



PSDTA

ANGIOEDEMA EREDITARIO

Maggio 2026

PREMESSA

L'articolo 1 della legge regionale (LR) 26 ottobre 2021, n. 26 (in seguito parzialmente modificata dall'art. 1 della L.R. n. 2 del 25 marzo 2022) ha previsto l'istituzione dell'Azienda Sanitaria Zero, quale Ente del Servizio Sanitario Regionale dotato di personalità giuridica pubblica e di autonomia amministrativa, patrimoniale, organizzativa, contabile, gestionale e tecnica.

Con Decreto del Presidente della Giunta Regionale (DPGR) n. 9 del 18/2/2022 è stata costituita, ai sensi e per gli effetti della citata legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26, l'Azienda Zero.

Con Deliberazione della Giunta Regionale (DGR) 28 giugno 2022, n. 4-5268 sono state attribuite ad Azienda Zero le prime funzioni, tra cui "coordinamento in materia di medicina territoriale, con particolare riferimento ai percorsi di presa in carico e gestione dei pazienti fragili-cronici e di continuità ospedale-territorio, nonché delle attività relative all'assistenza primaria".

La DGR n. 6-5905 del 04.11.2022 avente ad oggetto: "L.R. n. 26 del 26/10/2021 – Azienda Sanitaria Zero - Approvazione del Piano di Attività annuale 2022", ha disposto testualmente che: "L'Azienda Zero attiva e coordina, di concerto con il Settore Programmazione dei servizi sanitari e sociosanitari dell'Assessorato alla Sanità, i tavoli aventi per tematica lo sviluppo e il monitoraggio delle Reti di Patologia".

La Deliberazione del Consiglio Regionale (DCR) n. 272-9734 del 12 aprile 2023, recante "Individuazione, ai sensi dell'articolo 23, comma 3, della legge regionale 6 agosto 2007, n. 18, di ulteriori servizi amministrativi e di supporto da attribuire all'Azienda Sanitaria Zero istituita dalla legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26", fra gli ulteriori servizi amministrativi e di supporto da attribuire all'Azienda Sanitaria Zero ha previsto il coordinamento reti di patologia.

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO	3
2. REDAZIONE	3
3. DESTINATARI E LISTA DISTRIBUZIONE	4
4. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO	5
5. GLOSSARIO, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI	8
6. FINALITÀ	10
7. ANALISI DEL PROBLEMA DI SALUTE/PATOLOGIA OGGETTO DEL PSDTA	11
8. LETTERATURA SCIENTIFICA E NORMATIVA	12
9. CONTESTO ORGANIZZATIVO IN CUI SI SVILUPPA IL PSDTA	13
10. CRITERI DI INGRESSO/ELEGGIBILITÀ	16
11. DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO COMPLESSIVO DEL PSDTA	17
12. RAPPRESENTAZIONE IN FORMA SINTETICA DEL PSDTA	26
13. DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA	29
14. MONITORAGGIO, VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI	30
15. PIANO DI MIGLIORAMENTO	32
16. AGGIORNAMENTO	32
17. ARCHIVIAZIONE	32
18. VALUTAZIONE DI QUALITÀ PSDTA	33
19. RIFERIMENTI	33
20. ALLEGATI	34
ALLEGATO 1	34
ALLEGATO 2	35
ALLEGATO 3	36

1. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

Il documento è stato elaborato per fornire al personale sanitario, amministrativo e di direzione un’accurata analisi dell’angioedema ereditario e dei procedimenti diagnostico terapeutici ad esso correlati. A tal fine è stato elaborato un Percorso di Salute e Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PSDTA), finalizzato a razionalizzare e standardizzare le procedure cliniche, con l’obiettivo di ridurre la latenza tra l’esordio dei sintomi e la presa in carico del paziente.

Tale visione rientra negli obiettivi definiti dall’Health Technology Assessment (HTA) e consente di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili. L’adozione del PSDTA permette il confronto e la misurazione delle attività e degli outcomes, mediante indicatori specifici, favorendo il miglioramento della qualità.

Il PSDTA per l’angioedema ereditario può essere altresì inteso come strumento di governance, in quanto ideato e progettato attraverso l’individuazione e la valorizzazione di tutte le componenti della filiera clinico-assistenziale.

La redazione di un Percorso di Salute e Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PSDTA) favorisce il perseguimento della migliore Quality of Care (QoC) da parte dei clinici prescrittori, di tutto il network dell’assistenza sanitaria e della Quality of Life (QoL) per il paziente. Nelle sezioni seguenti vengono riportati i principali interventi di diagnosi, cura e gestione del paziente affetto da angioedema ereditario, così come suggerito dalle più aggiornate indicazioni presenti in letteratura e dalle buone pratiche cliniche.

2. REDAZIONE

Il committente del PSDTA è rappresentato dalla Rete Regionale delle Malattie Rare istituita in Azienda Sanitaria Zero.

Le Aziende Sanitarie contestualizzano i contenuti del presente documento e delle linee guida di riferimento a livello locale.

I riferimenti per la redazione sono definiti secondo i punti di seguito elencati, ai fini di una corretta identificazione dei documenti e della formulazione dei necessari aggiornamenti.

Data di stesura del primo documento	Maggio 2026
Numero della revisione	0
Data di revisione	
Numero della revisione	

3. DESTINATARI E LISTA DISTRIBUZIONE

Il PSDTA deve prevedere una modalità di diffusione interna ed esterna (intese rispettivamente come Azienda/Regione e popolazione generale).

Per la diffusione a livello di popolazione, i documenti andranno veicolati (prevalentemente attraverso le forme digitali) attraverso le associazioni dei pazienti e la promozione di campagne di comunicazione alla popolazione.

Affinché un PSDTA possa entrare pienamente nella pratica clinica quotidiana di tutti i soggetti coinvolti viene predisposta la seguente lista di distribuzione.

Direzioni strategiche delle Aziende Sanitarie Regionali (ASR)
Direzioni mediche di Presidio Ospedaliero
Direzioni di Distretto delle ASL
Direttori e responsabili dei Dipartimenti
Responsabili Strutture territoriali
Medici di Medicina Generale (MMG)
Direttori sanitari di strutture cliniche accreditate delle Regione Piemonte
Associazioni di pazienti e/o famigliari

4. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO

Il presente PSDTA è stato elaborato su mandato del Gruppo Tecnico Regionale (GTR) Malattie Rare istituito in Azienda Sanitaria Zero.

Il documento è approvato dal coordinatore del GTR di seguito indicato.

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Azienda	Approvazione
ROCCATELLO Dario	Coordinatore	CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino	Agli atti

Nello specifico, il GTR si è avvalso per la realizzazione del PSDTA in oggetto del seguente Gruppo di Lavoro (GdL), con il coordinamento e supporto di Azienda Sanitaria Zero.

GRUPPO DI LAVORO

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Azienda
BRUSSINO Luisa	Referente	Direttrice SCDU Immunologia e Allergologia	AO Ordine Mauriziano di Torino
ALPA Mirella	Componenti	CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare – ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino
BADIU Iuliana		SCDU Immunologia e Allergologia	AO Ordine Mauriziano di Torino
BORRELLI Paolo		SSD Dermatologia e Allergologia- P.O. Parini di Aosta	Azienda USL della Valle d'Aosta
CONTI Alessio		SCDU Nefrologia e Dialisi 2 - P.O. San Giovanni Bosco di Torino	ASL Città di Torino

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Azienda
CORRADI Federica	Componenti	SCDU Immunologia e Allergologia	AO Ordine Mauriziano di Torino
DE SANCTIS Luisa		SC Pediatria specialistica U P.O. Regina Margherita	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.
FENOGLIO Roberta		SCDU Nefrologia e Dialisi 2 - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco di Torino	ASL Città di Torino
LA ROSA Luigi Giovanni Vittorio		SSD Allergologia - P.O. SS Trinità Borgomanero	ASL Novara
LO SARDO Luca		SCDU Immunologia e Allergologia	AO Ordine Mauriziano di Torino
NEGRINI Simone		SCDU Immunologia e Allergologia	AO Ordine Mauriziano di Torino
NICOLA Stefania		SCDU Immunologia e Allergologia	AO Ordine Mauriziano di Torino
QUAGLINO Pietro		SC Dermatologia U	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
RIVA Piero		SC Medicina Generale	ASL AT
ROCCATELLO Dario		CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - ERK-net, ERN- Reconnet, RITA- ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino
SCIASCIA Savino		SCDU Nefrologia e Dialisi 2 - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco di Torino	ASL Città di Torino
ZISA Giuliana		SS Allergologia e Immunologia Clinica	AOU Maggiore della Carità di Novara

COORDINAMENTO E SUPPORTO AZIENDA SANITARIA ZERO

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa
RICCIO Federica	Componenti	SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia
PICCIONI Daniela		SC Farmaceutica
CIOFFI Michele		SC. Epidemiologia
MUSCIO Elisa		SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia
SARACINO Marlene		SC Farmaceutica
UGONIA Andrea Piercarlo		SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia

Nel PSDTA il coinvolgimento dei rappresentanti dei pazienti e del volontariato garantiscono:

- il supporto alle attività di costruzione e di sviluppo del PSDTA
- l'attività di informazione e affiancamento di pazienti e delle loro famiglie attraverso l'organizzazione di contatti e auto-aiuto
- l'informazione, educazione del paziente affinché possa individuare i Percorsi e gli interlocutori e accedere ai servizi sociosanitari, mantenendo uno stretto rapporto con i singoli componenti dell'equipe interdisciplinare sanitaria
- la formazione teorico pratica dei volontari impegnati, seminari su problematiche specifiche della malattia

5. GLOSSARIO, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

ACRONIMO	DESCRIZIONE
AAE	Angioedema Acquisito
ADI	Assistenza Domiciliare Integrata
ANGPT1-HAE	Forma di HAE da mutazione di Angiopietina-1
AO	Azienda Ospedaliera
AOU	Azienda Ospedaliero-Universitaria
ASL	Azienda Sanitaria Locale
C1-INH	C1 inibitore
C1q	Frazione C1q del complemento
CH50	Attività totale del complemento
FXII-HAE	Forma di HAE da mutazione del Fattore XII
HAE	Angioedema ereditario
KNG1-HAE	Forma di HAE da mutazione del Chininogeno
MMG	Medico di Medicina Generale
ORL	Otorinolaringoiatra
PAI	Piano Assistenziale Individualizzato
PDTA/PSDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale / Percorso di Salute Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PLS	Pediatra di Libera Scelta
QoC	Quality of Care
QoL	Quality of Life

LINEE GUIDA

Le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche (Institute of Medicine, 1990).

PDTA/PSDTA

Il Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (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 o anche l'assistenza sanitaria necessaria in particolari condizioni della vita, come ad esempio la gravidanza e il parto (PNGLA 2025-2027). Il Percorso di salute e diagnostico terapeutico assistenziale (PSDTA) rafforza il concetto sull'attenzione agli aspetti della prevenzione e della presa in carico proattiva della persona assistita, di seguito le tipologie esistenti.

- PSDTA ideale: il "Percorso ideale" è relativo alle migliori pratiche professionali e gestionali sulla base di EBM/EBN e delle linee guida a supporto, per disegnare un modello che serva da indirizzo a cui tendere progressivamente
- PSDTA effettivo: il "Percorso effettivo" rappresenta che cosa effettivamente accade ad un paziente tipo nel suo Percorso di prevenzione, diagnosi, terapia, assistenza nello specifico contesto organizzativo in analisi
- PSDTA di riferimento: il "Percorso di riferimento" rappresenta, in relazione al Percorso ideale, la migliore sequenza temporale e spaziale possibile delle attività da svolgere nel contesto di quella determinata situazione organizzativa e di risorse

PIANO ASSISTENZIALE INDIVIDUALIZZATO

Il Piano Assistenziale Individualizzato (PAI) è il documento di sintesi che raccoglie e descrive in ottica multidisciplinare le informazioni relative ai soggetti in condizioni di bisogno con l'intento di formulare ed attuare un progetto di cura e assistenza che possa favorire la migliore condizione di salute e benessere raggiungibile per il paziente; all'interno del PAI trovano spazio elementi di valutazione clinica, assistenziale, sociale, psicologica e linguistico-comunicativa, tutti integrati e condivisi con il nucleo familiare e/o con i caregivers del paziente, in modo da garantirne quanto più possibile l'empowerment.

APPROPRIATEZZA

L'appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi ("Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriatezza" Ministero della Salute, luglio 2012).

6. FINALITÀ

Il seguente PSDTA è finalizzato a rispondere a bisogni complessi di salute, promuovendo continuità assistenziale, integrazione tra operatori, riduzione della variabilità clinica, uso appropriato delle risorse e applicazione della medicina basata sulle evidenze.

Rappresenta uno strumento di Clinical Governance che:

- definisce obiettivi, ruoli e ambiti di intervento
- chiarisce compiti agli operatori e informazioni al paziente
- migliora qualità, uniformità e riproducibilità delle prestazioni
- riduce rischi e complicanze
- favorisce flessibilità e adattamento ai cambiamenti in contesti multiprofessionali

Attraverso indicatori di attività e risultato, il PSDTA può essere valutato, aggiornato e validato, fornendo indicazioni di comportamento affidabili per la gestione del paziente in base alla gravità della malattia.

Nel caso dell'angioedema ereditario, il PSDTA permette di:

- uniformare il Percorso diagnostico (indicazioni per l'invio in consulenza specialistica da parte del Medico di Medicina Generale/Pediatra di Libera Scelta, esami clinici e strumentali iniziali e di controllo, identificazione di eventuali comorbidità)
- ottimizzare la gestione terapeutica-assistenziale (indicazioni per profilassi pre-procedurale e a lungo termine, standardizzazione delle terapie e del follow-up)

7. ANALISI DEL PROBLEMA DI SALUTE/PATOLOGIA OGGETTO DEL PSDTA

7.1 DEFINIZIONE

L'angioedema ereditario (HAE) è una malattia genetica rara, caratterizzata dalla repentina e transitoria insorgenza di edema della cute e delle mucose potenzialmente fatale, causata da mutazioni geniche che determinano una ridotta o alterata sintesi di C1-inibitore (C1-INH), proteina coinvolta nella cascata della coagulazione e nel sistema del complemento. Ad oggi sono state descritte solamente alcune mutazioni responsabili della patologia, coinvolgenti il gene SERPING1, il Fattore XII della coagulazione, l'angiopoietina 1, il chininogeno, la mioferlina e l'eparan solfato-3-O-sulfotranferasi 6, ma numerosi sono ancora i pazienti affetti da angioedema ereditario senza una diagnosi genetica.

La carenza di C1-INH comporta un'aumentata sintesi o un alterato catabolismo della bradichinina, molecola con potente azione vasodilatatrice, responsabile dei segni clinici dell'angioedema ereditario.

Sono ad oggi descritti due tipi di angioedema ereditario, classificati sulla base delle mutazioni geniche e dell'attività funzionale del C1-INH:

- HAE di tipo I, caratterizzato da bassi livelli di C4 e C1-INH
- HAE di tipo II, nel quale i livelli di C4 sono ridotti, mentre la produzione di C1-INH è quantitativamente normale ma funzionalmente inattiva

Sulla base della letteratura analizzata, risulta che circa l'85% dei pazienti che soffrono di HAE è affetto da HAE di tipo I, mentre il restante 15% presenta l'HAE di tipo II.

7.2 PRESENTAZIONE CLINICA

La sintomatologia tipicamente comprende attacchi di edema al volto, alle estremità, al tronco, alle alte vie aeree e ai visceri addominali che possono insorgere spontaneamente o in seguito ad un trauma. I sintomi hanno inizio solitamente nell'infanzia o nell'adolescenza, l'età di esordio delle crisi può verificarsi prima dei 15 anni o anche nei primi anni di vita. Le manifestazioni cliniche di questa patologia possono presentarsi con una frequenza variabile, da pochi episodi l'anno fino ad attacchi pressoché quotidiani, scatenati da manovre invasive, traumi, infezioni oppure semplici squilibri ormonali.

Le sedi più frequentemente coinvolte sono le estremità, mentre le alte vie aeree e il tratto gastrointestinale rappresentano spesso la presentazione di esordio della patologia, con un aumentato rischio di mortalità se non diagnosticate e adeguatamente trattate. Sulla base dell'esperienza sviluppata dal Gruppo di Lavoro confrontata con le linee guida e la letteratura corrente, risulta che l'edema del tessuto sottocutaneo è il sintomo più frequente (circa 97%) e riguarda soprattutto gli arti superiori e inferiori. Altre possibili localizzazioni sono: il palato molle, l'ugola e la lingua, in quest'ultimo caso è frequente l'ostruzione delle vie aeree superiori,

manifestazione potenzialmente fatale. Anche gli episodi di dolore addominale si presentano con frequenza piuttosto elevata (circa 70%). Possono inoltre verificarsi: episodi di cefalea piuttosto importanti con sensazione di pressione in sede cefalica o oculare, senza manifestazioni di edema. Altri sintomi descritti sono: disturbi della vista (visione offuscata, diplopia, ristrettezza del campo visivo), vertigini, atassia, vomito e riduzione delle capacità mentali e fisiche.

7.3 EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza stimata in Regione Piemonte, considerando la letteratura analizzata, al 1° gennaio 2024 è di 2,4 casi ogni 100000 abitanti, con un'incidenza media di 1/1.000.000. Sulla base della prevalenza di patologia, si stima che in Piemonte vi siano circa 170 pazienti affetti da angioedema ereditario, includendo il bacino di utenza di Valle d'Aosta e Liguria, i pazienti affetti sarebbero complessivamente oltre 300.

Patologia ancora più rara dell'angioedema ereditario da deficit di C1-INH è la sua forma acquisita che ha una prevalenza stimata in letteratura di circa 1 caso di angioedema acquisito ogni 8 casi di angioedema ereditario. Dal punto di vista clinico è sovrapponibile alla forma ereditaria, dalla quale si differenzia solamente per l'eziologia. Si manifesta infatti in caso di carenza di C1-INH, dovuta a neoplasie linfoproliferative o malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico o la dermatomiosite. I sintomi compaiono generalmente dopo l'insorgenza della patologia che determina tale deficit.

8. LETTERATURA SCIENTIFICA E NORMATIVA

La ricerca delle fonti di letteratura EBM/EBN, relative al problema individuato oggetto del PSDTA, ha lo scopo di definire le migliori pratiche professionali e gestionali e disegnare un Percorso "ideale" che serva da riferimento e confronto per valutare incongruenze e punti critici del Percorso "effettivo" oggetto di modifica e monitoraggio.

Il PSDTA corrente è stato redatto dopo valutazione delle principali e più recenti linee guida nazionali ed internazionali.

Di seguito è riportata la letteratura scientifica più rilevante e recente.

- Betschel S, Binkley K, Borici-Mazi R, Chapdelaine H, Hébert J, Kanani A et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. Allergy Asthma Clin Immunol. 2026 Jan 28. doi: 10.1186/s13223-025-00999-8. Epub ahead of print. PMID: 41606636
- Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jul;77(7):1961-1990. doi: 10.1111/all.15214. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35006617

9. CONTESTO ORGANIZZATIVO IN CUI SI SVILUPPA IL PSDTA

Nella figura seguente [Figura 1] viene presentata la piramide di età della popolazione della Regione, con riferimento 2022.

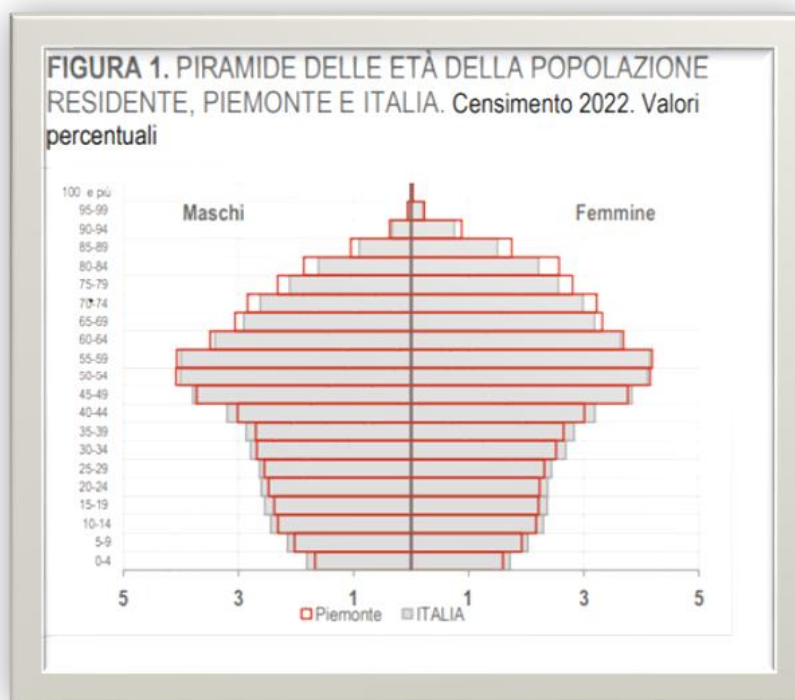


Figura 1. Piramide di età della popolazione della Regione Piemonte 2022

La risultante dell'aumento della speranza di vita, della riduzione della mortalità e della costante riduzione dei tassi di natalità, è rappresentata dall'aumento dell'indice di vecchiaia, ovvero dal rapporto percentuale tra gli over 65 e gli under 14. Pertanto, il Piemonte, al pari del resto di Italia, sta gradualmente cambiando il proprio profilo sociodemografico verso un futuro caratterizzato da una maggior prevalenza di popolazione anziana rispetto alla popolazione attiva, un cambiamento epidemiologico che risulta impattante nei diversi scenari di cura.

Il modello della rete sanitaria e sociosanitaria prevede l'organizzazione in aree funzionali omogenee, come di seguito illustrato:

- area omogenea Torino: ASL Città di Torino, ASL TO4, ASL TO5, AOU Città della Salute di Torino
- area omogenea Torino Ovest: ASL TO3, AOU S. Luigi di Orbassano, AO Ordine Mauriziano di Torino
- area omogenea Piemonte Sud Ovest: ASL CN 1, ASL CN 2, AO S.Croce e Carle di Cuneo

- area omogenea Piemonte Nord Est: ASL NO, ASL VCO, ASL VC, ASL BI, AOU Maggiore della Carità di Novara
- area omogenea Piemonte Sud Est: ASL AL, ASL AT, IRCCS - AOU SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria

Nello specifico l'attuale rete sanitaria di erogazione è così configurata:

- 12 Aziende Sanitarie Locali (ASL)
- Azienda Zero, costituita con D.P.G.R. n. 9 del 18.02.2022, ai sensi e per gli effetti della citata legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26
- 2 Aziende Ospedaliere e 4 Aziende Ospedaliere Universitarie (di cui 1 IRCCS)
- Distretti
- Dipartimenti di Prevenzione e Servizi di Igiene e Sanità Pubblica
- Ospedali a gestione diretta ed ex Sperimentazioni Gestionali
- IRCCS pubblici e non pubblici
- Case di Cura private

Fondamentale è quindi la descrizione del contesto di riferimento locale in cui il PSDTA si sviluppa, in modo particolare il sistema di offerta sanitario e sociosanitario.

A partire dall'analisi dei bisogni e dei flussi informativi regionali e con metodologia standardizzata sono riportate le principali informazioni relative:

- agli aspetti di natura epidemiologica, con i dati epidemiologici più rilevanti (incidenza, prevalenza, ecc.)
- al sistema di offerta a livello regionale/aziendale, con le Unità Operative sanitarie e sociosanitarie coinvolte nella gestione dei pazienti, le modalità delle loro interconnessioni e i principali dati di attività

Affinché PSDTA si concretizzi è opportuno configurare una rete strutturata che preveda, all'interno dei due poli, territoriale e ospedaliero, l'intero ventaglio dei servizi destinati ai pazienti cronici:

- **Dipartimenti di Prevenzione:** sviluppano, in modo proattivo, le attività di Promozione della Salute e di Prevenzione, integrandosi con gli altri Servizi dei Distretti
- **Distretti:** attivano, governano e valutano i PSDTA nel territorio di propria competenza, garantendo l'opportuna integrazione tra i professionisti
- **Medici di Medicina Generale (MMG) e/o Pediatri di libera Scelta (PLS):** primo contatto dei cittadini con il Servizio Sanitario Nazionale, collaborano alla fase diagnostica e alla presa in carico, partecipano al follow up garantendo la continuità clinico assistenziale. In particolare, svolgono le seguenti funzioni: identificazione del sospetto diagnostico HAE, impostazione della terapia sintomatica nell'attesa della valutazione specialistica, follow-up dei pazienti con HAE in buon controllo
- **Cure domiciliari:** prendono in carico, assistono e curano le persone al proprio

domicilio

- **Centri specialistici competenti per patologia:** prendono in carico i pazienti e programmano il follow up in collaborazione con le cure primarie
- **Strutture semiresidenziali territoriali:** accolgono i pazienti nelle ore diurne e permettono la loro permanenza al domicilio
- **Strutture residenziali territoriali:** forniscono interventi integrati sanitari e sociosanitari a soggetti non autosufficienti, non assistibili al domicilio
- **Strutture/Attività riabilitative:** forniscono interventi riabilitativi con finalità di recupero e/o mantenimento
- **Rete Ospedaliera (Strutture ospedaliere Hub, Spoke, Base e Area disagiata):** gestiscono l'acuzie (cronici acutizzati con polimorbilità), in collegamento con l'assistenza territoriale. Occorre modulare la rete assistenziale per ciascun paziente sulla base del grado di complessità della patologia e dei relativi bisogni. L'integrazione tra cure primarie e specialistiche, tra ospedale e territorio e tra attività sanitarie e sociali rappresenta il presupposto per il buon funzionamento della rete
- **Servizi sociali delle Aziende Sanitarie e Enti Gestori dei Servizi socioassistenziali:** valutano e soddisfano i bisogni sociali e assistenziali dei pazienti e dei loro familiari
- **Rete Informali:** si attivano per collaborare con i servizi sanitari, sociosanitari e sociali per ottimizzare le risposte ai pazienti e alle loro famiglie

La Rete delle malattie rare in Piemonte si organizza, secondo quanto disposto dalla normativa regionale DGR n. 21-380 del 18 novembre 2024 (aggiornamento della DGR n. 22-11870 del 2 marzo 2004).

CENTRI DI PRIMO LIVELLO

Prendono in carico il paziente e programmano il follow-up in collaborazione con MMG, PLS e i servizi delle cure primarie.

Svolgono le seguenti attività:

- diagnosi
- follow-up dei pazienti con HAE in buon controllo
- prescrizione di farmaci per la profilassi a lungo termine, previa discussione con centri di II livello e di riferimento

CENTRI DI SECONDO LIVELLO E DI RIFERIMENTO

Gestiscono le fasi di acuzie (pazienti cronici riacutizzati con poli-morbilità), in collegamento con l'assistenza territoriale, al fine di modulare la rete assistenziale sulla base del grado di complessità della patologia e dei relativi bisogni. In questo contesto è importante l'integrazione tra cure primarie e specialistiche, tra ospedale e territorio.

Svolgono le seguenti attività:

- diagnosi o conferma diagnostica nei casi dubbi
- follow-up dei pazienti con HAE non controllato
- presa in carico del paziente con HAE per percorsi multidisciplinari (ad esempio in caso di procedure invasive, interventi chirurgici o odontoiatrici)
- prescrizione di farmaci per la profilassi pre-procedurale, per il trattamento acuto e per la profilassi a lungo termine dell'HAE

10. CRITERI DI INGRESSO/ELEGGIBILITÀ

CRITERI DI INGRESSO

Il presente PSDTA si rivolge a tutti i pazienti con segni e sintomi sospetti di angioedema ereditario (si veda anche la sezione relativa alla diagnosi differenziale, capitolo 11.3) o con familiarità per la patologia.

L'accesso dei pazienti al PSDTA avviene su segnalazione dei professionisti sanitari oppure per le seguenti tipologie di pazienti:

- con sospetto o diagnosi di angioedema ereditario
- con HAE che necessitano di percorsi multidisciplinari (ad esempio in caso di procedure invasive, interventi chirurgici o odontoiatrici) e che richiedono una specifica presa in carico

I criteri diagnostici sono trattati nel capitolo 11.2.

SETTING DI PROVENIENZA DEI PAZIENTI

- Pronto Soccorso
- Medico di Medicina Generale - Pediatra di Libera Scelta
- Reparto per acuti
- Consulenza richiesta da altri specialisti

CODICI ICD9-CM PATOLOGIE PDSTA

- 277.6 Angioedema ereditario

11. DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO COMPLESSIVO DEL PSDTA

11.1 CASE FINDING (FASE DEL SOSPETTO DIAGNOSTICO)

Ruolo del Medico di Medicina Generale e del Pediatra di Libera Scelta

Il Medico di Medicina Generale (MMG) e il Pediatra di Libera Scelta (PLS) rappresentano il primo punto di riferimento per il paziente e la sua famiglia, instaurando un rapporto continuativo e fiduciario che consente un monitoraggio costante nel tempo. Spetta al MMG/PLS sospettare l'angioedema ereditario (HAE) in presenza di episodi ricorrenti di edema non pruriginoso e non rispondente agli antistaminici o ai corticosteroidi, localizzato a livello cutaneo, delle vie aeree o del tratto gastrointestinale, spesso associato a familiarità positiva per la malattia.

Il MMG/PLS deve raccogliere i dati anamnestici (età d'esordio, frequenza e durata degli episodi, eventuali fattori scatenanti come traumi, stress, infezioni o interventi odontoiatrici), i segni e sintomi clinici e valutare la gravità degli episodi.

In caso di sospetto HAE, il MMG/PLS richiede una valutazione allergologica e/o immunologica specialistica, con priorità appropriata.

Il MMG/PLS, in collaborazione con lo specialista, fornisce informazioni al paziente e ai familiari sulla natura genetica della malattia, sui rischi associati (esempio attacco laringeo) e sulle possibilità terapeutiche, promuovendo l'educazione alla gestione delle crisi e il counselling familiare. Inoltre, il MMG/PLS pianifica, quando necessario, l'attivazione dell'assistenza domiciliare integrata (ADI) in collaborazione con l'immunologo-allergologo e altre figure professionali (infermiere, psicologo, assistente sociale, ecc.), garantendo un approccio multidisciplinare e coordinato.

Ruolo degli altri Specialisti

Oltre al MMG e al PLS, altri specialisti possono identificare il sospetto di HAE. In particolare, il paziente può essere indirizzato alla valutazione immuno-allergologica:

- da medici del Pronto Soccorso, in caso di episodi acuti di angioedema senza orticaria e non rispondenti al trattamento standard
- da medici internisti, otorinolaringoiatri (ORL), gastroenterologi o chirurghi, in presenza di sintomi suggestivi (es. dolori addominali ricorrenti, edema laringeo, edema post-procedurale)
- da odontoiatri o ginecologi, in caso di manifestazioni correlate a procedure invasive o a variazioni ormonali

Ruolo dello Specialista immunologo/allergologo

Lo specialista immunologo/allergologo, una volta ricevuta la segnalazione, esegue una valutazione anamnestica dettagliata e richiede i test di laboratorio specifici e l'analisi genetica ove appropriato. Lo specialista definisce la diagnosi differenziale con altre forme di angioedema (istaminergico, iatrogeno, idiopatico, acquisito) e stabilisce la presa in carico del paziente presso un Centro di riferimento.

In caso di diagnosi confermata, lo specialista:

- redige il Piano Terapeutico Individuale
- identifica la terapia per il trattamento on-demand e profilattico (a breve o lungo termine)
- educa il paziente e/o i caregiver all'autosomministrazione dei farmaci
- programma il follow-up periodico clinico e laboratoristico

Professionalità coinvolte nella presa in carico

- Immunologo/allergologo per diagnosi e trattamento specifico
- Medico di Medicina Generale e il Pediatra di Libera Scelta per il monitoraggio e la gestione quotidiana
- ORL o l'Anestesista per le complicanze respiratorie acute
- Gastroenterologo nei casi con sintomi addominali predominanti
- Psicologo per il supporto emotivo e la gestione dell'impatto sulla qualità di vita
- Genetista per la consulenza familiare e la prevenzione nei consanguinei
- Patologo e Medico di laboratorio per la diagnosi
- Ginecologo per la gestione della gravidanza e del counselling preconcezionale

11.2 CRITERI DI DIAGNOSI

La diagnosi di angioedema ereditario è basata sul dosaggio quantitativo (Q) e funzionale (F) di alcune porzioni del complemento, che appaiono ridotte nei pazienti con patologia.

I criteri diagnostici sono riportati nella tabella seguente [Tabella 1].

La diagnosi richiede la presenza di almeno un criterio clinico e uno di laboratorio.

Criteri clinici	1. Angioedema sottocutaneo, non pruriginoso, non eritematoso, autolimitantesi, solitamente ricorrente e di lunga durata (più di 12 ore), senza orticaria, talvolta preceduto da un eritema serpiginoso
	2. Dolori addominali ricorrenti (spesso con vomito e/o diarrea) senza altra causa organica, a risoluzione spontanea in 12-72 ore
	3. Edemi laringei ricorrenti
	4. Storia familiare conclamata di angioedema da carenza di C1-INH
Criteri di laboratorio	1. Livelli antigenici di C1-INH <50% del normale in 2 determinazioni separate e dopo il primo anno di vita
	2. Livelli di attività funzionale di C1-INH <50% del normale in 2 determinazioni separate dopo il primo anno di vita
	3. Mutazione del gene di C1-INH che altera la sintesi e/o la funzionalità della proteina

Tabella 1. Criteri diagnostici

In presenza del solo criterio clinico numero “4” (storia familiare conclamata di angioedema da carenza di C1-INH) e di un solo criterio di laboratorio, il paziente viene definito “portatore asintomatico”.

È indicato eseguire il dosaggio di C1-INH (antigenico e, se normale, funzionale) nei seguenti casi:

- sospetto clinico di HAE, in presenza di angioedema ricorrente senza orticaria non responsivo ad antistaminici e corticosteroidi e in assenza di una causa nota
- episodi ricorrenti di dolore addominale, spesso associati a vomito e/o diarrea, senza causa apparente
- edemi laringei ricorrenti
- storia familiare di angioedema, carenza di C1-INH o bassi livelli di C4

Sulla base dell’esperienza sviluppata dal Gruppo di Lavoro confrontata con le linee guida e la letteratura corrente, emerge che il C4 rappresenta un ottimo test di screening, poiché nei soggetti con angioedema ereditario da carenza di C1-INH (C1-INH HAE), soprattutto durante le crisi, i livelli di C4 sono comunemente bassi e solo nel 4% dei pazienti superano il 50% del valore normale.

La diagnosi di HAE con normale C1-INH si formula quando i pazienti presentano i seguenti criteri:

- storia di angioedema ricorrente in assenza di orticaria o di concomitante assunzione di farmaci noti per causare angioedema
- livelli di C4 normali e C1-INH (antigenico e funzionale) nella norma

Inoltre, deve essere presente almeno uno dei seguenti criteri:

- dimostrazione di una mutazione a carico degli altri geni fino ad oggi associati alla malattia (FXII-HAE, ANGPT1-HAE, PLG-HAE, KNG1-HAE ecc.)
- storia familiare positiva per angioedema

Per la diagnosi di laboratorio di C1-INH HAE, è necessario riscontrare livelli di attività funzionale e/o antigenica di C1-INH <50% del valore normale, confermati in almeno due determinazioni separate e effettuati dopo il primo anno di vita.

La determinazione dei livelli di C4, C1-INH (funzionale e quantitativo/antigenico) permette di differenziare l'HAE di tipo I dall'HAE di tipo II. La determinazione della frazione di C1q è invece utile nel sospetto di angioedema acquisito (AAE) da deficit di C1-INH, condizione ancora più rara dell'HAE, spesso associata alla presenza di anticorpi anti-C1-INH. Se il sospetto clinico di HAE è forte ma i livelli di C4 e di C1-INH anche durante un attacco, risultano nella norma, deve essere preso in considerazione l'HAE con normali livelli di C1-INH, spesso caratterizzato da mutazioni dell'esone 9 del gene che codifica per il Fattore XII (FXII) della coagulazione.

Mentre l'analisi genetica del gene del C1-INH per la ricerca di mutazioni va riservata solo ai casi di assenza di familiarità, come già detto sopra l'individuazione di mutazioni nel gene che codifica per il FXII risulta necessaria nella diagnosi di FXII-HAE (forma di HAE da mutazione del Fattore XII), dal momento che non sono disponibili al momento test biochimici di laboratorio per questa forma di HAE.

Per quanto concerne i bambini con uno dei genitori affetti da HAE, dalla letteratura analizzata risulta che non è raccomandato di procedere alla determinazione dei livelli di C4 e/o C1-INH alla nascita, dal momento che le proteine del complemento vengono prodotte in modo non uniforme nei primi mesi di vita, per raggiungere valori normali entro il compimento del primo anno.

Particolare attenzione deve essere posta durante la gravidanza, in cui i livelli plasmatici di C1-INH si riducono progressivamente per tornare normali dopo il parto. Al fine di confermare un deficit di C1-INH in pazienti gravide, i dosaggi devono essere effettuati e confermati sempre dopo il parto.

Il C4 e il C1-INH sono test di routine in laboratorio, mentre il test per la determinazione dei livelli funzionali di C1-INH (sia esso con metodo cromogenico o ELISA) richiede una particolare attenzione nelle diverse fasi diagnostiche (raccolta, manipolazione, stoccaggio dei campioni e interpretazione dei risultati). Nella diagnosi di C1-INH HAE, il dosaggio di C3 o di

CH50 (attività totale del complemento) non è utile, dal momento che l'assenza della funzionalità del C1-INH determina una incontrollata attività di C1 con esaurimento delle sole frazioni C4 e C2.

Di seguito [Tabella 2], sono rappresentate le principali alterazioni laboratoristiche riscontrate nei pazienti con angioedema ereditario (HAE) e acquisito (AAE).

Tipo	C1-INH Q C1 inibitore quantitativo	C1-INH F C1 inibitore funzionale	C4 Q Porzione quantitativa del frammento C4 del complemento	C1q Q Porzione C1q quantitativa	Ab anti C1- INH Anticorpi anti C1 inibitore
HAE Tipo I	Ridotto	Ridotto	Ridotto	Normale	Negativi
HAE Tipo II	Normale	Ridotto	Ridotto	Normale	Negativi
AAE	Normale o ridotto	Ridotto	Ridotto	Ridotto	Positivi

Tabella 2. Alterazioni di laboratorio nei pazienti con angioedema

La diagnosi di angioedema include le seguenti classificazioni definite in base alla gravità.

- Lieve: non interferisce con le attività quotidiane del paziente
- Moderato: alcune attività sono di difficile esecuzione, ma il paziente provvede autonomamente
- Moderato-severo: alcune attività sono di difficile esecuzione ed il paziente necessita di un supporto terapeutico per modificare la sua condizione, oppure la localizzazione della manifestazione comporta il rischio di evolvere in edema laringeo (edema periorale o del collo)
- Severo: impossibilità a dedicarsi a qualunque attività, ed il paziente necessita di supporto terapeutico, oppure localizzazione oro-faringea dell'edema

Il Percorso previsto per la diagnosi e la classificazione dell'angioedema è schematizzato nel capitolo 12 - flow-chart 1-2-3.

11.3 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'angioedema ereditario è spesso confuso con manifestazioni di allergia come l'anafilassi oppure con quadri di addome acuto, che sono responsabili di un ritardo diagnostico medio della patologia stimato di circa 8 anni. Questo determina un peggioramento della qualità di vita del paziente, un incremento dei disturbi del tono dell'umore ed una diminuzione dell'appropriatezza clinico-organizzativa.

11.4 CRITERI TERAPEUTICI

Gli attacchi di HAE sono comunemente classificati come localizzati a livello delle vie aeree superiori, gastrointestinali o cutanei:

- gli attacchi laringei sono i meno comuni ma i più pericolosi perché l'ostruzione delle vie aeree può progredire fino all'asfissia e alla morte
- gli attacchi gastrointestinali possono variare da lievi a gravi e di solito si risolvono senza importanti complicazioni, ma vi è un elevato rischio di errata diagnosi
- gli attacchi cutanei non sono associati a un rischio significativo di gravi complicanze o morte, sebbene spesso causino un notevole impatto sulla qualità di vita

La terapia è articolata in un trattamento della forma acuta [Tabella 3], in una profilassi pre-procedurale [Tabella 4] e una profilassi a lungo termine [Tabella 5], che devono essere accuratamente definite sulla base della storia clinica del paziente e della frequenza degli attacchi.

TRATTAMENTO ACUTO HAE	
Farmaco	Descrizione
Due prodotti derivati plasmatici di C1-INH (pdC1-INH)	Vengono somministrati mediante iniezione endovenosa a bolo lento. Il dosaggio di pdC1-INH nanofiltrato per il trattamento degli episodi acuti si basa sul peso e la dose raccomandata è di 20 unità/kg, mentre il dosaggio del pdC1-INH è di 1000 UI al primo segno di insorgenza di un attacco acuto.
Antagonista del recettore B2 della bradichinina – Icatibant (30 mg/3ml)	È un antagonista sintetico del recettore B2 della bradichinina, disponibile nell'Unione Europea dal 2008 in formulazione sottocutanea e diventato disponibile negli Stati Uniti nel 2011, dove è stato approvato per i pazienti con età superiore a 18 anni. Nell'Unione Europea, Icatibant è stato approvato anche per l'uso nei bambini di età superiore ai due anni (posologia sulla base del peso corporeo)

Tabella 3. Trattamento acuto HAE

PROFILASSI PRE-PROCEDURALE	
Farmaco	Descrizione
Concentrato di C1-INH plasmaderivato (pdC1-INH)	Può essere somministrato per via endovenosa per la profilassi a breve termine, al dosaggio di 1000 U entro le 6 ore antecedenti la procedura.

Tabella 4. Profilassi pre-procedurale

PROFILASSI A LUNGO TERMINE	
Farmaco	Descrizione
Concentrato di inibitore C1 plasmaderivato (pdC1-INH)	La somministrazione in profilassi è efficace e solitamente ben tollerata. La profilassi pdC1-INH può essere somministrata mediante iniezione endovenosa o sottocutanea. Quando somministrato per via endovenosa, le infusioni ripetute possono portare a difficoltà nel posizionamento e mantenimento di un accesso venoso; il port a permanenza è sconsigliato a causa del rischio di infezione e trombosi.
Concentrato di inibitore C1 plasmaderivato sc (pdC1-INH)	È stata recentemente approvata per la profilassi a lungo termine e garantisce livelli plasmatici più fisiologici rispetto alla somministrazione endovenosa, e risulta fondamentale per quei pazienti con accesso venoso difficile.
Ianadelumab	È un anticorpo monoclonale completamente umano contro la callicreina, disponibile sia negli Stati Uniti d'America che nell'Unione Europea dal 2018. Viene somministrato al dosaggio di 300 mg per via sottocutanea ogni due settimane e si è dimostrato sicuro ed efficace. Nei pazienti che non manifestano attacchi dopo sei mesi di trattamento con Ianadelumab, la dose può essere ridotta a 300 mg ogni quattro settimane.
Berotalstat	È un nuovo farmaco, inibitore della callicreina, somministrabile per via orale, utile per la profilassi per gli attacchi di angioedema ereditario. Berotalstat è indicato per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età. La dose raccomandata per adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con peso ≥40 kg è 150 mg di Berotalstat una volta al giorno.

Tabella 5. Profilassi a lungo termine

11.5 GESTIONE DELLA MALATTIA E DELLE RIACUTIZZAZIONI

Fase di stabilità

Durante la fase di stabilità, il paziente deve:

- continuare la profilassi specifica se indicata
- avere sempre a disposizione i farmaci per il trattamento acuto [Tabella 3]
- essere dotato di un piano di presa in carico, condiviso con il MMG e lo specialista
- essere inserito, ove possibile, in programmi di telemonitoraggio o teleconsulenza per garantire un contatto con il Centro di riferimento

L'assistenza infermieristica

L'infermiere riveste un ruolo chiave nell'educazione terapeutica e nella gestione del trattamento:

- istruisce il paziente e i caregiver sulla conservazione e somministrazione dei farmaci
- supporta il paziente nell'apprendimento delle tecniche di autosomministrazione
- partecipa al monitoraggio dell'aderenza terapeutica e delle eventuali reazioni avverse

Educazione terapeutica

L'educazione del paziente e della famiglia rappresenta un elemento fondamentale nella gestione dell'HAE, essa include:

- il riconoscimento precoce dei segni di allarme (edema laringeo, addominale, facciale)
- la conoscenza delle procedure di emergenza e dei numeri di riferimento
- la gestione corretta della terapia acuta e del piano terapeutico
- la consapevolezza dei fattori scatenanti (traumi, stress, infezioni, estrogeni)
- l'informazione sui rischi per i familiari e sulla necessità dello screening genetico

Riacutizzazioni

Le riacutizzazioni devono essere considerate eventi urgenti potenzialmente pericolosi per la vita, in particolare quelle a carico delle vie aeree superiori.

Il paziente deve:

- attuare immediatamente il piano terapeutico d'emergenza
- informare il Centro di riferimento e, in caso di compromissione respiratoria o dubbi, chiamare il 112
- essere rivalutato dopo ogni episodio per verificare l'efficacia del trattamento e la necessità di modificare la profilassi

Follow-up

Il follow-up prevede visite:

- ogni 3-6 mesi nei pazienti in profilassi o con forme moderate-severe
- annuali nei pazienti stabili
- dopo una riacutizzazione significativa

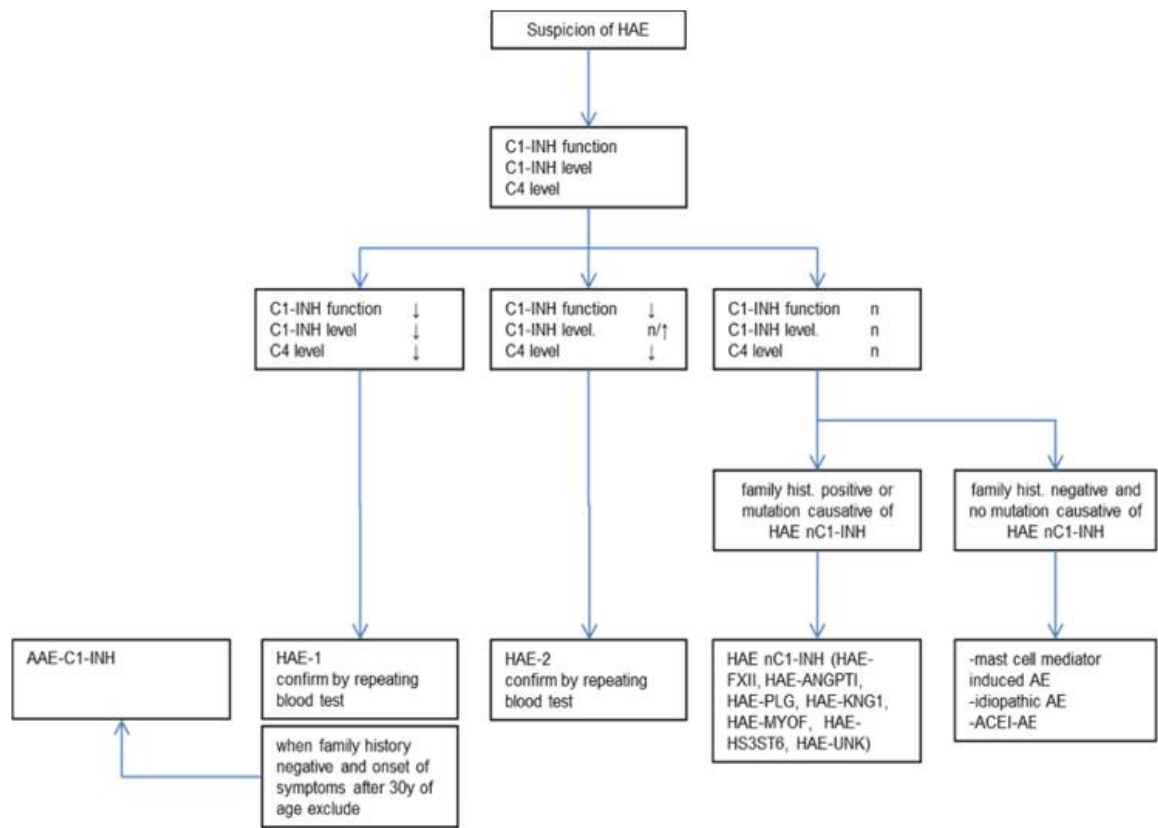
11.6 MEDICINA DI GENERE

Nell'angioedema ereditario, la medicina di genere riveste un ruolo rilevante poiché la malattia può manifestarsi in modo differente nei due sessi, con maggiore severità e frequenza negli individui di sesso femminile, soprattutto in concomitanza di variazioni ormonali (pubertà, gravidanza, terapia estroprogestinica). Sono attivi percorsi dedicati presso i Centri di riferimento per il counselling preconcezionale, la gestione multidisciplinare della gravidanza e l'educazione terapeutica mirata a prevenire le crisi durante il periodo gestazionale e perinatale.

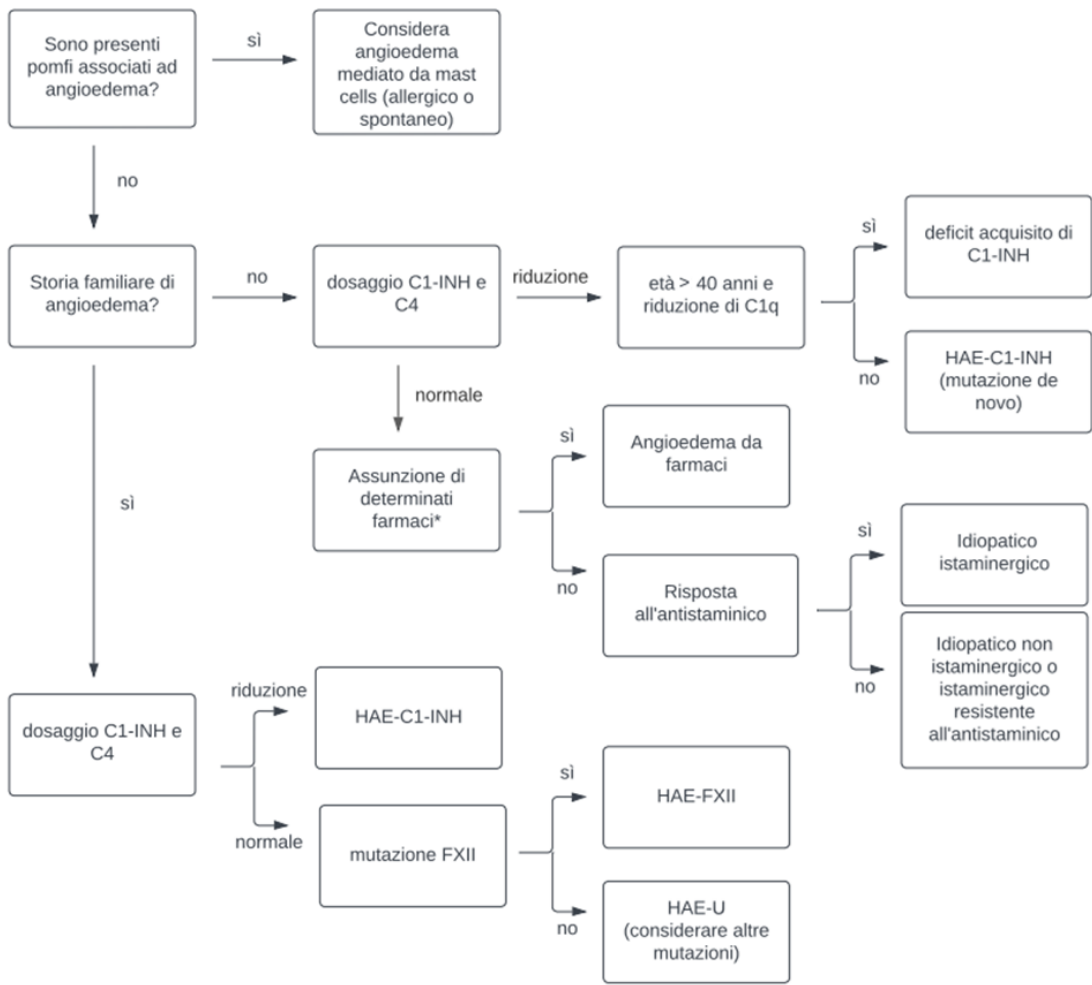
12. RAPPRESENTAZIONE IN FORMA SINTETICA DEL PSDTA

Il sospetto diagnostico di angioedema ereditario (HAE) dà il via ad un Percorso di diagnosi e diagnosi differenziale, finalizzato a distinguere le forme ereditarie o acquisite di angioedema.

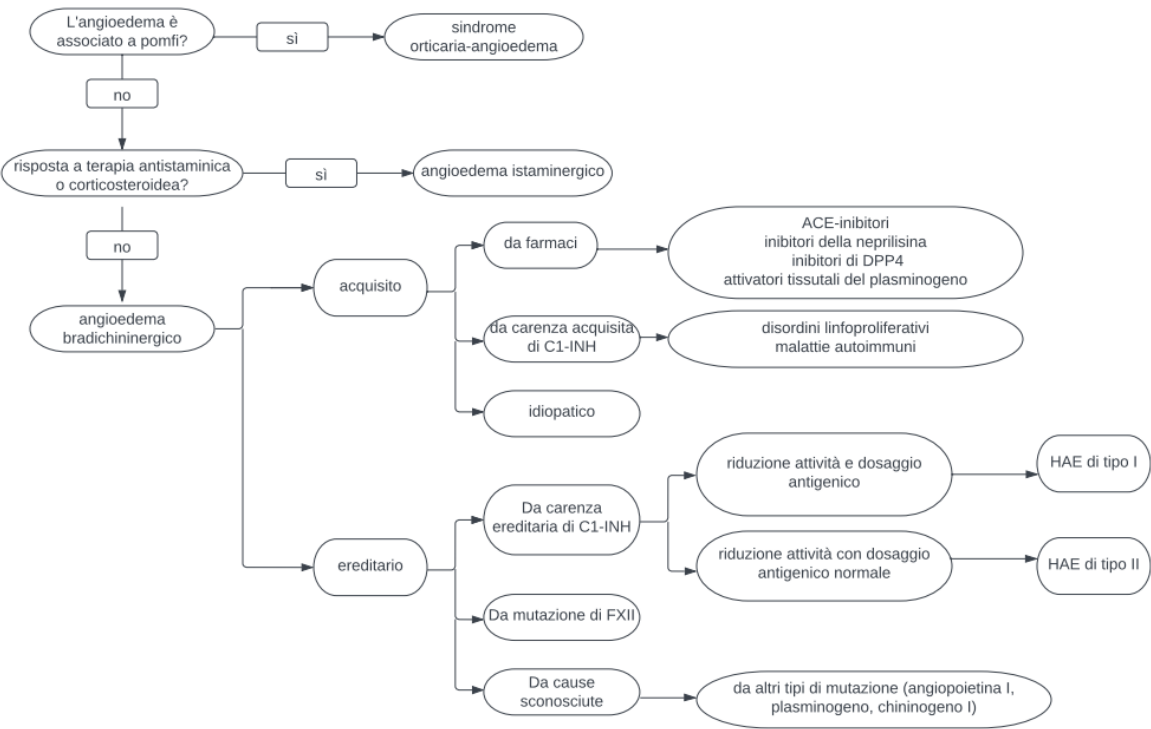
Di seguito sono riportati i diagrammi di flusso consigliati per la formulazione della diagnosi.



Flow-chart 1. Diagnostica angioedema ereditario (HAE), tratto dalle linee guida WAO/EAACI 2022



Flow-chart 2. Classificazione angioedema



Flow-chart 3. Classificazione angioedema istaminergico e bradichinergico

Nella figura che segue viene presentata la matrice delle responsabilità da contestualizzare a livello aziendale/interaziendale.

Attività (esempi)	Responsabile area (esempio)	Dirigenti (esempio)	Singoli operatori (esempio)		
Prevenzione					
Presa in carico					
Valutazione					
Diagnostica					
Trattamento					
Riabilitazione					
Dimissione					
Follow-up					
Ecc.					

R) responsabile C) collaboratore

13. DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA

Un punto fondamentale è rappresentato dalla diffusione ed implementazione dei contenuti del PSDTA.

Il PSDTA deve prevedere una modalità di diffusione interna ed esterna (intese rispettivamente come Azienda/Regione e popolazione generale).

In particolare, per la diffusione interna dovrà essere distribuito in formato cartaceo e digitale a livello regionale in tutte le strutture assistenziali preposte del SSN attraverso specifica comunicazione alle Direzioni Generali e Sanitarie delle ASL e delle AO del territorio regionale ed ai Direttori delle Strutture Semplici e Complesse interessate della Regione Piemonte, oltre che comunicate alle associazioni dei MMG.

Per la diffusione a livello di popolazione i documenti andranno veicolati (prevalentemente attraverso le forme digitali) attraverso le associazioni dei pazienti e la promozione di campagne di comunicazione alla popolazione.

La formazione è uno strumento importante di disseminazione. I corsi di formazione anche a distanza (FAD), con attribuzione di crediti formativi ECM, possono essere indicati.

Per implementare il PSDTA, inoltre, i Centri di riferimento, in collaborazione con le associazioni pazienti, creeranno:

- percorsi educazionali dedicati ai pazienti
- percorsi educazionali dedicati ai caregiver
- percorsi di formazione rivolti ai MMG ed altri professionisti delle Professioni Sanitarie

14. MONITORAGGIO, VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI

La verifica dell'applicazione dei PSDTA viene effettuata mediante autovalutazioni e audit:

- le autovalutazioni sono realizzate dal personale della struttura
- gli audit interni vengono condotti da personale appartenente all'organizzazione aziendale
- gli audit esterni sono eseguiti da personale esterno all'organizzazione

L'audit clinico è un processo di miglioramento della qualità finalizzato a ottimizzare l'assistenza al paziente e i relativi esiti, attraverso una revisione sistematica delle pratiche assistenziali rispetto a criteri precisi e l'implementazione dei cambiamenti necessari. Gli aspetti di struttura, processo ed esito vengono selezionati e valutati sistematicamente in relazione a criteri espliciti. Quando indicato, i cambiamenti vengono realizzati a livello individuale, di team o di servizio, e successivamente vengono effettuati monitoraggi periodici per confermare il miglioramento dell'assistenza sanitaria erogata (National Institute for Health and Clinical Excellence 2002).

Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

- identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico
- definire criteri, indicatori e standard
- osservare la pratica e raccogliere i dati
- confrontare i risultati con gli standard
- attuare il cambiamento

È necessaria, pertanto, una valutazione degli effetti del PSDTA e dell'impatto da esso generato sulla diagnosi e cura dell'HAE. Nella tabella che segue sono presentati gli indicatori di riferimento.

Gli indicatori di seguito riportati [Tabella 6] sono stati elaborati a partire dalla DGR 21-380 del 18/11/2024 e adattati alla specificità della patologia.

	Denominazione	Numeratore	Denominatore	Valore osservato	Fonte dati e Periodo di rilevazione
1.	Adozione del PSDTA presso le ASR			Presenza delibera di adozione del PSDTA a livello aziendale	ASR del Piemonte
2.	Nuove diagnosi e classe età	N. nuove diagnosi di HAE e classe di età dei soggetti		Numero ed età	Registro interregionale malattie rare / anno solare
3.	Provenienza dei pazienti alla diagnosi	N. nuove diagnosi residenti in Piemonte	N. nuove diagnosi totali	Rapporto %	Registro interregionale malattie rare / anno solare
4.	Numero di casi trattati e classe d'età	Casi trattati per HAE e classe di età dei soggetti		Numero ed età	Registro interregionale malattie rare / anno solare
5.	Provenienza dei pazienti in trattamento	N. pazienti in trattamento residenti in Piemonte	N. pazienti in trattamento totali	Rapporto %	Registro interregionale malattie rare / anno solare

Tabella 6. Indicatori tratti dalla DGR 21-380 del 18/11/2024, ed adattati alla specificità della patologia

15. PIANO DI MIGLIORAMENTO

A seguito di audit, in relazione alle criticità evidenziate nella fase di verifica, viene pianificato l'intervento di adeguamento, riportando e dando evidenza:

- agli obiettivi (l'adeguamento nei confronti degli standard)
- alle azioni correttive e preventive da effettuare

In tale ambito è molto utile schematizzare il piano di miglioramento attraverso il diagramma di Gantt, come di seguito esplicitato.

	Obiettivi	Azioni	Tempi	Attori
1.				
2.				
3.				

16. AGGIORNAMENTO

L'aggiornamento è l'attività di verifica che il gruppo di lavoro, a cadenza periodica, deve svolgere per attestare che quanto proposto nel PSDTA sia sempre in linea con le evidenze scientifiche disponibili e con le eventuali modifiche degli assetti organizzativi del lavoro in ogni ambito coinvolto dal PSDTA.

La nuova versione del PSDTA viene classificata con il numero della revisione e la data.

Oltre a incorporare eventuali nuove informazioni, il processo periodico di revisione può permettere l'aggiunta di ulteriori indicazioni, di una nuova sezione precedentemente non considerata, la modifica di specifici indicatori di monitoraggio e, anche, l'ulteriore rifinitura di un aspetto problematico e controverso del documento.

17. ARCHIVIAZIONE

Il sistema d'archiviazione deve permettere una rapida identificazione e reperibilità dei documenti originali per la loro consultazione. Le copie emesse dei documenti vengono mantenute dai singoli Responsabili presso l'area di lavoro in cui sono necessarie entro appositi raccoglitori sui quali è identificato esternamente il contenuto in modo da consentirne l'immediata disponibilità ed accessibilità per la consultazione da parte del personale. L'archiviazione delle diverse versioni dei PSDTA deve avvenire anche su supporto informatico.

18. VALUTAZIONE DI QUALITÀ PSDTA

Il PSDTA deve essere soggetto ad una valutazione di qualità periodica ai diversi livelli per verificare se sono sviluppati tutti i principali punti da trattare. La valutazione può essere effettuata sia secondo il modello della valutazione “interna” sia con il modello della “valutazione “esterna, come già in precedenza accennato.

Viene allegato il modello di analisi.

19. RIFERIMENTI

- Bova M, et al. Impaired control of the contact system in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. *Allergy*. 2020;75(6):1394-1403. doi:10.1111/all.14160. Epub 2020 Feb 6. PMID:31860755 Busse PJ, et al. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382:1136-1148. Published online March 18, 2020. doi:10.1056/NEJMra1808012
- Cancian M, et al. Delays and Barriers Related to the Treatment of Hereditary Angioedema Attacks in Italy. *Allergy*. 2025;80(11):3198-3200. doi:10.1111/all.16643. Epub 2025 Jul 16. PMID:40671362; PMCID:PMC12590309
- Cancian M, et al. The impact of puberty on the onset, frequency, location, and severity of attacks in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: A survey from the Italian Network for Hereditary and Acquired Angioedema (ITACA). *Front Pediatr*. 2023;11:1141073. doi:10.3389/fped.2023.1141073. PMID:37144145; PMCID:PMC10152551
- Triggianese P, et al. Pregnancy in women with Hereditary Angioedema due to C1-inhibitor deficiency: Results from the ITACA cohort study on outcome of mothers and children with in utero exposure to plasma-derived C1-inhibitor. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:930403. doi:10.3389/fmed.2022.930403. PMID:36186797; PMCID:PMC9515414
- Zanichelli A, et al. Assessment of potential drug-drug interactions in patients with hereditary angioedema from the ITACA cohort: simulations from a real-life dataset considering danazol versus berotralstat. *Front Pharmacol*. 2025;16:1550133. doi:10.3389/fphar.2025.1550133. PMID:40351426; PMCID:PMC12062080

20. ALLEGATI

ALLEGATO 1

VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DI UN PSDTA

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

		No	Si
1.	Introduzione e presentazione del Documento		
2.	Redazione		
3.	Destinatari e Lista di distribuzione		
4.	Gruppo di lavoro e coordinamento		
5.	Glossario, terminologia e abbreviazioni		
6.	Finalità		
7.	Analisi del problema di salute/patologia oggetto del PSDTA		
8.	Letteratura scientifica e normativa		
9.	Contesto organizzativo in cui si sviluppa il PSDTA		
10.	Criteri di ingresso/eleggibilità		
11.	Descrizione dello sviluppo complessivo del PSDTA		
12.	Rappresentazione in forma sintetica del PSDTA		
13.	Diffusione ed implementazione del PSDTA		
14.	Monitoraggio, verifica dell'applicazione ed indicatori		
15.	Piano di miglioramento		
16.	Aggiornamento		
17.	Archiviazione		
18.	Valutazione di qualità PSDTA		
19.	Riferimenti		
20.	Allegati		

ALLEGATO 2

ANALISI DI IMPATTO DEL PSDTA

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

	Criterio	No	Si	Stima impatto
	Coerenza con la metodologia regionale			
	Modifica delle attuali strutture e/o inserimento di nuove strutture			
	Modifica delle attuali tecnologie e/o inserimento di nuove tecnologie			
	Modifica degli attuali device e/o inserimento di nuovi device			
	Modifica degli attuali esami/test e/o inserimento di nuovi esami/test			
	Modifica degli attuali farmaci e/o inserimento di nuovi farmaci			
	Modifica dell'attuale personale e/o inserimento di nuovo personale			
	Modifica dell'attuale modello organizzativo e/o inserimento di un nuovo modello organizzativo			
	Individuazione di standard degli indicatori coerenti			
	Stima impatto economico			

ALLEGATO 3

VERIFICA APPLICAZIONE DEL PSDTA/AUDIT

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

Cognome	Nome	Ruolo	Unità operativa	Sede	

Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

- 1. identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico;
- 2. definire criteri, indicatori e standard;
- 3. osservare la pratica e raccogliere i dati;
- 4. confrontare i risultati con gli standard;
- 5. realizzare il cambiamento.

Indicatori utilizzati

	Indicatore	Standard	Valore osservato	Tempo
1.	Completezza e coerenza del materiale documentale			
2.	Indicatore 1			
3.	Indicatore 2			
4.	Indicatore 3			
5.	Indicatore 4			

- Sintesi delle criticità
- Piano di adeguamento (standardizzazione o correzione)
- Monitoraggio e registrazioni della evidenza delle azioni di adeguamento effettuate

La presente copia e' conforme all'originale depositato presso gli archivi dell'Azienda ASL Citta' di Torino

32-00-76-DA-4B-FA-70-55-D1-13-E0-E3-5D-08-F9-D2-EA-4E-9D-61

CAdES 1 di 5 del 25/08/2026 16:19:54

Soggetto: Cristian Rolle

S.N. Certificato: 18CDCEB

Validità certificato dal 07/03/2024 13:28:32 al 07/03/2027 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 2 di 5 del 25/08/2026 16:23:28

Soggetto: Federica Riccio

S.N. Certificato: 2109B62

Validità certificato dal 02/07/2026 19:06:36 al 05/07/2029 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 3 di 5 del 27/08/2026 12:38:36

Soggetto: Antonella Bogliolo

S.N. Certificato: 208E5EC

Validità certificato dal 23/03/2026 14:41:56 al 23/03/2029 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 4 di 5 del 27/08/2026 12:44:23

Soggetto: Arturo Pasqualucci

S.N. Certificato: 1FE179E

Validità certificato dal 04/11/2025 13:03:24 al 04/11/2028 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 5 di 5 del 27/08/2026 12:50:06

Soggetto: Massimo D'Angelo

S.N. Certificato: 2083FB1

Validità certificato dal 18/03/2026 09:36:54 al 18/03/2029 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT