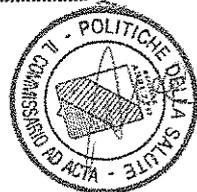


Allegato al Decreto del Commissario
ad ACTA

REGIONE
ABRUZZO



n. 119 del 10 DIC. 2015



**REGIONE
ABRUZZO**

PROGRAMMA DI SCREENING NEONATALE DELLA FIBROSI CISTICA

IL SUO FUTURO INIZIA
CON LA PREVENZIONE
NEONATALE



SOMMARIO

1. INTRODUZIONE.....	2
2. CONTESTO REGIONALE.....	3
3. EPIDEMIOLOGIA.....	4
4. PROTOCOLLI DI SCREENING NEONATALE DELLA FC.....	5
5. SCREENING NEONATALE DELLA FIBROSI CISTICA NELLA REGIONE ABRUZZO	7
5.1 ESAMI DI PRIMO LIVELLO.....	7
5.3 ESAMI DI SECONDO LIVELLO.....	9
5.4 ESAMI DI TERZO LIVELLO.....	11
6. STIMA DEI COSTI PER L'ATTIVAZIONE DELLO SCREENING.....	12
7. CONCLUSIONI.....	14
8. RIFERIMENTI NORMATIVI.....	15

L'ASR Abruzzo ringrazia per la collaborazione offerta il gruppo di lavoro composta da:

Dott.ssa MANUELA DI VIRGILIO	ASR ABRUZZO
Dott.ssa INES BUCCI	CENTRO DI ENDOCRINOLOGIA UNIVERSITA' DI CHIETI-PESCARA
Dott. GERMANO DE SANCTIS	DIPARTIMENTO PER LA SALUTE E IL WELFARE
Dott. CLAUDIO LIGAS	GENETICA MEDICA UNIVERSITA' DELL'AQUILA
Dott. PAOLO MORETTI	CENTRO REGIONALE DELLA FIBROSI CISTICA PRESSO ATRI
Prof. GIORGIO NAPOLITANO	CENTRO DI ENDOCRINOLOGIA UNIVERSITA' DI CHIETI-PESCARA
Prof. LIBORIO STUPPIA	GENETICA MOLECOLARE UNIVERSITA' DI CHIETI-PESCARA



1. INTRODUZIONE

Un programma di screening deve soddisfare criteri specificamente definiti¹:

1. la malattia deve rappresentare un problema importante di salute pubblica (prevalenza, gravità, costi);
2. deve essere disponibile un trattamento efficace;
3. devono essere disponibili le opportunità per la diagnosi ed il trattamento;
4. dovrebbe esistere una fase latente o presintomatica della malattia;
5. deve essere disponibile un test appropriato (semplice, riproducibile, affidabile, non dannoso, di basso costo);
6. la storia naturale della malattia dovrebbe essere conosciuta;
7. la definizione della malattia dovrebbe essere sicura ed accettata;
8. il trattamento precoce deve migliorare la prognosi;- il costo dello screening deve essere economicamente favorevole;
9. bisogna prevedere un "re-screening" per identificare situazioni non identificabili alla nascita.

Lo **SCREENING NEONATALE DELLE MALATTIE ENDOCRINO-METABOLICHE CONGENITE** è uno strumento fondamentale di medicina preventiva che permette di identificare nell'ambito di una popolazione apparentemente sana patologie che, se non diagnosticate e trattate precocemente, possono avere gravi conseguenze e compromettere lo sviluppo del bambino. Si basa sul dosaggio di un marcatore della malattia su una goccia di sangue prelevato dal tallone del neonato nei primi giorni di vita e assorbito su carta da filtro. Il dosaggio laboratoristico tempestivo permette infatti di porre sospetto di diagnosi a pochi giorni dalla nascita.

Le Regioni con legge n.104 del 1992, art.5 comma 2 lettera g, hanno la competenza di provvedere *"all'obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica"*.

Dalle prime esperienze di diagnosi precoce della Fenilchetonuria e dell'Ipotiroidismo Congenito, risalenti agli anni 60 e 70, lo screening neonatale di queste due patologie è ormai diventato un capillare strumento di medicina preventiva in tutto il mondo. Tale modello ha stimolato, nel corso degli anni, l'inclusione, nei vari programmi regionali, di altre malattie quali la **galattosemia**, il **deficit di biotinidasi**, la **sindrome adrenogenitale** e la **fibrosi cistica**. Lo spettro dello screening neonatale si è ulteriormente esteso con la recente disponibilità della tecnologia Tandem Mass che permette la diagnosi neonatale di almeno 40 malattie metaboliche congenite (**screening metabolico allargato**). In tutte queste malattie, una diagnosi e una terapia corretta fin dai primi giorni di vita sono determinanti non solo in termini di prognosi quoad vitam, ma anche per garantire un normale sviluppo psico-fisico dei soggetti affetti.



¹ Criteri di Hall, Hall DMB, Michel JB, Screening in infancy. Arch Dis Childh 1995; 72: 93-6

2. CONTESTO REGIONALE

In Italia attualmente operano 31 Centri di Screening neonatale con un bacino di utenza regionale con l'eccezione di Molise, Umbria, Trentino e Friuli Venezia Giulia che si rivolgono a Centri di regioni limitrofe, Figura 1. In tutte le Regioni viene effettuato lo screening dell'Ipotiroidismo Congenito e della Fenilchetonuria, in alcune anche quello per la sindrome adrenogenitale, la galattosemia, la leucinosi, e lo screening metabolico allargato (dati SIMMESN, Società Italiana Per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale, Rapporto Tecnico 2013, Congresso di Milano, Novembre 2014)

Lo screening per la Fibrosi Cistica è attivo in tutte le Regioni, tranne che in Abruzzo, Puglia, Sardegna, Friuli Venezia Giulia

La Campania ha un'attività di screening a copertura parziale, la Basilicata dovrebbe aver avviato lo screening, la Puglia avrebbe dovuto iniziare nel 2014, ma non risultano dati alla SIMMESN, Figura 2.

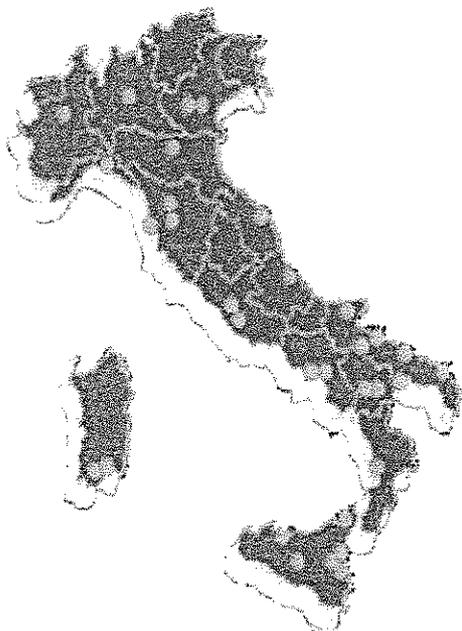


Figura 1 - Centri di screening neonatale operanti in Italia al 31.12.2013, dati SIMMESN



Figura 2 - Copertura territoriale al 31 dicembre 2013 per lo screening per FC. N.B.: La copertura della Campania è parziale, dati SIMMESN.

Nella Regione Abruzzo è attivo, dal 1992, lo screening neonatale per:

- Ipotiroidismo Congenito
- Fenilchetonuria. L'attività di screening è stata istituita con la Legge Regionale 9 settembre 1987, n. 54 abrogata e sostituita dalla "Legge Regionale 16 Settembre 1997, n.102 *"Prevenzione degli handicaps preconcezionale, prenatale e neonatale"*.

Ai sensi dell'art. 2 LR 102/97, previa apposita convenzione, il Servizio è affidato alla Endocrinologia dell'Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara. Il Laboratorio della

Sezione di Endocrinologia del Dipartimento di Medicina e Scienze dell'invecchiamento, nella veste di "Centro Unico di Riferimento Regionale" per le attività di screening neonatale, riceve, da luglio 1994 a tutt'oggi, i campioni di sangue (assorbito su carta da filtro) di tutti i neonati della Regione ed esegue esami diagnostici di screening dell'Ipotiroidismo Congenito (dosaggio di TSH) e della Fenilchetonuria (dosaggio della fenilalanina).

3. EPIDEMIOLOGIA

La Fibrosi Cistica (FC) rappresenta, nella popolazione caucasica, la più frequente malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva a prognosi grave. L'incidenza è di 1:2500 nati vivi (nel Mediterraneo 1:3500). La malattia è determinata da mutazioni del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) identificato sul braccio lungo del cromosoma 7, il quale codifica per una proteina che funziona come canale del cloro. Gli affetti da FC sono portatori di due mutazioni, una per ogni allele del gene. Tali mutazioni possono essere le stesse nei due alleli (omozigosi) o essere diverse (doppia eterozigosi). In caso di presenza di una sola mutazione (eterozigosi), si ha la condizione di portatore sano, il soggetto è clinicamente sano ma può trasmettere alla prole la mutazione. I portatori sani nella popolazione generale sono circa 1:25. In una percentuale dei casi inferiore all'8%, un soggetto eterozigote può essere affetto e non portatore per la presenza di una seconda mutazione non evidenziabile con il test di screening. Per tale motivo, anche gli eterozigoti vengono di norma inviati al livello successivo di analisi (test al sudore). Le mutazioni del gene CFTR producono alterazioni della concentrazione di sali nelle secrezioni esocrine, capaci di determinare danni a vari apparati, in particolare a quello respiratorio e intestinale. La prognosi è notevolmente migliorata negli ultimi anni e oggi più del 50% dei pazienti sopravvive fino all'età adulta. Sebbene una cura definitiva non sia stata al momento identificata, la F.C. soddisfa la maggior parte dei criteri per l'applicazione di un programma di screening neonatale e molti studi documentano l'efficacia della diagnosi e del trattamento precoce.

L'attivazione dello screening per la F.C., ormai in atto in quasi tutte le regioni italiane, è frutto di una lunga discussione, di numerose pubblicazioni scientifiche e valutazioni statistiche.

La presenza di danni d'organo anche prima della comparsa dei sintomi, rende evidente, a chi opera in questo settore, quanto la messa in opera precoce di strategie terapeutiche volte a contrastare l'evoluzione clinica, in termini di nutrizione, funzione respiratoria, mobilità, possono comportare un beneficio sulla situazione clinica, un rallentamento della progressione dei sintomi, un miglioramento della qualità della vita e una riduzione dei costi complessivi dell'assistenza. E' dimostrato da molti studi che la terapia precoce dei soggetti diagnosticati con lo screening neonatale, riduce di 2-3 volte i ricoveri, limita il danno polmonare, migliora la crescita, lo stato nutrizionale e riduce la mortalità precoce.

E' peraltro inconfutabile che una diagnosi non corretta e/o tardiva comporta da un lato un carico di spese aggiuntive in termini di ospedalizzazione e di cure inadeguate e dall'altro lato la impossibilità di accedere alla diagnosi prenatale, oggi possibile, in caso di successiva gravidanza.

4. PROTOCOLLI DI SCREENING NEONATALE DELLA FC

Lo screening neonatale per la F.C. è un percorso diagnostico organizzato in livelli ed è attuato, in Italia e in Europa, con protocolli non uniformi.

Esiste un primo livello, imprescindibile, rappresentato dal dosaggio della immunotripsina reattiva (IRT), su campione di sangue assorbito su carta da filtro, su tutti i neonati. Sui neonati risultati positivi al test si effettuano gli esami di secondo livello che consistono nell'analisi molecolare del gene CFTR, per la ricerca di mutazioni, c'è nella ripetizione dell'esame di primo livello (IRT). I neonati positivi al secondo livello (IRT aumentata - mutazioni del gene CFTR) vengono inviati al terzo livello rappresentato dal test del sudore che costituisce, attualmente, il gold standard per la conferma o esclusione della malattia. Nella figura che segue vengono illustrati i principali protocolli di screening.

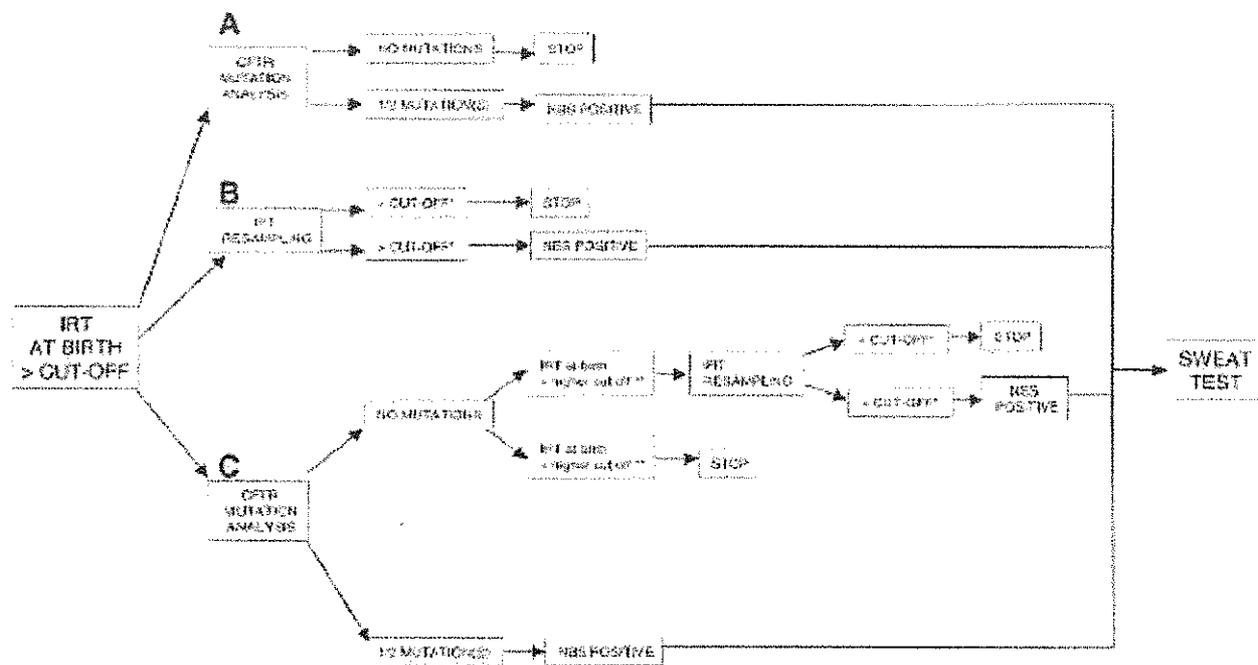


Figura 3 – Tre esempi di protocolli di screening neonatale. (Castellani C. et al., European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening).²

Lo scopo dello screening è quello di diagnosticare la totalità dei soggetti affetti evitando falsi negativi e minimizzando la necessità di prelievi di controllo o di test del sudore per soggetti che in realtà non sono affetti dalla malattia. Tra i protocolli quello che prevede l'analisi molecolare del gene CFTR sembra offrire maggiori vantaggi perché, permettendo di conoscere anche le mutazioni del gene CFTR presenti nel paziente affetto, consente di estendere la ricerca delle mutazioni con modalità "a cascata" anche nel resto della famiglia identificando gli eventuali portatori sani che

² Journal of cystic fibrosis, 2009,8:153-173)



sono asintomatici. Tale protocollo sulla base delle evidenze scientifiche, presenta le ricadute più favorevoli in termini di salute pubblica.

In tabella sono riportati i dati dell'attività di screening per la FC, anno 2013, nei vari Centri Italiani (dati SIMMESN).

Tabella 1 - Sintesi dell'attività di screening neonatale per FC - Anno 2013

Centro	esaminati	Riesaminati				Diagnosi			Incidenza (1: X)
		Test molecolari	Secondo controllo	Test sudore	% Test sudore	FC Classica	FC Atipica	Totale	
Bologna	41000	13	438	117	0.29	4		5	8200
Caltanissetta	Dati non pervenuti								
Catania	21201	NO	333	64	0.30	3	1	4	5300
Catanzaro	16231	NO	264	141	0.87			5	3246
Fano	12972	438	179	56	0.43	2		2	6486
Firenze	37350	216	284	72	0.19	5	3	8	4669
Genova	10803	NO	106	106	0.98	4		4	2701
Messina	5077	NO	140	18	0.35	1		1	5077
Milano	92907	1628	355	520	0.56	24	14	38	2445
Napoli	26641	194	622	46	0.17	4	4	8	3330
Palermo	17472	NO	201	10	0.06	5		5	3494
Roma CRI	30803	559	742	69	0.22	7	3	10	3080
Roma Sapienza	23330	318	1183	318	1.36	4		4	5833
Torino	38709	263	116	42	0.11			12	3226
Verona	51608	442	50	76	0.15	15	5	20	2580
TOTALE	426104	4071	5013	1655	0.39	78	30	126	3382

Indipendentemente dal protocollo utilizzato l'organizzazione del programma di screening deve essere in grado di arrivare alla diagnosi preferibilmente entro il primo mese di vita e, comunque, non oltre il secondo. Alla diagnosi mediante screening neonatale deve seguire, imprescindibilmente, la presa in carico dei soggetti diagnosticati da parte di centri clinici in grado di soddisfare i bisogni assistenziali. Lo screening comporta, inoltre, la necessità di fornire consulenza genetica alle famiglie dei bambini risultati positivi. Requisito fondamentale per garantire efficacia ed efficienza di un programma di screening è, quindi, l'integrazione e il coordinamento delle strutture coinvolte nei vari livelli del protocollo.

5. SCREENING NEONATALE DELLA FIBROSI CISTICA NELLA REGIONE ABRUZZO

Il percorso di screening per la FC prevede tre livelli:

- 1) primo livello: dosaggio della IRT su spot su tutti i neonati
- 2) secondo livello: analisi delle mutazioni del gene CFTR sui neonati risultati positivi all'esame di primo livello
- 3) terzo livello: test del sudore sui neonati che presentano mutazioni nel gene CFTR

Al momento del prelievo verrà fornita adeguata informazione ai genitori del neonato sulle modalità operative dello screening neonatale e, in particolare sulla possibilità che, al test biochimico possa seguire il test genetico per la ricerca delle mutazioni. Nella scheda informativa verrà prevista la possibilità di rifiuto dell'eventuale approfondimento genetico da parte dei genitori.

In ottemperanza q quanto disposto dall'art. 4 della L.R. n. 102/1997, la presente disciplina introduce le modalità attuative per lo screening neonatale per la fibrosi cistica con le modalità appresso indicate.

5.1 ESAMI DI PRIMO LIVELLO

- Preliminarmente, si evidenzia la necessità di procedere all'individuazione quantitativa del target dei possibili beneficiari. Tale quantificazione è stata operata sulla base dei dati storici sull'andamento delle nascite in Abruzzo, ponderati con l'incidenza tendenziale dei parti previsti per gli anni a venire. Tale metodologia porta prudenzialmente a ritenere, nei prossimi anni in Abruzzo, congruo il numero massimo di 11.000 nascite all'anno.
- Per quanto concerne i criteri di individuazione dei soggetti attuatori, l'art. 2 L.R. della n. 102/1997 individua espressamente che, al fine di ridurre, mediante le attività di screening (come quello in esame), il numero dei portatori di handicap mentali, motori e sensoriali, così come prescritto dall'art. 1 della medesima legge regionale, le Aziende USL della Regione Abruzzo devono stipulare apposite convenzioni con l'Università di Chieti (Art. 2, comma 1, L.R. 102/97), per il funzionamento dei servizi connessi allo screening delle malattie endocrino-metaboliche congenite e alla diagnosi, prevenzione e cura dei difetti congeniti del bambino.
- In terzo luogo, si è affrontato il tema dei costi necessari per l'acquisto del materiale da utilizzare per lo screening in questione. Al riguardo si segnalano 3 elementi:
 - 1) L'analisi comparata ha permesso di evidenziare che i costi dei singoli kit per l'esame genetico diminuiscono in maniera direttamente proporzionale all'aumento delle quantità acquistate.

- 2) si è riscontrato che tale materiale da utilizzare per lo screening è prodotto in regime di unicità da un unico soggetto fornitore.
- 3) si è effettuata una attività di benchmarking con alcune Regioni ed è emerso che i costi riscontrati nel presente documento sono del tutto congrui ed appropriati.

Il dosaggio della IRT su spot (primo livello) su tutti i neonati della Regione Abruzzo verrà eseguito presso il Centro di riferimento regionale (Endocrinologia Università di Chieti-Pescara) che effettua già le analisi per le altre due malattie (Ipotiroidismo Congenito e Fenilchetonuria) per le quali lo screening neonatale è obbligatorio.

L'esame è effettuabile sullo stesso cartoncino che viene utilizzato per le altre malattie, senza necessità di prelievi ulteriori ai neonati e senza spesa aggiuntiva per la spedizione del cartoncino. Le attrezzature per le analisi biochimiche sono già in possesso dei laboratori dell'Università di Chieti, essendo di fatto le stesse utilizzate per le altre due analisi già in corso.

Il costo aggiuntivo è rappresentato dall'acquisto dei kit diagnostici specifici per la IRT e dall'adeguamento dei software per la registrazione e gestione dei dati. Il Laboratorio ha una lunga esperienza sullo screening neonatale e una collaudata organizzazione dei contatti con i punti nascita per la comunicazione dei risultati.

Il Centro di screening neonatale, attualmente attivo per lo screening neonatale dell'ipotiroidismo Congenito e della Fenilchetonuria, opera sulla base di Convenzioni tra le quattro Aziende ASL della Regione e il Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento a cui afferisce il Centro.

Il Centro invia ogni mese, ai punti nascita, un prospetto contenente il numero di campioni esaminati. Il prospetto, controllato e firmato dai Dirigenti Medici dei punti nascita, viene rinviato al Centro.

Con cadenza semestrale il Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento emette fattura, alle singole ASL, per il totale delle prestazioni effettuate per i punti nascita del loro territorio. La disponibilità dei fondi derivanti dai pagamenti delle ASL è soggetta al regolamento delle prestazioni conto terzi dell'Università.

Costi esami di primo livello

- Spedizione del cartoncino: **nessun costo**
- Dosaggio della IRT su spot: **11 € per campione.**

Costo annuale, stimato su 11.000 nati: 121.000 €

E' prevedibile la necessità di ripetizione dell'esame nello 0,4-0,8% dei neonati.

Il costo per campione include:

- kit diagnostico specifico
- materiale di laboratorio accessorio
- adeguamento del software
- gestione dati ed elaborazioni di report mensili con i Punti nascita della Regione per la verifica dell'esecuzione dello screening su tutti i neonati
- gestione delle procedure di comunicazione dei risultati
- gestione delle procedure di comunicazione con i centri di secondo e terzo livello.

5.3 ESAMI DI SECONDO LIVELLO

- In questo livello il target dei possibili beneficiari è stato individuato, secondo i dati della letteratura scientifica e le risultanze del gruppo di lavoro, nell' 1% dei neonati esaminati, stimando la positività della IRT pari al 1/100 quindi circa **110 neonati**.
 - Per quanto concerne i criteri di individuazione dei soggetti attuatori, l'art. 2 L.R. della n. 102/1997 individua espressamente che, al fine di ridurre, mediante le attività di screening (come quello in esame), il numero dei portatori di handicap mentali, motori e sensoriali, così come prescritto dall'art. 1 della medesima legge regionale, le Aziende USL della Regione Abruzzo devono stipulare apposite convenzioni con l' Università di Chieti, per il funzionamento dei servizi connessi allo screening delle malattie endocrino-metaboliche congenite e alla diagnosi, prevenzione e cura dei difetti congeniti del bambino.
 - Anche per il secondo livello si è affrontato il tema con analoga metodologia dei costi necessari per l'acquisto del materiale da utilizzare per lo screening in questione. Al riguardo si segnalano 3 elementi:
 - 4) L'analisi comparata ha permesso di evidenziare che i costi dei singoli kit per l'esame genetico diminuiscono in maniera direttamente proporzionale all'aumento delle quantità acquistate.
 - 5) si è riscontrato che tale materiale da utilizzare per lo screening è prodotto in regime di unicità da un unico soggetto fornitore.
 - 6) si è effettuata una attività di benchmarking con alcune Regioni ed è emerso che i costi riscontrati nel presente documento sono del tutto congrui ed appropriati.

— L'analisi molecolare del gene CFTR è effettuabile presso il Laboratorio di Genetica Molecolare, dell'Università di Chieti-Pescara che ha una ampia e documentata esperienza per la ricerca delle mutazioni del gene della FC, come si evince dalla letteratura internazionale prodotta da tale centro e dalle circa 300 analisi svolte ogni anno per lo screening dei portatori sani di FC nei soggetti sottoposti a Procreazione Medicalmente Assistita. Il personale operante presso il

laboratorio di Genetica Molecolare è inoltre in grado di svolgere opportuna consulenza genetica per le famiglie dei neonati risultati affetti a seguito dello screening, illustrando il rischio di ricorrenza della patologia, la possibilità di estendere a cascata il test genetico in altri membri della famiglia potenziali portatori sani ed illustrando le possibili misure di prevenzione della malattia. Il laboratorio dello screening neonatale e quello di genetica molecolare sono localizzati all'interno del Campus dell'Università di Chieti, ciò rende agevole e rapido il trasporto del campione (spot) per le analisi genetiche ed evita la necessità di ulteriori prelievi o della spedizione del campione presso altre strutture, con risparmio di tempi e costi.

Il Laboratorio ha già in atto Convenzione con le ASL di Chieti-Lanciano-Vasto e di Pescara per le analisi molecolare del gene CFTR su pazienti con sospetto diagnostico, familiari di pazienti affetti e coppie che si sottopongono a procreazione medicalmente assistita. Tale convenzione è stata stipulata con il Dipartimento di Scienze Psicologiche, della Salute e del Territorio della Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara, a cui afferisce il Laboratorio di Genetica Molecolare che svolge le analisi e il servizio di consulenza genetica. Con cadenza trimestrale il Dipartimento emette fattura alle singole ASL per il totale delle prestazioni effettuate. La disponibilità dei fondi derivanti dai pagamenti delle ASL è soggetta al regolamento delle prestazioni conto terzi dell'Università.

Costi esami di secondo livello

- La spedizione del cartoncino non genera nessun costo in quanto i laboratori che eseguono i test di primo e secondo livello sono localizzati nella stessa struttura
- Analisi di 56 mutazioni del gene CFTR + poliT costo per analisi: 300 € per analisi.

Il costo annuale, stimato su 110 analisi, è pari a 33.000 €.

Il costo per campione è quello già applicato per la convenzione in atto con le ASL di Pescara e Lanciano-Vasto-Chieti (Cod. min. 91.30.1, Analisi di Mutazione del DNA - con reverse dot blot (2-10 mutazioni) x2 = euro 285,00) più euro 15,00 per materiale di consumo e consulenza genetica, e include pertanto:

- kit diagnostico specifico
- materiale di laboratorio accessorio
- consulenze genetiche e presa in carico dei bambini con risultati positivi
- gestione dati ed elaborazioni di report trimestrale inviati alla ASL
- gestione delle procedure di comunicazione dei risultati
- gestione delle procedure di comunicazione con i centri di primo e terzo livello.

5.4 ESAMI DI TERZO LIVELLO

- In questo livello il target dei possibili beneficiari è stato individuato, secondo i dati della letteratura scientifica e le risultanze del gruppo di lavoro, nell' 1% dei neonati esaminati, stimando la positività della IRT pari al 1/100 quindi **110 neonati**.
- Per quanto concerne i criteri di individuazione dei soggetti attuatori, la Regione Abruzzo con legge regionale n. 64 del 20/04/1995 ha istituito il Centro Regionale della Fibrosi Cistica.
- Il costo della prestazione è relativo all'assistenza che il Centro Regionale già fornisce ai pazienti presi in carico.

Il **test del sudore**, gold standard per la conferma o esclusione di malattia è effettuabile presso il **Centro FC regionale, Ospedale S. Liberatore di Atri**. Il test andrà effettuato nei soggetti con 2 mutazioni per conferma diagnostica e va allargato anche ai soggetti con 1 mutazione ai quali, in caso di negatività del Test, verrebbe comunque assicurata una adeguata assistenza in collaborazione con il pediatra curante.

Il Centro regionale FC di Atri è inoltre in grado di prendere in carico i pazienti **POSITIVI**.

- Nel caso di positività dei primi step, gli operatori dei rispettivi centri provvederanno a contattare il Centro regionale FC ed a comunicare alle famiglie interessate l'appuntamento per la definizione della diagnosi presso l'ospedale di Atri.
- Ad opera del Centro FC vanno eseguiti il Test del sudore e le eventuali indagini complementari nei casi dubbi.
- Il Centro Regionale coordina l'attività di counseling ed la consulenza genetica. A tal proposito la facilità di relazione tra gli operatori dei tre step operanti in Regione, già consolidata da tempo, faciliterebbe la corretta consulenza da fornire alle famiglie.

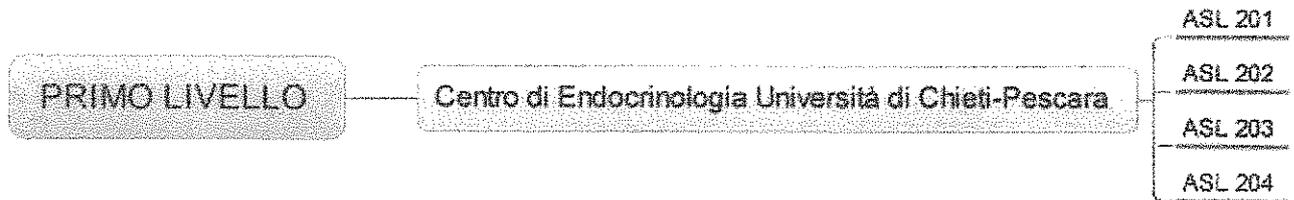
Costi esami di terzo livello

- **COSTO PER UN TEST: 10 €**

Il costo annuale, stimato su 110 analisi, è pari a 1.100 €.

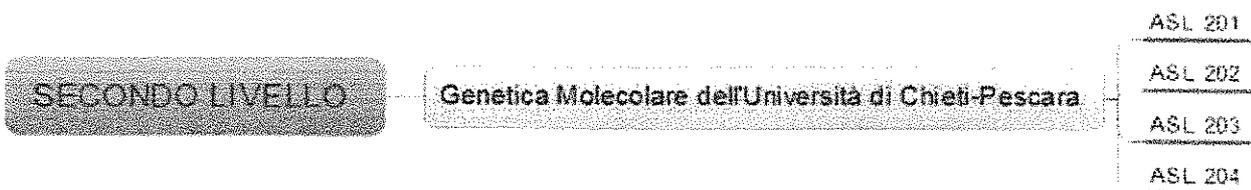
6. STIMA DEI COSTI PER L'ATTIVAZIONE DELLO SCREENING

I costi indicati rappresentano una stima basata sulla distribuzione tendenziale del numero di neonati (11.000) secondo l'andamento storico dei nati della Regione Abruzzo diviso per ASL.



CENTRO DI ENDOCRINOLOGIA UNIVERSITA' DI CHIETI-PESCARA

ASL	Campioni / anno	Costo Euro/anno
201 AVEZZANO SULMONA L'AQUILA	2.447	€ 26.921
202 LANCIANO CHIETI VASTO	3.990	€ 43.887
203 PESCARA	2.463	€ 27.095
204 TERAMO	2.100	€ 23.097
TOTALE REGIONE	11.000	€ 121.000



GENETICA MOLECOLARE UNIVERSITA' DI CHIETI-PESCARA

ASL	Campioni / anno	Costo Euro/anno
201 AVEZZANO SULMONA L'AQUILA	24	€ 7.342
202 LANCIANO CHIETI VASTO	40	€ 11.969
203 PESCARA	25	€ 7.390
204 TERAMO	21	€ 6.299
TOTALE REGIONE	110	€ 33.000

TERZO LIVELLO

Centro Regionale della Fibrosi Cistica presso Atri

ASL 201

ASL 202

ASL 203

ASL 204

ASL	Campioni / anno	Costo Euro/anno
201 AVEZZANO SULMONA L'AQUILA	110	€ 1.100
202 LANCIANO CHIETI VASTO		
203 PESCARA		
204 TERAMO		
TOTALE REGIONE	110	€ 1.100

I costi totali che la Regione Abruzzo dovrà sostenere per l'attivazione dello screening della Fibrosi cistica sono riportati nella tabella seguente:

Livelli Screening	Costo Euro/anno
PRIMO LIVELLO	€ 121.000
SECONDO LIVELLO	€ 33.000
TERZO LIVELLO	€ 1.100
TOTALE	€ 155.100

7. CONCLUSIONI

L'attivazione dello screening neonatale della Fibrosi Cistica, operativo sulla quasi totalità del territorio nazionale, è un intervento non ulteriormente differibile nella Regione Abruzzo. La Regione è, peraltro, dotata di strumenti normativi nonché di strutture e personale in grado di soddisfare i requisiti di un programma efficace ed efficiente.

I vantaggi derivanti dall'esecuzione dello screening nella nostra Regione risultano evidenti per le facilitazioni operative del programma proposto. La rete collaudata delle procedure di campionamento e di invio consente di minimizzare i tempi tecnici garantendo la tempestività della diagnosi e riducendo l'attesa delle famiglie.

D'altra parte è del tutto evidente che investimenti in attività di prevenzione e screening portano a risparmi economici per il sistema sanitario sia a breve che soprattutto a lungo termine.

Nello specifico per la sanità regionale si rileva:

- 1) Riduzione della migrazione presso altri Centri; la diagnosi presso il Centro di riferimento regionale, comporta la presa in carico del paziente diagnosticato che, al momento, in una alta percentuale di casi, viene inviato presso presidi ospedali di altre regioni per la definizione diagnostica o addirittura per la presa in carico.
- 2) Lo screening "a cascata", derivante dalla diagnosi neonatale, comporta una riduzione del numero dei casi/anno, così come evidenziato dalle riduzioni di prevalenza riscontrato in regioni come il Veneto, dove lo screening è operativo da oltre 20 anni.
- 3) La diagnosi neonatale consente alle famiglie interessate una possibile attuazione di misure preventive in caso di gravidanze successive, riducendo un elevato rischio di generare un altro caso di patologia.
- 4) La messa in atto delle misure terapeutiche standardizzate per la cura della Fibrosi Cistica al paziente diagnosticato in epoca neonatale comporta, come da evidenza della letteratura, una riduzione delle carenze nutrizionali e della progressività del danno polmonare con un impatto positivo sull'outcome e sulla qualità di vita del paziente che ha ovvie ripercussioni di farmaco-economia data la migliore evoluzione clinica e la minor incidenza delle complicanze.
- 5) Il risparmio economico che ne deriva, associato al risparmio per ricoveri impropri e/o per individuazione di coppie a rischio, oltre al guadagno in termini di salute, copre ampiamente la spesa necessaria per l'attivazione dello screening.
- 6) Ricevere informazioni di nati in centri di regioni limitrofe e screenati presso altri Centri (es. Marche) al fine di utilizzare come terzo livello il centro abruzzese quale centro di diagnosi definitiva e presa in del paziente.

8. RIFERIMENTI NORMATIVI

- L. n.104/1992 *“Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate”*;
- L. 23 dicembre 1993, n. 548 recante *“Disposizioni per la prevenzione e la cura della fibrosi cistica”*, così come modificata con L. 23 dicembre 2014, n. 190;
- Legge Regionale 20 aprile 1995, n. 64 recante *“Attuazione degli interventi per l'applicazione della legge 23.12.1993. n.548:Disposizioni per la prevenzione e la cura della Fibrosi Cistica”*
- Legge Regionale 16 settembre 1997, n. 102 recante *“Prevenzione degli handicaps preconfezionale, prenatale e neonatale”*
- DPCM del 9 luglio 1999 *“Atto di indirizzo in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l'individuazione e il tempestivo trattamento dell'Ipotiroidismo Congenito, della Fenilchetonuria e della Fibrosi Cistica”*