrinolitici o androgeni.

Collegamento nel PDTA A14

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo che nell'edema progressivo delle vie aeree superiori siano eseguite in tempi rapidi l'intubazione o la tracheotomia.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il decorso clinico degli attacchi di HAE è imprevedibile e può verificarsi morte dovuta a angioedema laringeo. Gli attacchi laringei, pertanto, dovrebbero essere considerati come emergenze mediche. È essenziale un trattamento rapido ed efficace per l'attacco acuto ed è importante prepararsi nella gestione delle vie aeree se si sviluppa compromissione respiratoria.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Trattare rapidamente l'attacco acuto a livello delle vie aeree superiori e gestire le vie aeree se si sviluppa compromissione respiratoria.

Collegamento nel PDTA A12; A14

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo che i pazienti con attacchi ricevano terapia adiuvante quando indicata (gestione del dolore, fluidi per via endovenosa e terapia di supporto), ma le specifiche terapie devono essere utilizzate senza indugio quando indicate.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Le terapie adiuvanti in corso di attacco acuto (antidolorifici, fluidi ev, terapia di supporto) possono essere utilizzate per migliorare lo status del paziente. Tuttavia, non devono far tardare l'inizio della terapia specifica per l'attacco di angioedema che deve essere somministrata il prima possibile per una maggior efficacia e riduzione delle complicazioni.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Impiegare le terapie di supporto dell'attacco acuto, senza far tardare l'inizio della terapia specifica.

Collegamento nel PDTA A12; A14

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo che tutti i pazienti abbiano sempre a disposizione farmaci per l'attacco acuto sufficienti a gestire 2 attacchi.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il decorso clinico degli attacchi di angioedema può essere imprevedibile nell'insorgenza, sede e durata. Pertanto, i pazienti nei quali è stata posta diagnosi di HAE, ancorché asintomatici, devono avere sempre a disposizione farmaci di dimostrata efficacia per gestire almeno due attacchi.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Raccomandare ai pazienti di avere sempre con sé la terapia sufficiente a trattare almeno 2 attacchi.

Collegamento nel PDTA A7; A14

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO
Profilassi a breve termine

RACCOMANDAZIONE *Il concentrato di C1-INH dovrebbe essere usato per la profilassi pre-procedura, prima dell'inizio della procedura.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Per la profilassi a breve termine/pre-procedurale è stato approvato il derivato plasmatico di C1-INH (dpC1-INH) da somministrare prima dell'inizio della procedura. Le dosi da somministrare, secondo le indicazioni in scheda tecnica, sono:

- *Cinryze®* 1000 unità entro le 24 ore precedenti una procedura medica, odontoiatrica o chirurgica in elezione, o il prima possibile in caso di interventi in urgenza;
- *Berinert®* 1000 U nell'ambito adulto, 15-30 U/Kg di peso corporeo in ambito pediatrico, da somministrare entro 6 ore prima dell'intervento invasivo in elezione, o il prima possibile in caso di intervento in urgenza.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Somministrare per la profilassi a breve termine il dpC1-INH prima dell'inizio della procedura, secondo le indicazioni in scheda tecnica.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Gli androgeni (danazolo, stanazololo) possono essere usati a nella terapia a breve termine/profilassi pre-procedurale quando il rischio correlato alla chirurgia è relativamente basso e quando il concentrato C1-INH non è disponibile.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Gli androgeni (danazolo, stanazololo) possono essere usati nella profilassi a breve termine qualora il derivato plasmatico di C1-INH non è disponibile se il rischio correlato alla procedura è basso, in quanto sono di facilità d'uso, di buona tollerabilità per brevi periodi e a basso costo.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Utilizzare gli androgeni nella profilassi a breve termine nei casi di procedure a basso rischio, qualora il derivato plasmatico C1-INH non sia disponibile.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Per la profilassi pre-procedurale programmata, gli androgeni vengono utilizzati per 5 giorni prima e 2-3 giorni dopo l'intervento.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Per la profilassi a breve termine vengono impiegati androgeni da 5 giorni prima della procedura fino a 2-3 giorni dopo, senza il rischio sostanziale di effetti indesiderati.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Per la profilassi a breve termine impiegare gli androgeni da 5 giorni prima fino a 2-3 giorni dopo la procedura.

Collegamento nel PDTA A7

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

RACCOMANDAZIONE *I pazienti devono rimanere sotto osservazione e deve essere disponibile un trattamento per gestire l'attacco acuto.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Poiché con tutti i trattamenti profilattici pre-procedurali, possono comunque verificarsi attacchi imprevisti, i pazienti devono rimanere sotto osservazione a sufficienza dopo l'intervento e deve comunque essere disponibile il trattamento per la gestione dell'attacco acuto.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Dopo la procedura chirurgica tenere i pazienti in osservazione ed avere disponibile il trattamento per l'attacco acuto.

Collegamento nel PDTA A7; A12; A14

Profilassi a lungo termine

RACCOMANDAZIONE *La profilassi a lungo termine dovrebbe essere individualizzata e considerata in tutti i pazienti con HAE (I/II) fortemente sintomatici, prendendo in considerazione l'attività della malattia, la frequenza degli attacchi, la qualità della vita del paziente, la disponibilità di risorse sanitarie e mancato adeguato controllo da parte della terapia on-demand.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE La profilassi a lungo termine consiste nella somministrazione regolare di farmaci, con l'obiettivo di ridurre gli effetti invalidanti della malattia che derivano dalla frequente ricorrenza di eventi acuti. Viene instaurata nei pazienti i cui sintomi si presentano generalmente con una frequenza maggiore di tre volte al mese, ovvero in quei pazienti nei quali la gravità dei sintomi determina limitazioni nella vita quotidiana. La profilassi a lungo termine dovrebbe essere presa in considerazione tenendo conto dell'attività della malattia, della frequenza degli attacchi, della qualità della vita del paziente, della disponibilità di risorse sanitarie e del mancato controllo da parte della terapia on-demand.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Considerare la profilassi a lungo termine nei pazienti con ricorrenti attacchi acuti.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo di prendere in considerazione una profilassi a lungo termine per i pazienti che devono affrontare nella vita eventi associati con un maggior rischio di attività della malattia.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Nei pazienti con HAE (I/II) possono agire da fattori scatenanti gli attacchi lo stress, le infezioni, i traumi anche lievi, le procedure mediche traumatizzanti e i farmaci come gli ACE-inibitori e gli estrogeni.

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO
Pertanto, nei pazienti che possiedono questi fattori di rischio protratti nel tempo è importante prendere in considerazione l'impiego di una profilassi a lungo termine.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Prendere in considerazione la profilassi a lungo termine nei pazienti con fattori di rischio noti per l'insorgenza di attacchi.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo che i pazienti vengano valutati per la profilassi a lungo termine ad ogni visita. Dovrebbero essere presi in considerazione il peso della malattia e la preferenza del paziente*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE La profilassi a lungo termine dovrebbe essere presa in considerazione tenendo conto dell'attività della malattia, della frequenza degli attacchi, della qualità della vita del paziente, della disponibilità di risorse sanitarie e del mancato controllo da parte della terapia on-demand. Poiché tutti questi fattori possono variare nel tempo, tutti i pazienti devono essere valutati per una profilassi a lungo termine almeno una volta all'anno. Poiché l'efficacia dipende anche dalla compliance del paziente, nella scelta deve essere presa in considerazione anche la preferenza del paziente.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Valutare i pazienti per la profilassi a lungo termine ad ogni visita, tendendo in considerazione l'attività di malattia e le preferenze del paziente.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo l'uso del C1-INH come terapia di prima linea nella profilassi a lungo termine.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il dpC1-INH è attualmente il farmaco di scelta per la profilassi a lungo termine, in quanto trattamento volto a supplire alla carenza di proteina e in grado di prevenire gli attacchi di angioedema.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Utilizzare il C1-INH come terapia di prima scelta nella profilassi a lungo termine.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Tutti i pazienti che usano la profilassi a lungo termine dovrebbero avere a disposizione anche farmaci per l'attacco acuto (concentrato di C1-INH o icatibant).*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Edemi delle vie aeree superiori e altri attacchi improvvisi possono verificarsi nonostante l'uso della profilassi a lungo termine, pertanto tutti i pazienti che impiegano la profilassi a lungo termine devono comunque avere a disposizione farmaci per trattare l'attacco acuto.

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO
DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) I pazienti in profilassi a lungo termine devono avere a disposizione farmaci per l'attacco acuto.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Consigliamo di impiegare gli androgeni nella profilassi a lungo termine come terapia di seconda linea.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Gli androgeno-attenuati (danazolo, stanazololo) sono utilizzati per la profilassi a lungo termine nei pazienti con HAE (I/II). Il rationale dell'utilizzo di questa classe di farmaci è giustificato nel loro ruolo di stimolare la produzione delle proteine C4 e di C1-INH da parte del fegato; la loro somministrazione orale, inoltre, ne facilita l'uso. Gli effetti collaterali sono dose dipendente e sono soprattutto di tipo androgenico ed anabolico (virilizzazione, disturbi mestruali ed amenorrea, diminuzione della libido, irsutismo, aumento di peso, mal di testa, mialgie, depressione, acne nelle donne) e la possibile epatotossicità. Inoltre, sono soggetti a numerose controindicazioni ed interazioni farmacologiche. Pertanto, possono essere considerati nella profilassi a lungo termine come terapia di seconda linea, con attenta sorveglianza.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Impiegare gli androgeno-attenuati come terapia di seconda linea nella profilassi a lungo termine.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Prima dell'inizio della profilassi a lungo termine con androgeni, dovrebbero essere effettuati i seguenti esami: emocromo completo, analisi delle urine, test di funzionalità epatica, profilo lipidico, valutazione di fattori di rischio cardiaco ed ecografia epatica. Durante l'utilizzo di androgeni per la profilassi a lungo termine e per 6 mesi dopo l'interruzione della terapia, eseguire: emocromo, analisi delle urine, pannello lipidico, test di funzionalità epatica; monitorare la pressione arteriosa sistemica ogni 6 mesi ed eseguire un'ecografia del fegato ogni anno per valutare gli eventi avversi e controindicazioni associate agli androgeni.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Nella terapia con androgeno-attenuati deve essere effettuata una attenta sorveglianza a causa dei loro effetti collaterali soprattutto la virilizzazione, la possibile epatotossicità, fino all'adenoma epatocellulare ed alterazioni del profilo lipidico con aumentato rischio cardiovascolare. Pertanto, un attento monitoraggio clinico e laboratoristico è fondamentale prima e durante la profilassi. I pazienti in trattamento devono effettuare esami ematochimici, controllare la pressione arteriosa ed effettuare un'ecografia del fegato e delle vie biliari ogni anno.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Effettuare esami ematochimici, test di funzionalità epatica, valutazione fattori di rischio cardiaco ed ecografia epatica prima dell'inizio della profilassi a lungo termine con androgeno-attenuati. Effettuare regolare controllo di esami ematochimici e pressione arteriosa ed effettuare un'ecografia epatica ogni anno durante la profilassi a lungo termine.

Collegamento nel PDTA A7; A8

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

RACCOMANDAZIONE *Suggeriamo di adattare la posologia e gli intervalli tra le somministrazioni nella profilassi a lungo termine secondo la necessità clinica per ridurre al minimo l'impatto della malattia.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE La profilassi a lungo termine dovrebbe essere presa in considerazione tenendo conto dell'attività della malattia, della frequenza degli attacchi, della qualità della vita del paziente. Poiché tutti questi fattori possono variare nel tempo, tutti i pazienti devono essere valutati per uno schema di profilassi a lungo termine che si adatti alla situazione clinica del paziente e alla sua compliance, con lo scopo di evitare l'uso di terapia on-demand oltre la profilassi.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Valutare i pazienti per la profilassi a lungo termine modificandone gli schemi secondo le necessità del paziente

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Dosaggi di danazolo superiori a 200 mg al giorno per lunghi periodi di tempo non sono raccomandati.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Gli androgeno-attenuati utilizzati per la profilassi a lungo termine sono lo stanazololo e il danazolo. Il danazolo è preferito allo stanazololo per i suoi minori poteri virilizzanti. Tuttavia, dosaggi superiori a 200 mg al giorno non sono raccomandati a causa dei suoi effetti collaterali. Attualmente il danazolo non è reperibile in commercio, pertanto, si può utilizzare lo stanazololo fino ad una dose massima di 2 mg/die.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Non impiegare dosaggi di danazolo superiori a 200 mg al giorno per lunghi periodi. In caso di utilizzo di stanazololo non superare la dose di 2 mg/die.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *E' stata recentemente introdotto il Lanadelumab, inibitore della callicreina plasmatica, come terapia nella profilassi a lungo termine.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il lanadelumab è attualmente l'unico farmaco di scelta per la profilassi a lungo termine che non utilizza una somministrazione ev, apparentemente efficace e privo di rilevanti effetti collaterali.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Utilizzare il Lanadelumab come terapia di profilassi a lungo termine negli attacchi ricorrenti di angioedema (> 3 al mese) con intolleranza ad androgeno-derivati e con difficoltà negli accessi venosi.

Collegamento nel PDTA A7

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO
RACCOMANDAZIONE *Gli antifibrinolitici non sono raccomandati per la profilassi a lungo termine.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE I farmaci antifibrinolitici agiscono inibendo l'attivazione del plasminogeno, con conseguente risparmio di C1-INH. Nell'HAE (I/II), tuttavia, la risposta clinica è scarsa. Gli effetti collaterali sono rari ed includono nausea, vertigini, diarrea, ipotensione posturale, astenia, crampi muscolari con aumento degli enzimi muscolari. Nonostante non siano raccomandati, uno degli antifibrinolitici ancora utilizzati è l'acido tranexamico. È raccomandato studiare tutti i pazienti che devono essere sottoposti a terapia con acido tranexamico per fattori trombofilici congeniti ed acquisiti; nei pazienti in trattamento devono essere eseguiti controlli ematochimici ogni 6 mesi ed esame del fondo dell'occhio ogni anno.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Non è consigliato impiegare gli antifibrinolitici per la profilassi a lungo termine.

Collegamento nel PDTA A7

Gruppo 3. Management nei bambini affetti da HAE (tipo I e II)

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo di eseguire il test genetico su bambini nati da genitori affetti il prima possibile e di testare tutta la progenie di un soggetto affetto.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il difetto genetico (mutazione *serping 1*) alla base dell'HAE (I/II) è già presente alla nascita. I sintomi possono verificarsi a qualsiasi età ma solitamente iniziano durante l'infanzia o l'adolescenza e sono rari durante l'età neonatale. Nella prima infanzia i sintomi addominali possono non essere riconosciuti mentre nel coinvolgimento delle vie respiratorie può verificarsi rapidamente l'asfissia probabilmente a causa del più piccolo diametro delle vie aeree. In quanto eredità autosomica dominante, la progenie di un paziente affetto ha una probabilità del 50% di ereditare la malattia. Pertanto, è importante stabilire la diagnosi il più presto possibile, idealmente prima dell'inizio delle manifestazioni cliniche.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Eseguire il test genetico nei bambini nati da genitori affetti appena possibile e testare tutta la progenie di un soggetto affetto, utilizzando R99 come codice di esenzione.

Collegamento nel PDTA A5

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo di usare per il trattamento degli attacchi di HAE nei bambini di età inferiore ai 12 anni il C1-INH e Icatibant.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il dpC1-INH era l'unico farmaco approvato per il trattamento dell'attacco acuto nei bambini affetti da HAE (I/II), in quanto efficace, ben tollerato e con un buon profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici. Attualmente è possibile l'utilizzo anche dell'icatibant nei bambini e adolescenti (2-17 anni), la cui dose appropriata da somministrare viene determinata in base al peso corporeo secondo quanto

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO riportato nella apposita tabella in scheda tecnica. Non è possibile raccomandare un regime posologico per bambini di età inferiore ai 2 anni o di peso inferiore ai 12 kg in quanto la sicurezza e l'efficacia in questo gruppo della popolazione non sono state stabilite.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Impiegare il C1-INH e icatibant per il trattamento degli attacchi acuti nei pazienti pediatrici.

Collegamento nel PDTA A14

RACCOMANDAZIONE *La profilassi pre-procedurale è raccomandata per interventi medici invasivi, chirurgici ed odontoiatrici che possono comportare dei traumatismi del tratto aereo-digestivo superiore.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Come negli adulti, la profilassi a breve termine si attua per evitare la comparsa di attacchi di angioedema nei bambini con HAE (I/II) che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici o a manovre mediche che possono comportare dei traumatismi del cavo orale, faringeo e laringeo. Il trauma fisico è fattore di rischio per l'insorgenza di attacchi di angioedema.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Considerare di somministrare una profilassi a breve termine prima di procedure mediche, chirurgiche e dentistiche associate a traumi a livello intra-orale, delle vie aeree superiori o faringe nei bambini.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *La terapia di scelta per la profilassi a lungo termine è il derivato plasmatico C1-INH.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il derivato plasmatico di C1-INH è il farmaco di scelta per la terapia a lungo termine nei bambini affetti da HAE (I/II), in quanto efficace, ben tollerato e con un buon profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Impiegare il C1-INH per la terapia a lungo termine nei pazienti pediatrici.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Educatori, insegnanti ed il personale di assistenza sanitaria responsabile del bambino all'asilo o a scuola dovrebbero ricevere informazioni scritte sulla malattia, con indicazioni sulla gestione degli attacchi, incluso il trattamento in urgenza degli attacchi delle vie aeree. Il C1-INH per uso in emergenza dovrebbe essere disponibile a casa, a scuola e in viaggio, comprese le gite scolastiche.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Gli attacchi di angioedema sono imprevedibili; l'edema sottocutaneo è il più comune ma gli attacchi si possono verificare anche a livello addominale ed a livello delle vie aeree, con un maggior rischio

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO di soffocamento nei bambini a causa del calibro ristretto delle vie aeree. L'educazione dei genitori e dei caregiver sulla malattia e sulla gestione dell'attacco acuto è fondamentale per un corretto e tempestivo trattamento.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Impiegare il C1-INH e Icatibant per il trattamento degli attacchi acuti nei pazienti pediatrici.

Collegamento nel PDTA A6

Gruppo 4. Management dell'HAE (tipo I e II) durante la gravidanza e allattamento

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo il C1-INH come terapia di scelta negli attacchi di angioedema durante gravidanza e allattamento.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il derivato plasmatico C1-INH è stato usato senza complicanze in corso di gravidanza e allattamento; è considerato pertanto il trattamento di scelta per la gestione degli attacchi.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Impiegare il C1-INH per il trattamento degli attacchi acuti nelle donne in gravidanza o allattamento.

Collegamento nel PDTA A14

RACCOMANDAZIONE *La profilassi a lungo termine può essere indicata durante la gravidanza, in particolare nelle donne che manifestano un aumento della frequenza degli attacchi.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE La profilassi a lungo termine ha l'obiettivo di ridurre gli effetti invalidanti della malattia che derivano dalla frequente ricorrenza di eventi acuti. Nelle donne in gravidanza che manifestano un aumento degli attacchi può essere indicato iniziare una profilassi a lungo termine con il derivato plasmatico C1-INH, in quanto considerato efficace e sicuro.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Effettuare la profilassi con dpC1-INH prima del travaglio o del parto in donne a rischio.

Collegamento nel PDTA A7

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

RACCOMANDAZIONE *Si raccomanda la profilassi pre-procedurale, preferibilmente con concentrato C1-INH, prima di qualsiasi intervento come il prelievo di villi coriali, l'amniocentesi e l'aborto chirurgico.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE La profilassi a breve termine si effettua con la finalità di evitare la comparsa di angioedema nei soggetti con HAE (I/II) che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici o a manovre mediche che possono comportare dei traumatismi. Il trauma fisico è infatti un fattore di rischio per l'insorgenza di attacchi di angioedema. Edemi associati all'intervento chirurgico di solito si verificano dalle 4 alle 30 ore dopo l'intervento medico e solitamente si verificano vicino al sito di trauma chirurgico. Nelle donne in gravidanza, quindi, si raccomanda la profilassi pre-procedurale prima di interventi come il prelievo di villi coriali, amniocentesi o l'aborto chirurgico.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Effettuare la profilassi pre-procedurale, preferibilmente con concentrato C1-INH, prima di qualsiasi intervento come il prelievo di villi coriali, l'amniocentesi, e l'aborto chirurgico.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Si raccomanda di gestire il parto in ambito ospedaliero, a meno che non vi siano disponibili solide misure per il trattamento tempestivo degli attacchi di angioedema.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Gli attacchi di angioedema sono imprevedibili, è quindi consigliabile che il parto venga eseguito in ambiente ospedaliero con pronta disponibilità di tutte le misure per gestire un attacco acuto.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Gestire il parto in ambiente ospedaliero, a meno che non vi siano disponibili solide misure per il trattamento tempestivo degli attacchi di angioedema.

RACCOMANDAZIONE *La somministrazione ordinaria della profilassi a breve termine non è obbligatoria nel parto naturale non complicato, ma deve essere immediatamente disponibile il C1-INH per l'uso on-demand.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il parto naturale non complicato non è un fattore di rischio per l'insorgenza di attacchi acuti di angioedema, pertanto, la somministrazione routinaria di profilassi a breve termine non è obbligatoria. Deve essere comunque disponibile il C1-INH per la gestione dell'attacco acuto.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Non effettuare di routine la profilassi pre-procedurale nel parto naturale non complicato. È necessario che sia disponibile il C1-INH per la gestione dell'attacco acuto.

Collegamento nel PDTA A7

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

RACCOMANDAZIONE *E' raccomandato un periodo di osservazione di almeno 72 ore dopo un parto vaginale non complicato.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il travaglio ed il parto, benché raramente, possono indurre attacchi, i quali possono verificarsi durante il travaglio o entro 48 ore dal parto. È quindi raccomandato periodo di osservazione della donna per almeno 72 ore dopo un parto vaginale non complicato.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Tenere in osservazione la donna per almeno 72 ore dopo il parto vaginale non complicato.

RACCOMANDAZIONE *Si consiglia di somministrare il C1-INH come profilassi prima del travaglio e del parto quando i sintomi si sono ripetuti frequentemente durante il terzo trimestre e vi è nella storia della paziente edema genitale causato da traumi meccanici o durante parto con forcipe.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il trauma fisico è un fattore di rischio per l'insorgenza di attacchi di angioedema. Nelle donne in gravidanza con storia ricorrente di edemi durante il terzo trimestre o edemi genitali causati da traumi meccanici il rischio che si verifichino altri attacchi durante il travaglio o il parto è maggiore, quindi è consigliata la profilassi a breve termine.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Effettuare la profilassi con C1-INH prima del travaglio o del parto in donne a rischio.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *E' raccomandata la profilassi pre-procedurale con concentrato di C1-INH ed anestesia epidurale prima di un parto operativo (taglio cesareo); se possibile, l'intubazione dovrebbe essere evitata. Se è richiesta l'intubazione, la profilassi pre-procedurale è obbligatoria.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE La manovra chirurgica del cesareo è considerata un fattore di rischio per l'insorgenza di attacchi di angioedema, pertanto è raccomandata la profilassi pre-procedurale.

L'intubazione è considerata una procedura particolarmente a rischio a causa della sua associazione con edema delle vie aeree, pertanto andrebbe evitata; nei casi in cui si rende necessaria, è obbligatorio eseguire una profilassi a breve termine prima della manovra stessa.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) In caso di parto operativo effettuare anestesia epidurale e profilassi a breve termine con C1-INH. Evitare l'intubazione, se questa è necessaria è obbligatorio effettuare profilassi pre-procedurale.

Collegamento nel PDTA A7

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

RACCOMANDAZIONE *Sono necessarie misurazioni ripetute dei livelli di C1-INH dopo il parto per confermare la diagnosi di HAE.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Nelle donne sane i livelli plasmatici di C1-INH si riducono durante la gravidanza e tornano a livelli normali dopo il parto. Pertanto, la misurazione di livelli di C1-INH quantitativo e funzionale e di C4 con lo scopo di diagnosticare un HAE (I/II) durante la gravidanza deve essere interpretata con cautela e per confermare la diagnosi sono necessarie misurazioni ripetute dopo il parto.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Effettuare misurazioni ripetute dei livelli di C1-INH dopo il parto per confermare la diagnosi di HAE.

Collegamento nel PDTA A3

RACCOMANDAZIONE *Gli androgeno-attenuati sono controindicati in gravidanza e allattamento. L'allattamento al seno deve essere interrotto prima che vengano impiegati gli androgeni.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Gli androgeno-attenuati passano la placenta e il latte materno. I loro effetti avversi includono la mascolinizzazione di feto femminile, insufficienza placentare, ritardo di crescita fetale e possono interferire con la normale maturazione sessuale, ne è quindi controindicato l'utilizzo in corso di gravidanza e allattamento.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Non impiegare androgeno-attenuati in gravidanza. Sospendere l'allattamento prima di somministrare androgeni.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Il derivato plasmatico C1-INH è la terapia di scelta per il trattamento on-demand, per la profilassi a breve termine e profilassi a lungo termine, se indicata, durante l'allattamento.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Il derivato plasmatico C1-INH non viene secreto nel latte materno, è quindi la terapia di scelta durante l'allattamento.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Utilizzare il C1-INH come terapia durante l'allattamento.

Collegamento nel PDTA A7

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

RACCOMANDAZIONE *L'allattamento al seno può essere associato con un numero maggiore di attacchi materni, con sintomi addominali ed edema facciale, ma è ancora raccomandato sulla base dei benefici forniti al bambino.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE L'allattamento al seno può essere un fattore di rischio per lo scatenarsi di attacchi materni ma viene comunque raccomandato per i notevoli effetti benefici che fornisce al bambino.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Raccomandare l'allattamento al seno in donne affette da HAE (I/II).

Gruppo 5. Assistenza al paziente, auto-somministrazione della terapia ed altre considerazioni sulla gestione

RACCOMANDAZIONE *Tutti i pazienti con HAE devono avere un piano di trattamento e farmaci disponibili per trattare l'attacco acuto di angioedema.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Poiché l'HAE (I/II) è una condizione imprevedibile e potenzialmente pericolosa per la vita che comporta un enorme stress per i pazienti e le loro famiglie, deve essere attentamente sviluppato un piano di trattamento in collaborazione tra il medico e il paziente. Il piano di trattamento personalizzato dovrebbe comprendere le misure preventive, l'assistenza domiciliare e l'autosomministrazione. Dovrebbe includere un piano per la gestione dell'emergenza (terapia on-demand), con chiare istruzioni sul miglior uso dei farmaci per trattare gli attacchi. I pazienti dovrebbero portare con sé farmaci per il trattamento on-demand e un documento sanitario di identificazione dell'HAE con la descrizione della malattia, delle indicazioni terapeutiche d'urgenza e delle indicazioni su come gestire un attacco. Anche per i pazienti sottoposti a profilassi a lungo termine è necessario un piano d'azione e una terapia disponibile per l'attacco acuto.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Disporre per tutti i pazienti con HAE un piano di trattamento e farmaci per la gestione dell'attacco acuto.

Collegamento nel PDTA A6; A7

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo che a tutti i pazienti a cui vengono forniti trattamenti on-demand o di profilassi da autosomministrare, venga insegnata l'auto-somministrazione.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE L'autosomministrazione del farmaco in corso di attacco acuto si è dimostrata la gestione migliore in termini di efficacia del trattamento e nel prevenire complicazioni. La terapia domiciliare diminuisce la gravità e la durata degli attacchi HAE, riduce la disabilità e può migliorare qualità della vita. Inoltre, il costo delle cure è notevolmente ridotto. Dover ricorrere ad una struttura medica per ricevere la terapia potrebbe comportare un ritardo nella somministrazione o terapie inappropriate. Una

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO
 somministrazione efficace della terapia è facilitata dall'abilità del paziente che si autosomministra il farmaco o del caregiver. La formazione dovrebbe essere rivolta quindi al paziente ed al caregiver o familiare, che potrebbe somministrare il farmaco nei casi in cui il paziente fosse incapace o a disagio con l'autosomministrazione.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Formare all'autosomministrazione tutti i pazienti e caregiver a cui viene indicata la terapia on-demand o di profilassi.

Collegamento nel PDTA A7

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo di educare tutti i pazienti con HAE a riconoscere i possibili fattori scatenanti gli attacchi di angioedema.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Una varietà di condizioni sono note per essere dei fattori scatenanti gli attacchi di angioedema: traumi, accidentali o associati a procedure mediche, chirurgiche o dentali, contraccettivi orali contenenti estrogeni, terapia ormonale sostitutiva, ACE inibitori. Altri fattori scatenanti segnalati sono lo stress psicologico, l'affaticamento, le infezioni, il ciclo mestruale. Sebbene la maggior parte degli attacchi siano imprevedibili, i pazienti dovrebbero essere informati sui possibili trigger. Tuttavia, è consigliato non enfatizzare i sospetti fattori scatenanti, per non limitare la normale vita del paziente.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Educare tutti i pazienti con HAE a riconoscere i possibili fattori scatenanti gli attacchi di angioedema.

Collegamento nel PDTA A6

RACCOMANDAZIONE *Tutti i pazienti con HAE dovrebbero effettuare una valutazione specialistica per HAE almeno una volta all'anno.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE Si raccomanda che i pazienti con HAE ricevano una valutazione medica specialistica almeno una volta all'anno. I pazienti di nuova diagnosi e coloro i quali ricevono una profilassi a lungo termine con androgeni dovrebbero essere visitati ad un intervallo di tempo più breve. I pazienti in terapia con androgeni dovrebbero continuare ad esser visti due volte all'anno. Le visite di follow-up dovrebbero includere la registrazione degli attacchi (tipo, frequenza e gravità), frequenza d'uso ed efficacia dei trattamenti, esame obiettivo ed esami ematici. Quando e dove possibile, la valutazione dei pazienti con HAE dovrebbe essere effettuata in centri con comprovata esperienza nell'HAE.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Effettuare nei pazienti con HAE una valutazione medica specialistica almeno una volta all'anno.

Collegamento nel PDTA A8

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

RACCOMANDAZIONE *Raccomandiamo di effettuare uno screening per HAE nei familiari di soggetti affetti in quanto:*

- *L'HAE si trasmette con eredità autosomica dominante;*
- *Un ritardo nella diagnosi, e quindi ritardo nell'introduzione di una appropriata terapia, determina una riduzione della qualità della vita;*
- *Senza una adeguata terapia, vi è il rischio di angioedema fatale al primo attacco se questo coinvolge le vie aeree.*

INTERVENTO CHIAVE

RAZIONALE L' HAE (I/II) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante. I familiari, inclusi i nonni, genitori, fratelli, figli e nipoti, di pazienti affetti da HAE (I/II) devono essere sottoposti a screening con dosaggio di C1-INH quantitativo e funzionale e livelli plasmatici di C4. Un ritardo nella diagnosi porta ad una riduzione della qualità della vita a causa dell'introduzione ritardata della terapia appropriata. C'è il rischio, inoltre, che il primo attacco di HAE possa coinvolgere le vie respiratorie e possa essere fatale. In caso di accertata nuova mutazione, invece, non è necessario lo studio genetico di tutta la famiglia.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Effettuare screening per HAE nei familiari di soggetti affetti.

Collegamento nel PDTA A5

RACCOMANDAZIONE *Nei pazienti con HAE (I/II) che ricevono emocomponenti, tra cui il derivato plasmatico C1-INH, dovrebbe essere effettuata la vaccinazione contro l'epatite A e B. Tutti i pazienti dovrebbero ricevere il vaccino antiinfluenzale.*

INTERVENTO CHIAVE

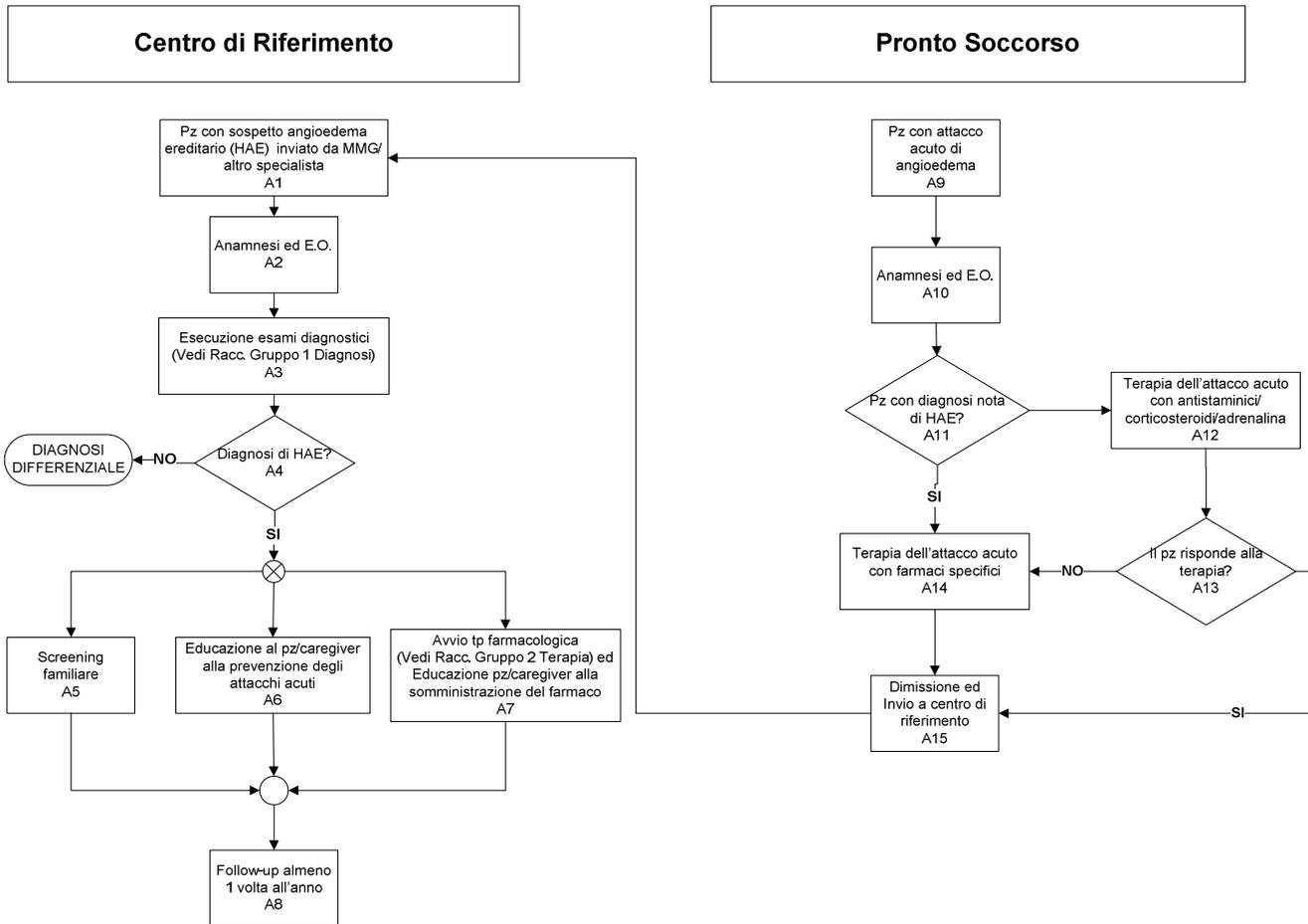
RAZIONALE Tutti i pazienti con HAE potrebbero potenzialmente ricevere emocomponenti di derivazione umana. Per questo motivo, i pazienti con HAE dovrebbero essere sottoposti a screening il prima possibile per epatite B, C e HIV. Coloro i quali ricevono come trattamento derivati plasmatici umani, come il derivato plasmatico C1-INH, che comportano un rischio teorico aumentato di trasmissione di agenti patogeni, dovrebbero ricevere la vaccinazione per epatite A e B. Si suggerisce una valutazione annuale per infezioni da epatite B, C, E ed HIV. Tutti i pazienti con HAE dovrebbero ricevere il vaccino antiinfluenzale in quanto l'infezione da virus dell'influenza è fattore di rischio per insorgenza di attacchi acuti.

DESCRIZIONE (ATTIVITA' CORE) Effettuare la vaccinazione per epatite A e B nei pazienti che ricevono trattamento con derivati plasmatici umani. Effettuare la vaccinazione antiinfluenzale in tutti i pazienti con HAE.

Collegamento nel PDTA A6

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

Diagramma di flusso per la mappatura del processo di gestione clinico assistenziale nell'attacco acuto di angioedema

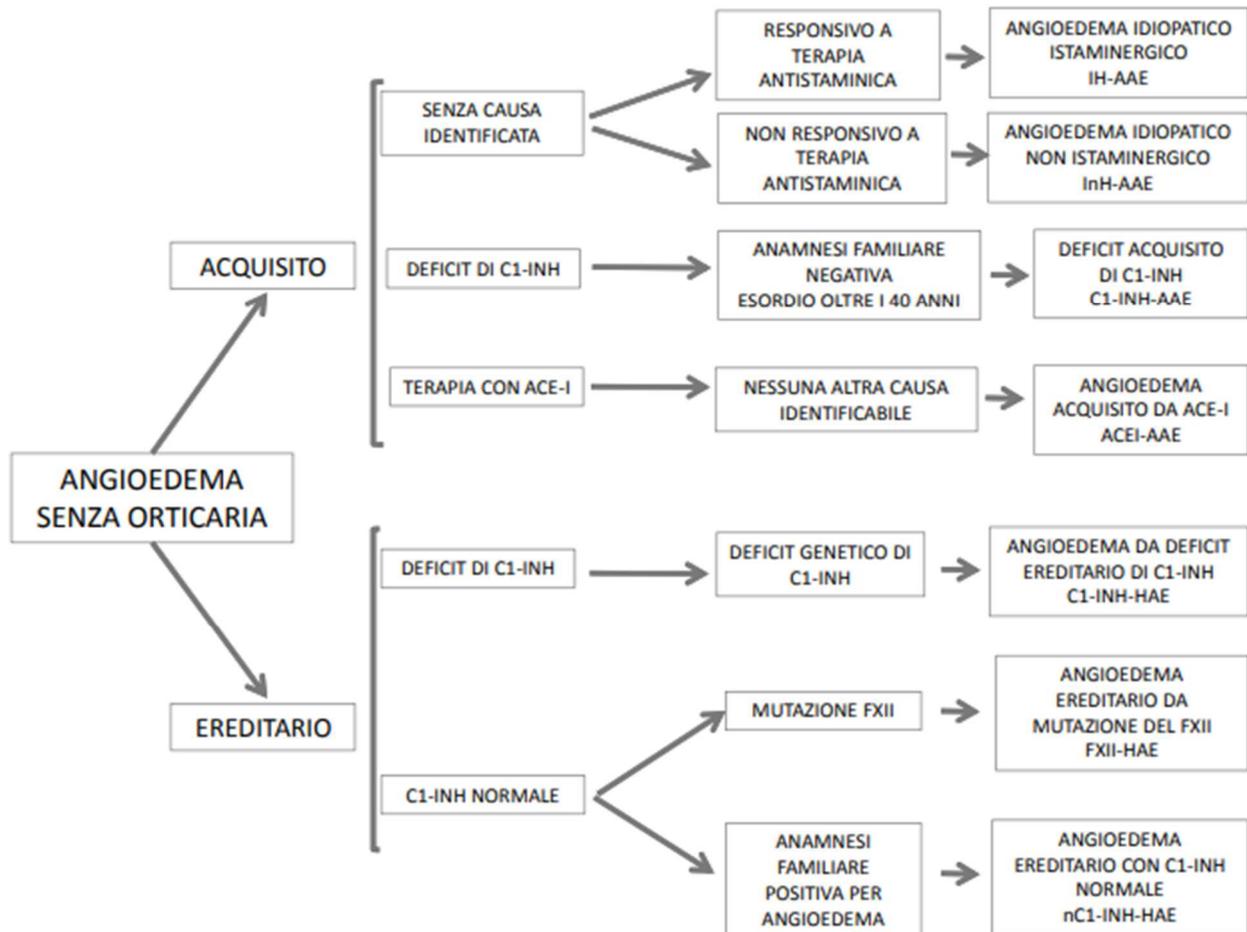


Attività	Riferimento Documento (Pag.)
A1	11;
A2	11
A3	12;24
A4	11; 12
A5	22;31
A6	23;29;30;31
A7	15;16;17;18;19;20;21;23;25;26;27;29
A8	20;30
A9	11;
A10	11;
A12	13;15;17
A14	13;14;15;17;22;24

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

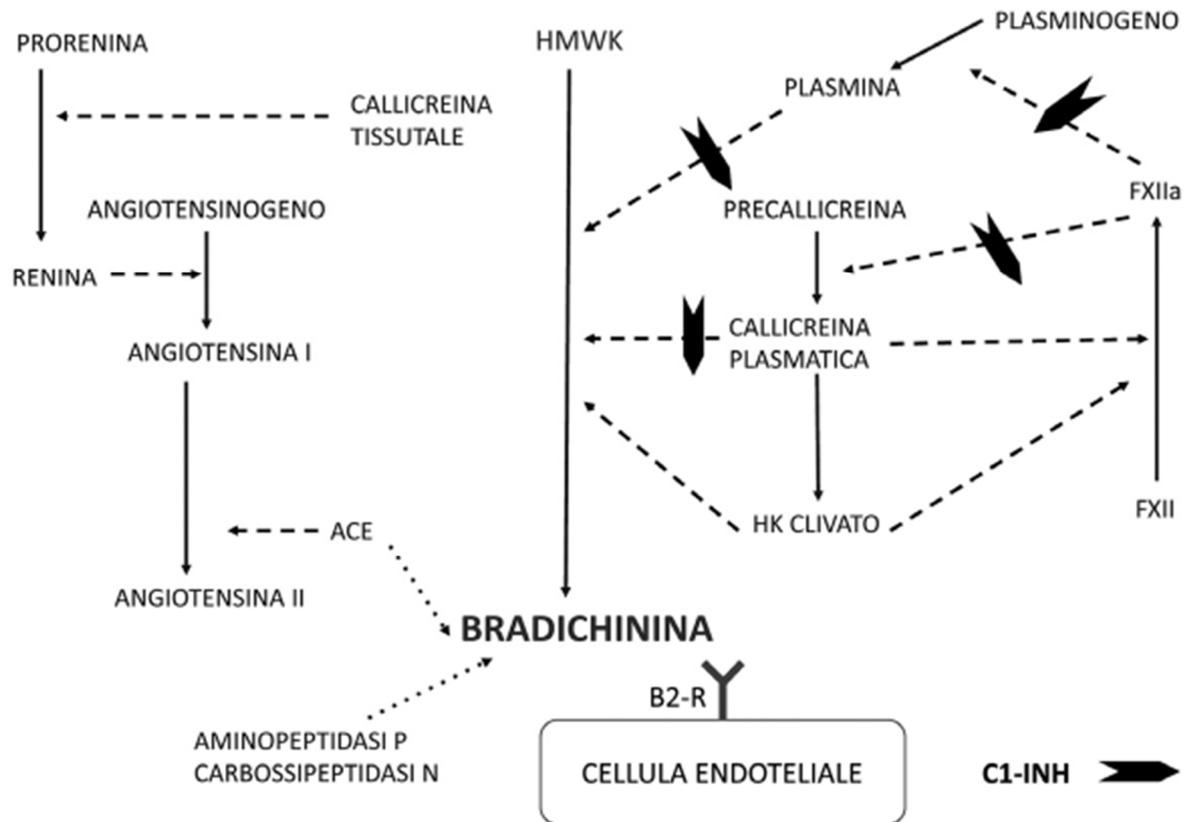
Allegati

Classificazione delle forme di angioedema senza orticaria



ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; C1-INH, C1-inibitore; FXII, fattore XII.
 Adattata da Cicardi et al. (*Allergy* 2014; 69, 602-616)

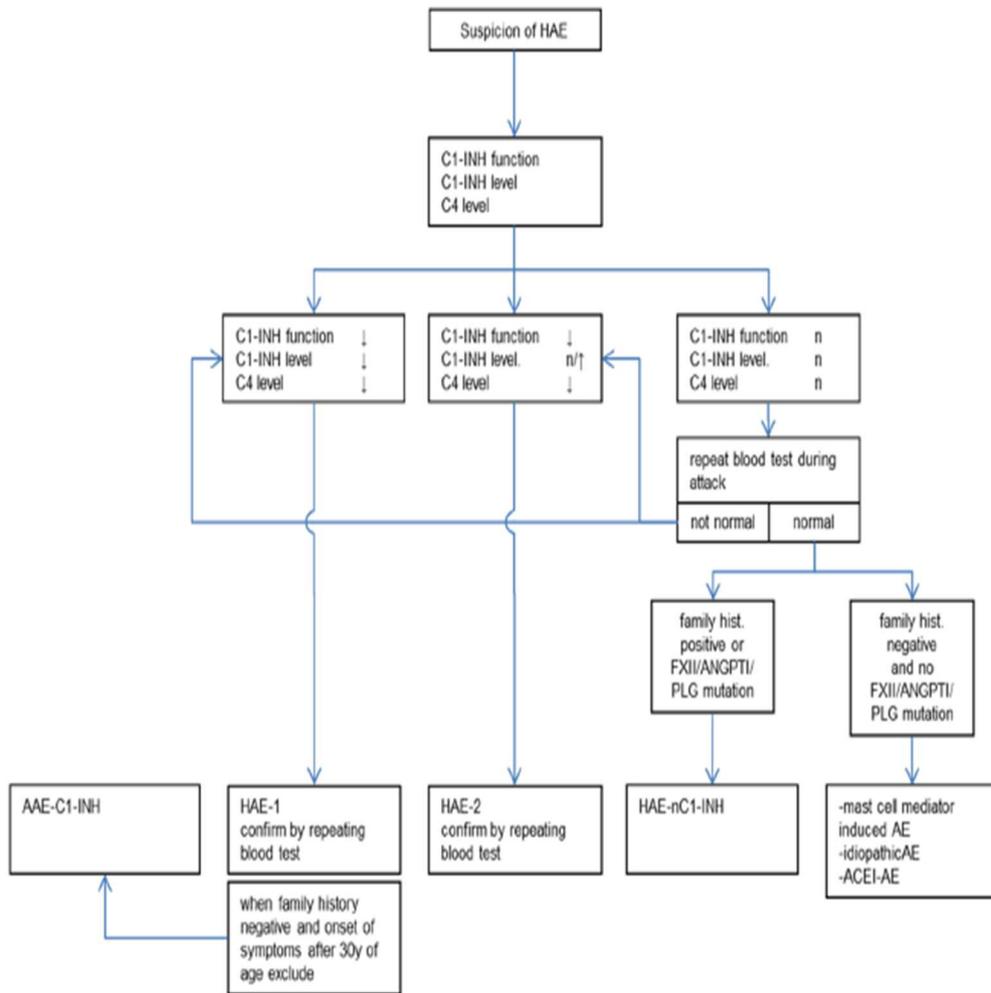
MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO



Rappresentazione schematica dei principali passaggi che portano alla formazione di bradichinina e delle correlazioni tra sistema di contatto, cascata della coagulazione-fibrinolisi e sistema renina-angiotensina. La bradichinina viene prodotta dal clivaggio del chinogeno ad alto peso molecolare per azione della callicreina in seguito ad attivazione del sistema di contatto (fattore XII, precallicreina, callicreina). Questo processo viene amplificato dalla plasmina. Il C1-inibitore è l'inibitore principale di questi sistemi.

C1-INH, C1-inibitore; FXII, fattore XII; FXIIa, fattore XII attivato; HK, HMWK, chinogeno ad alto peso molecolare. Freccia tratteggiata, attivatori; freccia punteggiata, inibitori.

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO
Algoritmo diagnostico in sospetto HAE



Angioedema Ereditario da carenza di C1-INH (tipo I); HAE-2: Angioedema Ereditario da disfunzione C1-INH (tipo II); AAE-C1-INH: Angioedema acquisito da carenza di C1-INH; HAE nC1-INH: Angioedema Ereditario con livelli di C1-INH normali, a causa della mutazione del fattore XII (FXII) o dell'angiopoietina (ANGPTI) o del plasminogeno (PLG); ACEI-AE: angioedema da ACE inibitori

Maurer et al. World Allergy Organization Journal (2018)

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

Ambulatori dedicati all'Angioedema Ereditario

Sono due gli **Ambulatori dedicati**, operanti nella Regione Marche, che seguono i pazienti con Angioedema Ereditario:

- Centro per Angioedema Ereditario presso la SOSD Immunologia Clinica degli Ospedali Riuniti di Ancona (attività ambulatoriale e di laboratorio del Centro certificata ISO 9001:2015);
- Centro per Angioedema Ereditario presso l'UOC di Allergologia dell'Ospedale di Civitanova Marche.

I pazienti marchigiani afferenti agli Ambulatori per la cura dell'Angioedema sono tutti regolarmente denunciati al Registro Regionale delle Malattie Rare e quindi provvisti del codice di esenzione RCO190 che identifica la suddetta malattia. I pazienti vengono sottoposti a regolari follow-up nei quali si effettuano esame clinico ed esami ematici (immunologici, biochimici e virologici) indispensabili per il monitoraggio della malattia e della sua terapia specifica.

Tra i compiti degli Ambulatori rientrano:

- definizione sulla base delle necessità del singolo paziente della scelta terapeutica dei farmaci da utilizzare in acuto, in short-term e long-term prophylaxis;
- prescrizione delle indagini mirate al controllo delle eventuali complicanze dei trattamenti;
- redazione dei piani terapeutici per i farmaci specifici per controllare l'angioedema;
- addestramento del paziente e di caregiver alla autosomministrazione della terapia specifica;
- contatto con le farmacie delle aree vaste da cui provengono i pazienti, affinché non vi siano problemi nella distribuzione dei farmaci;
- costruzione di una rete di collaborazione
 - con il reparto di Odontostomatologia e con Specialità Mediche e Chirurgiche della AOU Ospedali Riuniti di Ancona, per gestire al meglio eventuali procedure invasive rischiose per questo particolare tipo di malattia. Sono state sinora eseguite molte procedure chirurgiche invasive che, grazie alla reciproca collaborazione, sono andate a buon fine, con la totale tranquillità sia dei pazienti che dei medici coinvolti.
 - con Specialità Mediche e Chirurgiche (Gastroenterologia, Chirurgia, Ortopedia, ecc) dell'Ospedale di Civitanova, presso cui i pazienti affetti da HAE risultino in cura, definendo le procedure di trattamento essenziali per la prevenzione e/o il trattamento di attacchi acuti.

Oltre agli Ambulatori, sono operanti due **Laboratori** per gli esami utili alla diagnosi della malattia (dosaggio quantitativo del C1-Inibitore e valutazione della funzionalità del C1-Inibitore)

- Laboratorio per lo studio del Complemento della SOSD Immunologia Clinica;
- Laboratorio Analisi dell'Ospedale di Civitanova Marche.

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

Monitoraggio

Gli enti del SSR hanno il compito di garantire la realizzazione della presa in carico del paziente, in accordo con le indicazioni del PDTA, formalizzando un PDTA aziendale (Operational Pathway) che espliciti le modalità di presa in carico.

Dopo 12 mesi dalla definizione del PDTA si monitora l'applicabilità e si riesamina il percorso al fine dell'accertamento della sua solidità in ambito assistenziale ed organizzativo, identificando eventuali aree critiche che saranno oggetto di azioni correttive finalizzate al raggiungimento degli obiettivi prefissati.

Tra i compiti del PDTA vi è anche il coinvolgimento di chi è coinvolto a diverso titolo nel percorso assistenziale delle persone affette da Angioedema Ereditario. Sono previsti, quindi: promozione scientifica e culturale del PDTA, eventi formativi per medici, definizione di strumenti informativi per pazienti ed associazioni.

Indicatori e standard

Al fine di verificare l'applicazione del PDTA Regionale sono stati individuati i seguenti indicatori e standard

INDICATORE	COSTRUZIONE INDICATORE	STANDARD
Percentuale di pazienti con HAE residenti nella Regione Marche inviati almeno una volta al centro di riferimento	<p><u>Numeratore:</u> pazienti con diagnosi di HAE residenti nella Regione Marche che hanno effettuato almeno una visita nell'anno presso il centro di riferimento.</p> <p><u>Denominatore:</u> pazienti con diagnosi di HAE residenti nella Regione Marche.</p>	>60%
Eventi formativi per medici (specialisti, MMG, PLS)	Numero annuale di eventi formativi, riguardanti il percorso clinico-assistenziale dell'HAE, organizzati nella Regione Marche e rivolti agli operatori sanitari del SSR.	≥1
Incontri medici-pazienti	Numero annuale di incontri tra medici delle strutture di riferimento e associazioni dei pazienti.	≥1

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

Le associazioni dei malati

Gli ambulatori dedicati all'Angioedema della Regione Marche possiedono contatti e collaborazioni con l'associazione dei malati **A.A.E.E. APS-ETS** - Associazione volontaria per la lotta, lo studio e la terapia dell'angioedema ereditario e di altre forme rare di angioedema- Onlus.

“L'associazione ha lo scopo di: diffondere la conoscenza della malattia al fine di consentire una corretta diagnosi; agire perché in Italia si realizzi la piena disponibilità, ed ai più alti livelli qualitativi, dei farmaci e dei presidi terapeutici necessari alla prevenzione ed alla lotta contro la malattia; sostenere e favorire l'accesso di tutti i pazienti alle adeguate terapie; collaborare all'organizzazione dell'attività di assistenza ai pazienti affetti da angioedema ereditario; creare un documento sanitario di identificazione, ufficialmente riconosciuto con la descrizione della malattia, delle indicazioni terapeutiche d'urgenza e dell'indirizzo dei medici cui rivolgersi per ulteriori informazioni; promuovere incontri, convegni e congressi medico-sociali a livello nazionale ed internazionale. Promuovere incontri e scambi di informazioni tra pazienti, tra pazienti e medici, tra medici e medici.”.

L'indirizzo del sito web è www.angioedemaereditario.org

La rete ITACA

E' nata il 3 giugno 2020 la associazione scientifica apolitica, aconfessionale e senza fini di lucro denominata **ITACA APS-ETS** con sede legale a Milano, una società formata da una rete di specialisti che opera nel campo dell'angioedema ereditario con lo scopo di promuovere la ricerca medico scientifica e la progressione delle conoscenze nel campo dell'Angioedema Ereditario ed Acquisito con peculiare interesse nei confronti delle forme rare. L'idea e gli scopi di tale associazione nascono nel 2013 dalla brillante mente del Prof. Marco Cicardi prematuramente scomparso nel 2019.

ITACA riunisce i professionisti italiani che si occupano di Angioedema ed interagisce strettamente con l'associazione dei pazienti A.A.E.E. per contribuire al progresso della gestione e cura dei pazienti affetti da questa malattia rara, divulgando nell'ambiente scientifico le conoscenze in tale ambito onde offrire alle persone affette da angioedema, diagnosi, assistenza multidisciplinare e terapie adeguate, aggiornate ed uniformi per qualità e metodologia in tutto il territorio nazionale.

I Centri specializzati afferenti ad ITACA sono distribuiti su tutto il territorio italiano, ma non in tutte le regioni, ed entrambi i Centri marchigiani, Ancona e Civitanova Marche, ne fanno attivamente parte.

L'associazione possiede un proprio sito web: www.angioedemaitaca.org

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

Gruppo di lavoro

Al tavolo regionale del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione dei pazienti affetti da Angioedema Ereditario, oltre ai referenti dell’Agenzia Regionale Sanitaria, hanno partecipato:

- Alessandra Zoli (SOSD Immunologia Clinica - AOU Ospedali Riuniti di Ancona)
- Alice Corsi (specializzanda SOSD Immunologia Clinica - AOU Ospedali Riuniti di Ancona)
- Tiziana De Pasquale (UOC Allergologia AV3 - Civitanova Marche)
- Domenico Sicolo (UOC Pronto Soccorso AV3 - Civitanova Marche)
- Giammarco Fava (SOD Malattie dell’Apparato Digerente, Endoscopia Digestiva e Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali - AOU Ospedali Riuniti di Ancona)
- Giuliana Cerasoli (MMG)
- Roberto Di Bari (SOSD Odontostomatologia Chirurgica e Speciale - AOU Ospedali Riuniti Ancona)
- Alessandra Nori (SOSD Odontostomatologia Chirurgica e Speciale - AOU Ospedali Riuniti Ancona)
- Andrea Marinozzi (SOD Farmacia - AOU Ospedali Riuniti di Ancona)

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ANGIOEDEMA EREDITARIO SUL TERRITORIO MARCHIGIANO

Bibliografia essenziale

Banerji A et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med* 2017; 376:717-728.

Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6(1):24.

Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T et al. C-1-INH Deficiency Working Group International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency *J Allergy Clin Immunol* 2012; 9 :308-20.

Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996; 334:1666-7.

Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I, Hébert J, Longhurst HJ. Review of Recent Guidelines and Consensus Statements on Hereditary Angioedema Therapy with Focus on Self-Administration *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161(suppl 1): 3–9.

Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M et al M. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602-616.

Craig T, Pürsün EA, Bork K, Bowen T et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema *WAO Journal* 2012; 5: 182–99.

Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, Nordmann-Kleiner M et al. Angioedema An Interdisciplinary Emergency *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 489–96.

Mansi M, Wu MA, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema e ruolo delle bradichinine: nuovi trattamenti e coinvolgimento nei pazienti con scompenso cardiaco *G Ital cardiolo* 2016; 17.

Maurer M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal* 2018; 11:5.