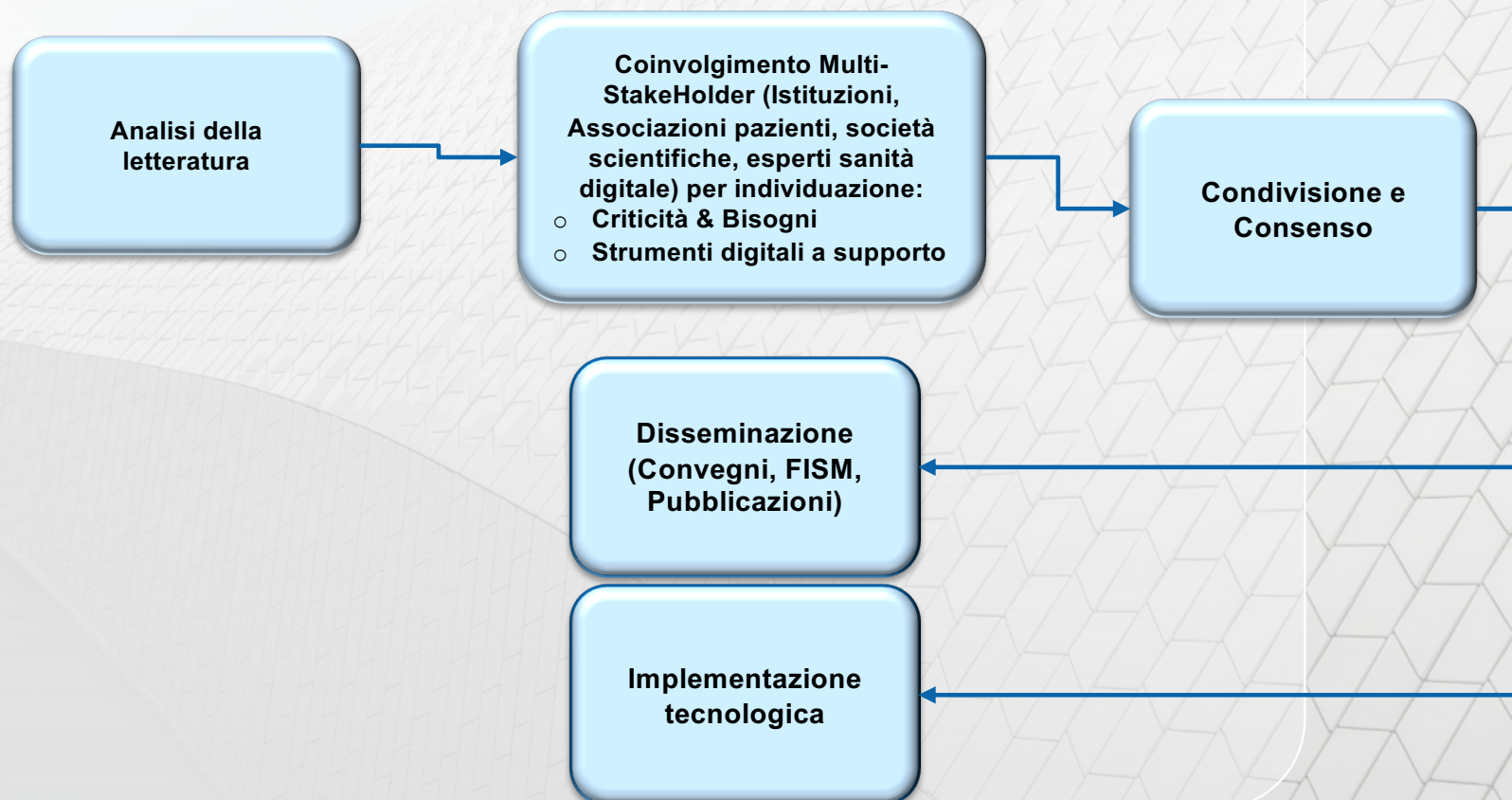


Il Digital Patient Journey della Sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa)

01 La metodologia



Chairperson

Loreto Gesualdo - Presidente, Federazione Italiana Società Medico-Scientifiche (**FISM**)

Professionisti

Emma Diletta Stea – Società Italiana di Nefrologia (**SIN**)

Giuseppina Annicchiarico - Coordinatrice CoReMaR_ **AReSS** Puglia

Laura Bogliolo - Società Italiana di Reumatologia (**SIR**)

Francesco Boscia - Gruppo Italiano di Chirurgia Vitreoretinica (**GIVRE**)

Elena Bresin - Società Italiana di Genetica Umana (**SIGU**)

Furio Colivicchi - Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri (**ANMCO**)

Fabio De Iaco - Società Italiana di Medicina d’Emergenza-Urgenza (**SIMEU**)

Anna Maria De Luca – Società Italiana Farmacologica (**SIF**)

Silvia De Rosa -Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (**SIAARTI**)

Francesco Dentali -Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (**FADOI**)

Michelangelo Mancuso - Società Italiana di Neurologia (**SIN**)

Francesco Pastore - Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche (**FNOPI**)

Mariateresa Pugliano - Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (**SIMTI**)

Diletta Torres - Società Italiana di Nefrologia Pediatrica (**SINEPE**)

Silvio Tafuri -Società Italiana di Igiene (**Siti**)

Vito Tummino - Federazione Italiana delle Società di Psicologia (**FISP**)

Silvia Visentin - Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia (**SIGO**)

Associazione Pazienti

Paolo Chiandotto – Presidente Progetto Alice Associazione per la lotta alla SEU - ETS

03 Il Burden della patologia

- **Incidenza europea:**
2.2-9.4 casi per milione di abitanti /anno (età < 20 anni).

- **Qualsiasi età e genere**

- **Sottodiagnosi.**

Epidemiologia



- **Patologia con alto tasso di morbidità e mortalità:** la terapia con l'inibitore del C5 ha abbattuto tali tassi dal 50% al 10%.

- **Tempo ideale tra esordio dei sintomi, diagnosi e terapia:** 7 giorni.

Sopravvivenza



- **Costo medio per paziente:**
400.000 euro

- **99% a carico del SSN**

Costi



03

Il Patient Journey Teorico

Team multidisciplinare

Nefrologo

Ruolo: Il nefrologo è una figura centrale nel trattamento della SEUA, poiché questa malattia colpisce principalmente i **reni**. Il nefrologo si occupa di monitorare e gestire l'insufficienza renale acuta o cronica, monitorando i **valori renali**, la necessità di **dialisi** e l'eventualità di un **trapianto renale**.

Neurologo

Ruolo: Il neurologo è coinvolto nella gestione delle complicanze neurologiche che possono insorgere nei pazienti con SEUa, come ictus, cefalee e alterazioni dello stato di coscienza. Collabora nella valutazione dei segni neurologici per escludere o monitorare danni al sistema nervoso centrale.

Cardiologo

Ruolo: Il cardiologo gioca un ruolo chiave nel monitoraggio delle complicanze cardiovascolari che possono insorgere in pazienti con SEUa, come ipertensione e scompenso cardiaco. Valuta il coinvolgimento cardiaco nella gestione globale del paziente.

Specialista in Immunologia o Reumatologia

Ruolo: Poiché la SEUA può essere causata da disfunzioni del sistema immunitario e da **mutazioni genetiche** nel complemento, l'immunologo o il reumatologo può essere coinvolto nel trattamento della malattia.

Ematologo

Ruolo: L'ematologo ha un ruolo importante nella gestione dell'**anemia emolitica** e della **trombocitopenia** (riduzione delle piastrine), che sono componenti chiave della SEUA. L'ematologo si occupa anche di eventuali **disordini ematologici** associati alla malattia.

Team multidisciplinare

Medico di pronto soccorso

Ruolo: Ha il compito di riconoscere tempestivamente i segni clinici della malattia, avviare gli esami diagnostici iniziali e stabilizzare il paziente prima del trasferimento a un centro specializzato.

Medico internista

Ruolo: Ha un ruolo fondamentale nella gestione globale del paziente con SEUa, considerando la natura multisistemica della malattia. Si occupa del coordinamento tra le diverse specialità coinvolte, ottimizzando il trattamento delle comorbidità e monitorando l'evoluzione della patologia in un'ottica olistica.

Anestesista rianimatore

Ruolo: Interviene nelle fasi critiche della malattia, quando il paziente necessita di supporto intensivo a causa di complicanze come insufficienza respiratoria o shock. Collabora con il team multidisciplinare per garantire la stabilizzazione emodinamica e la gestione delle terapie intensive, inclusa la necessità di accessi vascolari per la somministrazione di trattamenti salvavita.

Genetista

Ruolo: Il genetista ha un ruolo cruciale nel percorso diagnostico e terapeutico della **Sindrome Emolitico-Uremica Atipica (SEUa)**, considerando che questa condizione è frequentemente associata a **difetti genetici del sistema del complemento**.

Psicologo

Ruolo: Lo psicologo è fondamentale per il supporto emotivo e psicologico del paziente e dei familiari, soprattutto nei momenti critici della diagnosi e nelle fasi di gestione a lungo termine della malattia, fornendo un sostegno nell'affrontare l'impatto psicologico della SEUa.

Farmacista Clinico

Ruolo: Il farmacista clinico è coinvolto nel controllo e nella gestione dei farmaci, soprattutto per trattamenti complessi come quelli immunosoppressori o biologici (es. **eculizumab, ravulizumab, RTX ecc**).

Team multidisciplinare

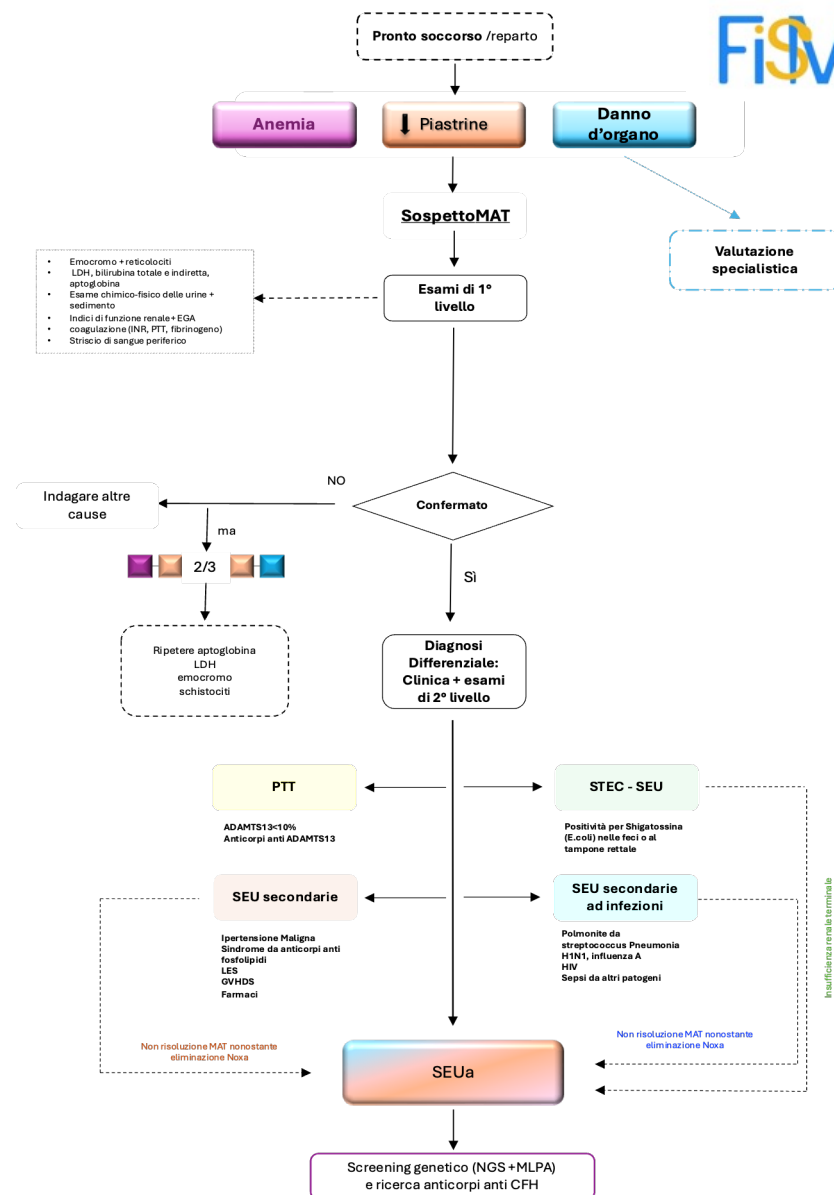
Oculista	Ruolo: Ha il compito di riconoscere tempestivamente i segni clinici delle maculopatie complemento- relate, avviare gli esami diagnostici iniziali e avviare dove possibile il paziente a protocolli sperimentali o compassionevoli.
Ginecologo	Ruolo: Ha un ruolo fondamentale nella gestione globale del paziente con SEUa in corso di gravidanza , considerando la natura delicata del setting di malattia. Si occupa del coordinamento tra le diverse specialità coinvolte, ottimizzando il trattamento delle comorbidità e monitorando l'evoluzione della patologia in un'ottica olistica.
Igienista	Ruolo: Interviene nelle fasi di avvio e di mantenimento della terapia, garantendo in modo coordinato con gli altri specialisti e poi mantenuto nel tempo la massima copertura contro i patogeni capsulati, così da abbattere al massimo il rischio infettivo.
Infermiere	Ruolo: coordinamento e gestione del paziente in ogni punto del suo percorso dall'esordio di malattia alla fase di monitoraggio e follow-up.



Le fasi del PJ teorico Diagnosi E Diagnosi differenziale

Diagnosi

Diagnosi differenziale



ESAMI di 1° LIVELLO

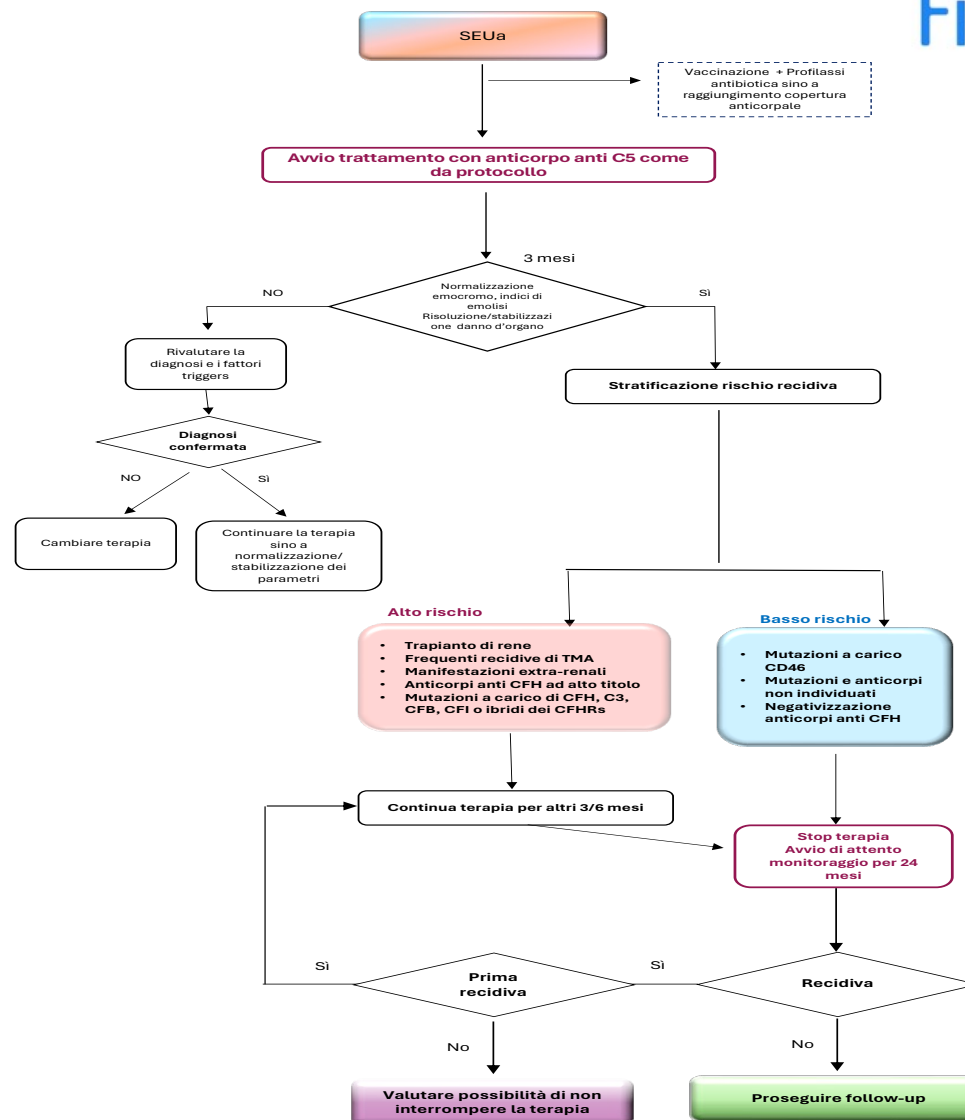
- Emocromo + reticolociti
- LDH, bilirubina totale e indiretta, aptoglobina
- Esame chimico-fisico delle urine + sedimento
- Indici di funzione renale+ EGA
- coagulazione (INR, PTT, fibrinogeno)
- Striscio di sangue periferico

ESAMI di 2° LIVELLO

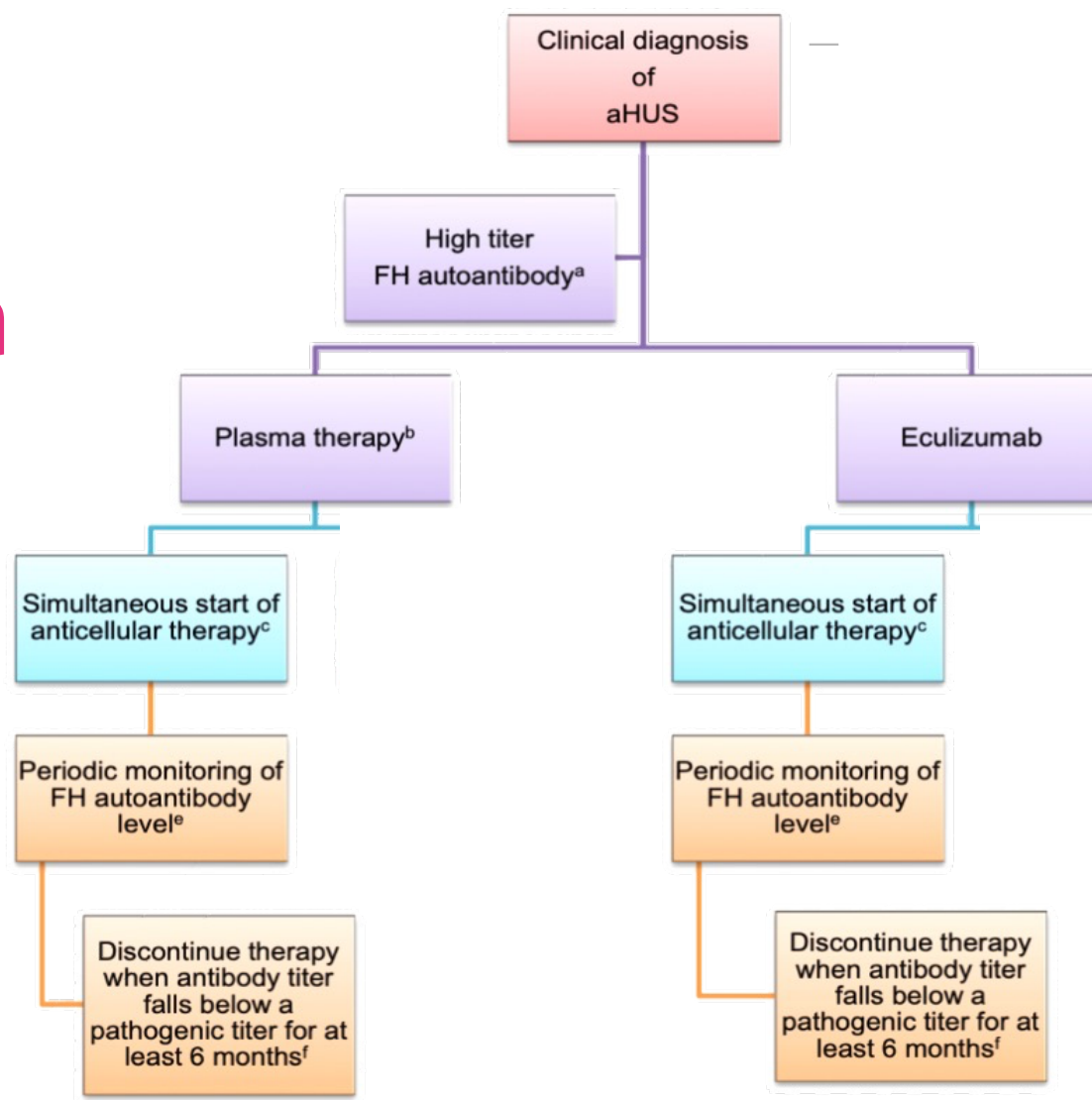
- Test di Coombs diretto
- Autoimmunità: ANA, anti-ENA, ds-DNA, anti-cardiolipina IgG and IgM, anti-beta 2 GP1 IgG and IgM, LAC,
- c-ANCA and p-ANCA, anticorpi anti piastrine; C3 e C4
- Proteinuria delle 24h
- ADAMTS13 attività e ricerca degli anticorpi
- VTEC-STEC (PCR, sierologia, esami colturali, tamponi rettali)
- Antigene urinario dello Streptococcus Pneumoniae
- Cobalamina e folati

Diagnosi Differenziale	Clinica/Raccordo anamnestico	Indagini
CID (Coagulazione Intravascolare Disseminata)	Quadro settico	PT, aPTT, fibrinogeno, D-dimeri
PTT (Porpora Trombotica Trombocitopenica)	Sintomi neurologici: epilessia, nistagmo, diplopia, emiparesi, alterato stato di coscienza, encefalopatia, PRES e coma	ADAMTS13
STEC-HUS (Sindrome Emolitico-Uremica associata a E. coli produttore di Shiga tossina)	Diarrea muco-sanguinolenta, sintomi gastrointestinali, anamnesi positiva per assunzione di cibi a rischio di contaminazione fecale	Tamponi feci/rettali - coltura e PCR, Stx2+/- Stx1, sierologia STEC
Streptococcus pneumoniae	polmonite	Coltura batterica, antigene streptococcico urinario, test di Coombs diretto, antigene di Thomsen-Friedenreich
HIV	Anamnesi di rischio per HIV o sintomi da sindrome da immunodeficienza acquisita	PCR
Altre infezioni	Clinica suggestiva di infezione o stato settico	PCR/sierologia per influenza A/B, CMV, EBV, HIV
Indotta da farmaci	Anamnesi farmacologica	Revisione delle terapie farmacologiche
Metabolica	+/- ipertensione polmonare, +/-quadri malformativi di vario grado	Omocisteina plasmatica, metionina, acido metilmalonico
Ipertensione renovascolare	Soffi addominali, esacerbazione dell'ipertensione all'introduzione del RAASI	Ecografia renale, TC, RM
Ipertensione secondaria		Renina plasmatica e aldosterone
Discrasia delle cellule plasmatiche	-	Elettroforesi sierica/urinaria, catene leggere libere sieriche
LES (Lupus Eritematoso Sistemico)	Anamnesi + o sintomi sistemici riconducibili al LES	ANA, anti-dsDNA
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	Storia anamnestica di trombosi, aborti spontanei, nascite pretermine	Anticorpi anticardiolipina, anticorpi anti-β2-glicoproteina I
Scleroderma	Anamnesi +/- sintomi sistemici riconducibili alla patologia	Anti-Scl70, RNA polimerasi III, anticorpi anticentromero
Preeclampsia	Edemi AAI, ipertensione insorta nell'ultimo trimestre di gravidanza, ipoalbuminemia, proteinuria nefrosica	sFlt-1/PIGF
Neoplasie	Clinica suggestiva, fattori di rischio nell'anamnesi patologica remota, familiare e professionale	Imaging, biopsia

Terapia



Terapia



Terapia

Revisione e adattamento del trattamento

- **Rivalutazione periodica:** Ogni sei mesi, rivedere la necessità di continuare il trattamento con inibitori del complemento sulla base delle condizioni del paziente, considerando eventuali miglioramenti clinici o stabilizzazioni. La sospensione del trattamento può essere presa in considerazione per i pazienti in remissione stabile, ma con un attento piano di monitoraggio post-trattamento

Fonte: (kdigo 2024 complement)(consensus).

Ricerca clinica e sperimentazioni: Includere i pazienti in studi clinici, quando disponibili, per l'accesso a nuovi trattamenti o a protocolli di trattamento innovativi, particolarmente per quei pazienti che non rispondono alla terapia standard.

Follow-up

Gestione multidisciplinare e supporto paziente

- **Team multidisciplinare:** Coinvolgere nefrologi, ematologi, immunologi, genetisti, psicologi ed in base al danno d'organo avuto in fase acuta lo/gli specifici specialisti (neurologi, cardiologi ecc..) per garantire un approccio completo ed olistico. Creare una rete di supporto tra ospedali e centri di riferimento specializzati per malattie rare per gestire eventuali complicanze e consultare esperti in caso di necessità.
- **Educazione del paziente e dei familiari:** Fornire informazioni complete sulla malattia, sui trattamenti e sui possibili effetti collaterali, incluse infezioni e ricadute. Formare il paziente per riconoscere i primi sintomi di una potenziale ricaduta e incoraggiarlo a segnalare immediatamente eventuali segni suggestivi di malattia.

Fonte: (consensus)

Criticità e bisogni

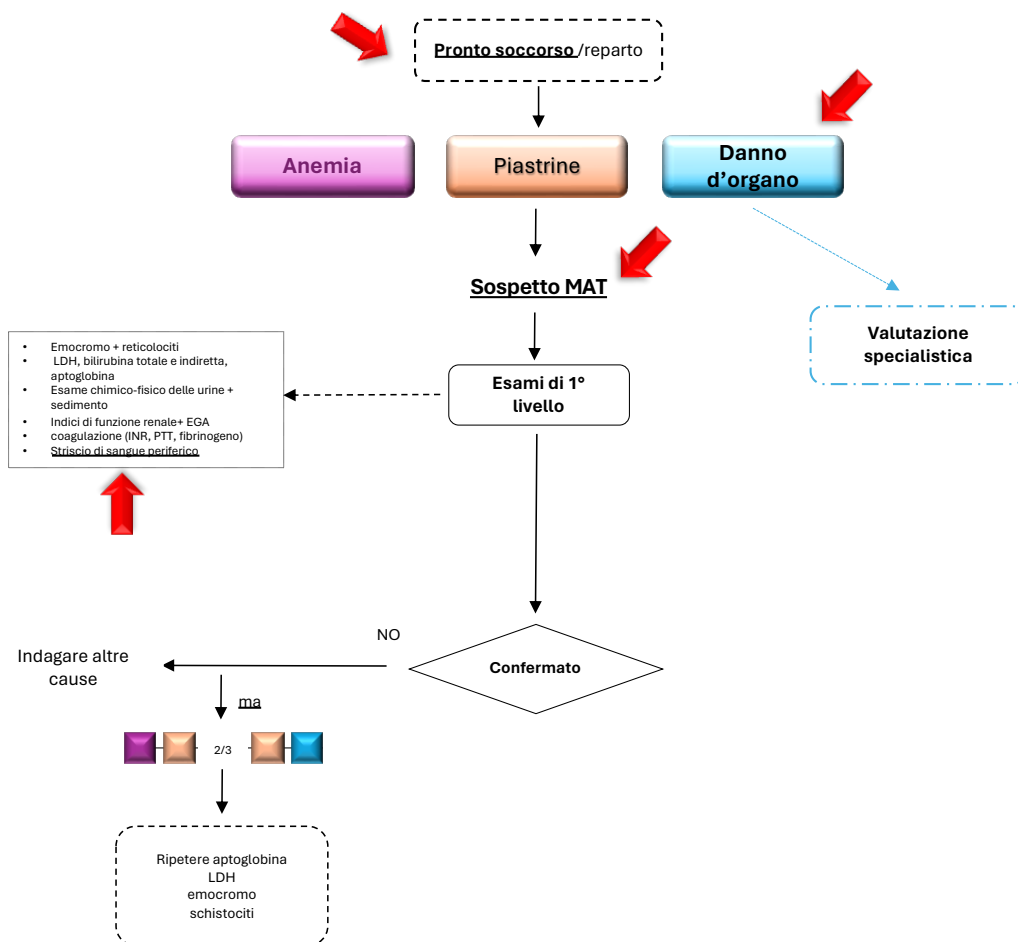
Diagnosi

Formazione Insufficiente: Scarsa conoscenza della malattia come conseguenza anche della sua rarità.

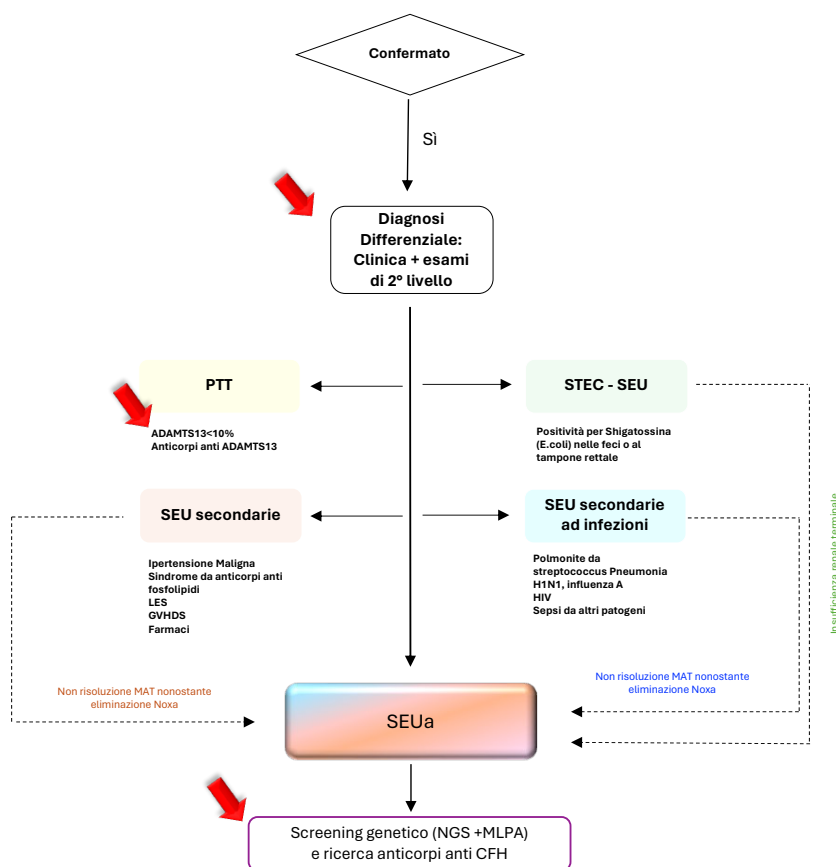
Sintomi Aspecifici e Variabilità Clinica: la forte variabilità clinica e la presenza di scenari patologici concomitanti, come infezioni, crisi ipertensive, coinvolgimento neurologico e cardiaco possono anch'essi fuorviare e prolungare il processo diagnostico.

Disparità Geografiche: Accesso non uniforme ai centri specializzati per la diagnosi precoce.

Mancata esecuzione di test diagnostici: alcuni test diagnostici anche di primo livello quali LDH non sono presenti in tutte le routine di Pronto soccorso. Inoltre l'esecuzione dello striscio di sangue periferico non è sempre agevole.



Diagnosi differenziale



Difficoltà nel Distinguere SEUa da Altre Microangiopatie Trombotiche

Mancata disponibilità in molti centri di test di laboratorio essenziali per la diagnosi differenziale: ADAMTS13

Assenza di Linee Guida Uniformi: Mancanza di un consenso standardizzato a livello nazionale e internazionale sulla diagnosi differenziale.

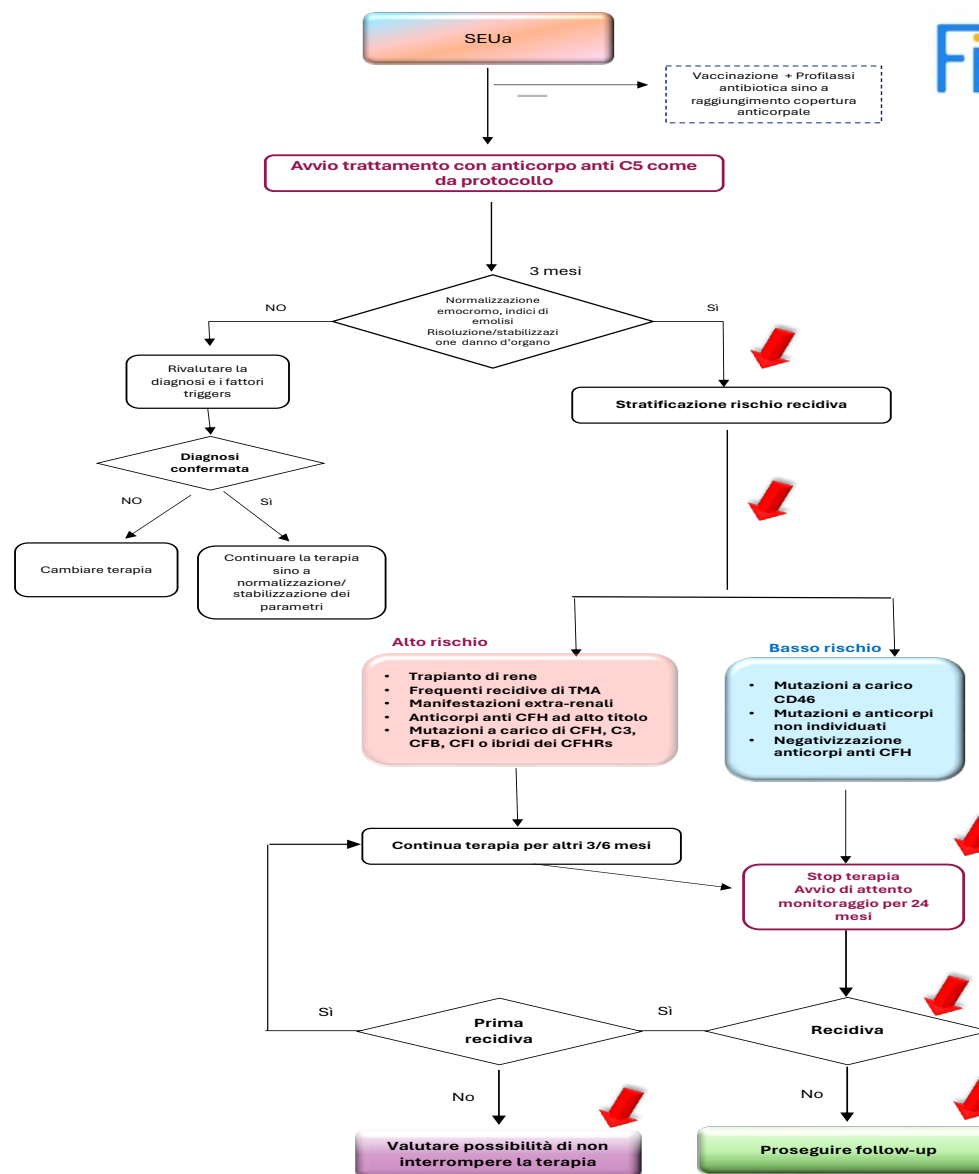
Centri di Diagnostica Genetica Limitati: Presenza di pochi centri specializzati nella diagnosi genetica.

Terapia

Durata e Modalità di Somministrazione: Assenza di un consenso uniforme sulla durata del trattamento e sugli intervalli di somministrazione degli anticorpi anti-C5.

Test di Monitoraggio: Mancanza di test per la diagnosi precoce di recidiva e difficoltà di interpretazione dei test disponibili.

Stratificazione del rischio: Non esecuzione sistematica della stratificazione del rischio in molti centri per mancanza degli esiti della genetica o cattiva interpretazione degli stessi in assenza di un team multidisciplinare comprendente il genetista che discuta e analizzi ciascun caso.



Follow-up

Modello di Centri Hub: La distribuzione disomogenea dei centri specializzati porta a disuguaglianze nell'accesso al follow-up.

Mancanza di Integrazione Territoriale: Difficoltà di collaborazione con i referenti "spoke" locali.

Supporto Psicologico: Monitoraggio insufficiente delle risorse emotive e psicologiche nel lungo termine.

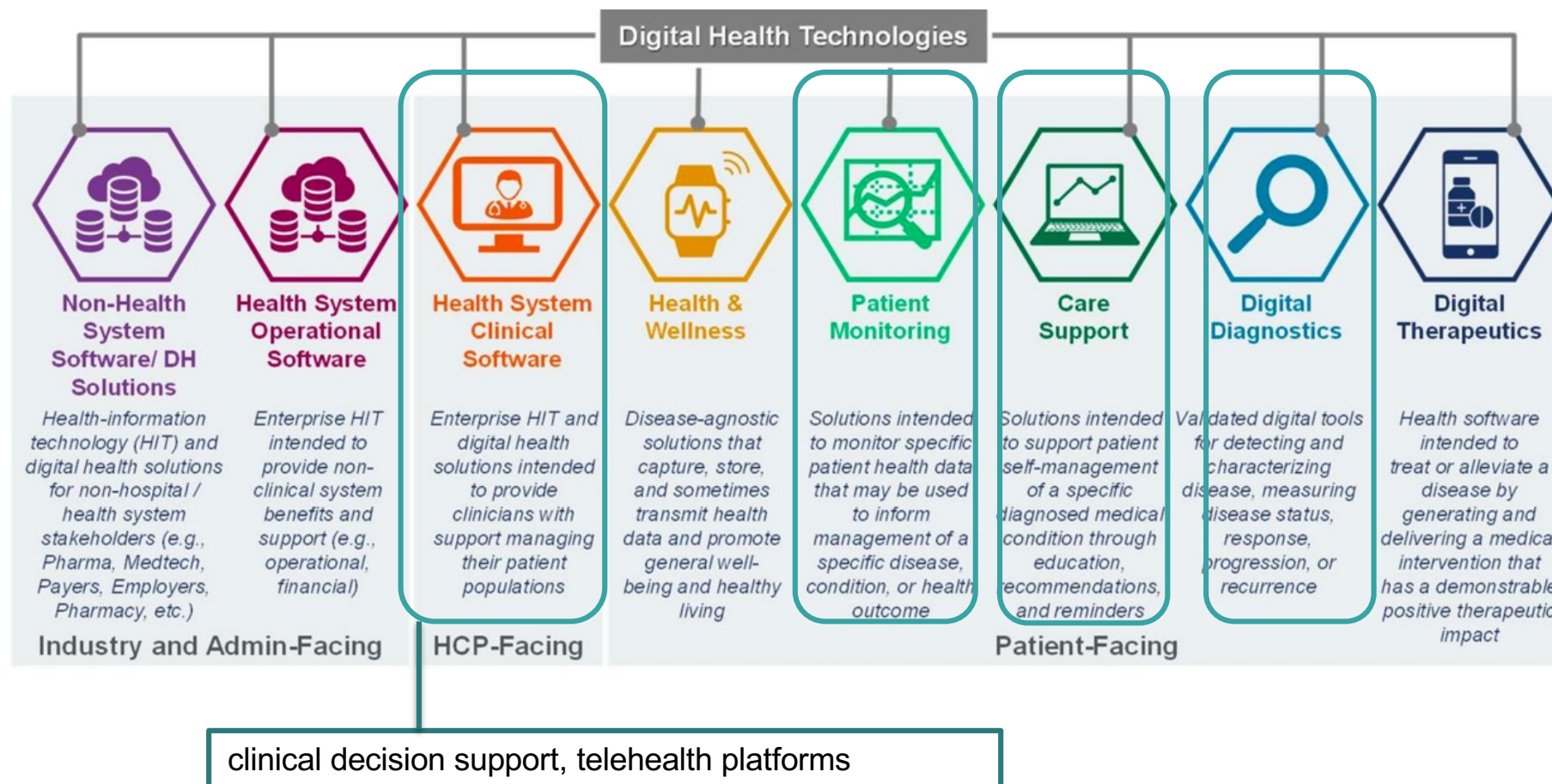
Comunicazione Inadeguata: Necessità di canali di comunicazione più efficaci tra medici e centri di cura.

Coinvolgimento di Team Multidisciplinari: Difficoltà di accesso a team specializzati per pazienti in aree remote.

12 Il PJ Digital Enriched



Digital Health Technology Categorization



Documento della Digital Therapeutics Alliance, in valutazione per proposte di legge in Italia

Digital Health Technologies

DHT Category	Health & Wellness	Patient Monitoring	Care Support	Digital Diagnostics	Digital Therapeutics
Overview	Disease-agnostic digital health solutions that primarily capture and store general health data and promote healthy living	Digital solutions intended to monitor specific health data, which may be interpreted by physician for clinical management	Digital solutions intended to help patients better manage their care of a specific disease or medical condition	Validated digital tools and software that deliver a diagnosis or prognosis of a specific disease or medical condition	Health software intended to treat or alleviate a specific disease or medical condition by generating and delivering a medical intervention
Claims	✗ No claims to treat, improve, or diagnose a medical condition	~ May make non-clinical claims to assess patient data	~ May make non-clinical claims to improving health-adjacent measures (e.g., adherence)	✓ Make a clinical claim to diagnose or assess a specific disease or medical condition	✓ Make a clinical claim to treat or alleviate a specific disease or medical condition
Intervention Delivery	✗ Does not deliver a medical intervention	~ Collects health data to inform HCP decision making around medical intervention	~ May recommend actions for patients to better manage care or inform HCPs but does not deliver medical intervention	✓ Software drives medical intervention through a formal diagnosis or assessment	✓ Software itself generates and delivers a medical intervention
Evidence Requirements	✗ Not required	~ Non-clinical claims to assess patient data, must be validated and meet a regulatory agency's quality requirements	~ Any non-clinical claims (e.g., adherence) must be validated and meet a regulatory agency's quality requirements	✓ Diagnostic accuracy must be validated and meet a regulatory agency's quality requirements	✓ Efficacy claims must meet a regulatory agency's quality requirements
Regulatory Implications	✗ No regulatory oversight	~ May require regulatory approval and labeling	~ May require regulatory approval and labeling	✓ Regulated solution with label for indication, usage, evidence, warnings, etc.	✓ Regulated solution with label for indication, usage, evidence, warnings, etc.

Patient Facing DHT Differentiation

Patient Monitoring Technologies

The data must be collected by a patient-facing device that does not require the supervision of a healthcare provider supervision (e.g. genomic or medical imaging data)

Monitoring may either be continuous (e.g., continuous glucose monitor) or recorded intermittently at the patient's discretion

Patient-facing digital health solutions are intended to monitor patient health data that may be used to inform management of a specific disease, medical condition, or health outcome with the interpretation of a healthcare professional

Encompasses any data related to the patient, including physiological data, patient reported outcomes, medication adherence, and patient environment

Patient monitoring solutions may provide data to inform clinical management but do not interpret that data in the context of a health condition to drive management

Patient Monitoring Definition

Care Support Technologies

Can include self-management of logistics (e.g., care coordination and appointment scheduling) and/or disease (e.g., techniques for symptom management)

Does not include claims to improve primary health outcomes but may improve management metrics such as patient experience and medication adherence

*Patient-facing digital health solutions intended to **support patient self-management** of a specific **diagnosed** medical condition through **educational resources, recommendations, and/or reminders***

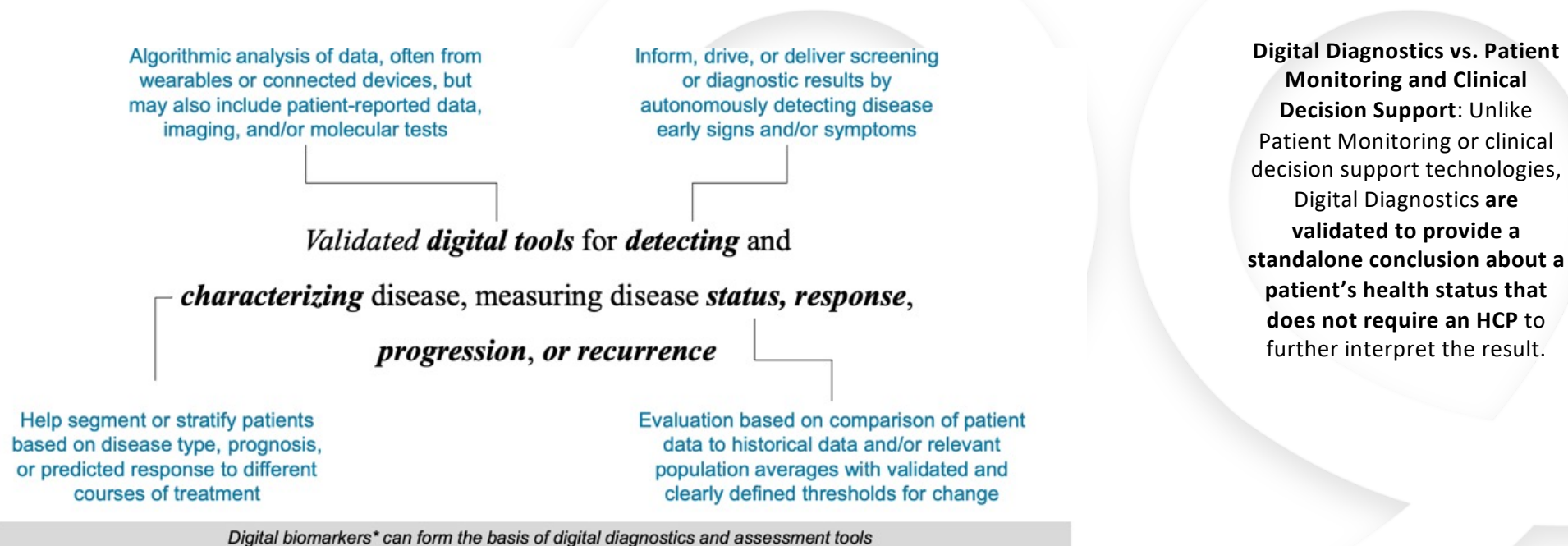
Content can be tailored to the end-user based on patient-specific inputs and should be based on standard of care and/or peer-reviewed literature

Recommendations may be delivered by (1) the software itself as interactive (guided exercises, alerts) and non-interactive material (articles, videos) or (2) a medical or non-medical professional

Care Support Definition



Digital Diagnostic Technologies



Digital Diagnostics Definition

* Physiological and behavioral measures passively collected through sensors via wearables, smartphone, or other connected devices in a natural setting.

Strumenti Digitali Proposti

Tele*

Televisita
Telemonitoraggio
Teleconsulto
Teleassistenza (1)

Medical Devices

Apparecchi,
software, sostanza
o altro prodotto
impiegati per
diagnosi, terapia,
controllo,
attenuazione di
malattia o
handicap.

E-PRO

I Patient Reported Outcome (PRO):
strumenti scientifici,
fruibili tramite APP
o WEB, che
riflettono la
prospettiva e
l'esperienza delle
persone in
relazione al loro
trattamento o
condizione di
malattia, dando
valore e qualità
all'informazione
che viene dalle
persone stesse.

Digital Patient Support Program

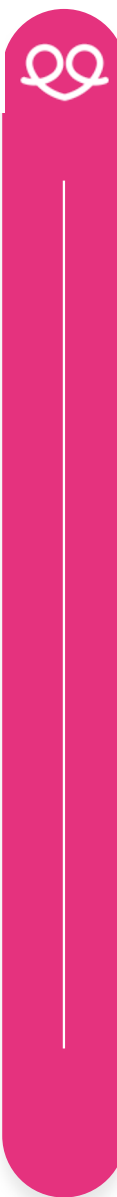
I D-PSP sono
programmi che
integrano una
componente digitale
nel percorso di cura,
offrendo supporto e
informazioni
attraverso
piattaforme online e
app mobili. Pensati
e co-creati con
medici e pazienti;
aumentano il
coinvolgimento dei
nuovi pazienti,
migliorano le
relazioni con i
medici e genera dati
significativi
sull'aderenza alla
terapia.

Health Workflow Manager

- Workflow manager
- Protocolli
- Procedure
- Piani di Assistenza
- Health Rule Engine

AI

- Moduli per la lettura intelligente dei referti
- Patient Summary
- LLM



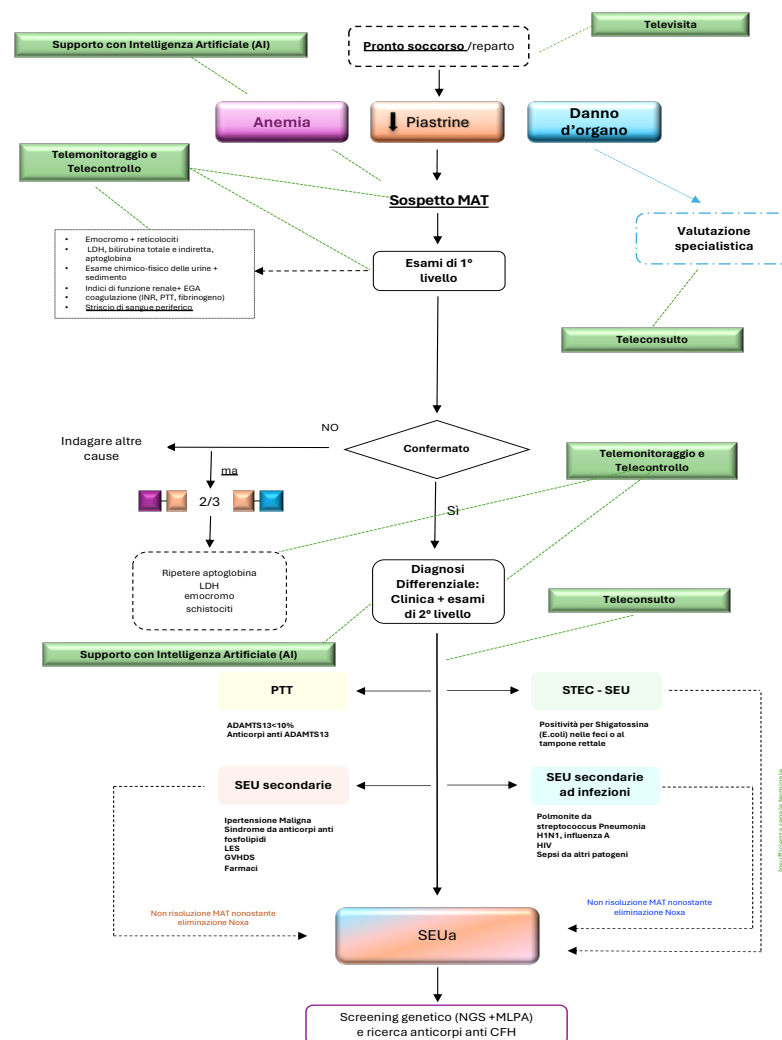
Televisita: Consente visite mediche a distanza per facilitare l'identificazione di sintomi e sospetti diagnostici iniziali.

Telemonitoraggio e Telecontrollo: Monitoraggio a distanza dei parametri clinici, migliorando l'identificazione precoce di segnali clinici sospetti.

Teleconsulto: Agevola lo scambio di informazioni tra vari specialisti, facilitando un approccio multidisciplinare per la diagnosi differenziale.

Supporto con Intelligenza Artificiale (AI): Strumenti di supporto clinico basati su AI per l'analisi di dati clinici e l'identificazione di modelli diagnostici predittivi.

Interoperabilità dei Dati: Implementazione di sistemi interoperabili che analizzano dati provenienti da FSE, cartelle cliniche elettroniche e registri nazionali.



Teleassistenza: Supporto remoto continuo da parte del personale sanitario per la gestione delle terapie a domicilio.

Telerefertazione: Digitalizzazione e trasmissione rapida dei referti medici per accelerare i percorsi terapeutici.

Integrazione di Sistemi Digitali: Implementazione di tecnologie per la gestione digitale del Piano Terapeutico, garantendo aggiornamenti in tempo reale e maggiore aderenza alla terapia.

Supporto Psicologico Digitale (DTx): Utilizzo di Terapie Digitali (DTx) per fornire interventi per ansia e depressione tramite software approvati e validati, facilitando l'accesso equo e continuativo al supporto psicologico.

Telemonitoraggio Avanzato: Utilizzo di dispositivi per il monitoraggio remoto e raccolta di Patient Reported Outcomes (ePROs) per una sorveglianza continua e personalizzata della condizione clinica.

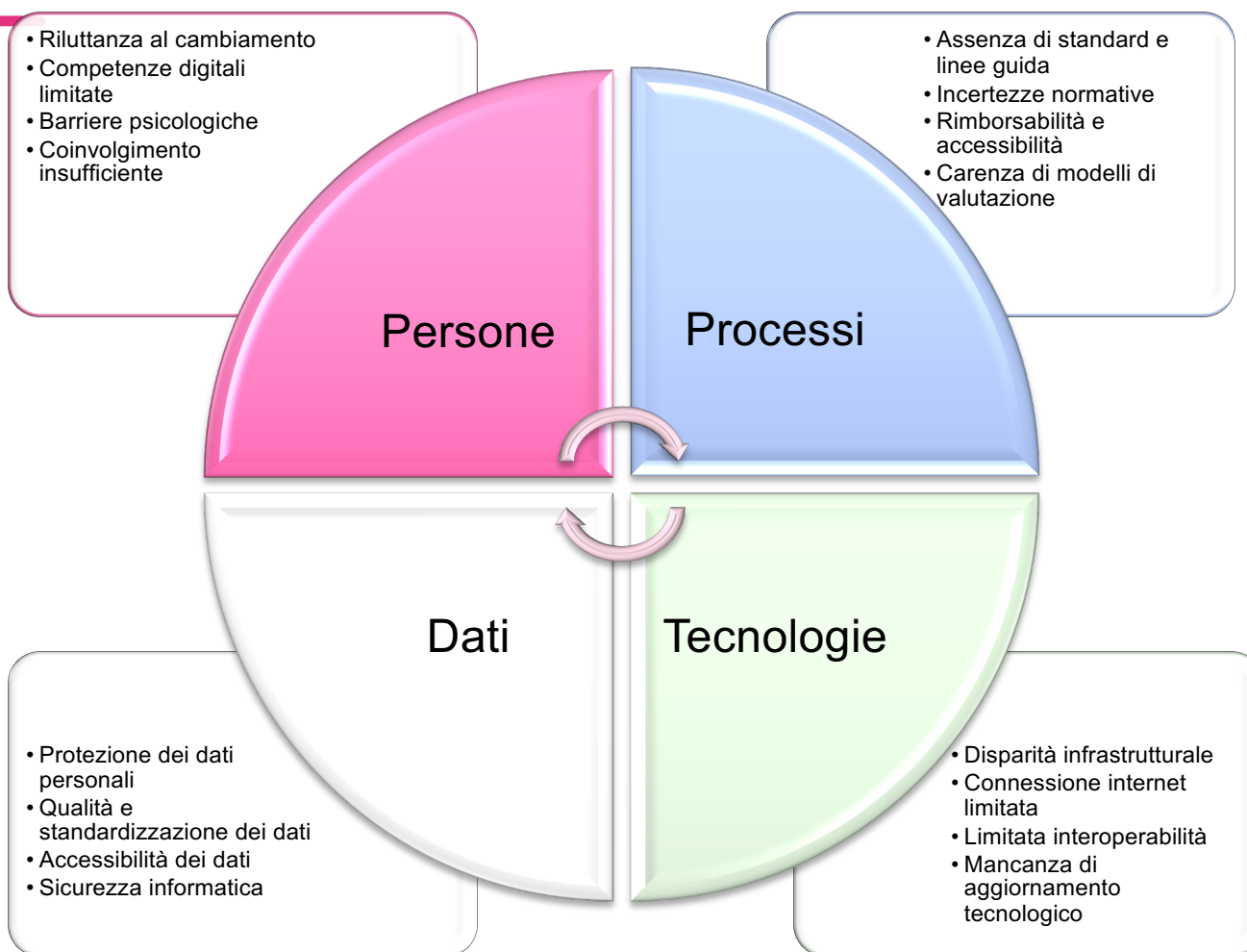
Teleconsulto Multidisciplinare: Consultazioni periodiche a distanza tra medici specialisti (nefrologi, genetisti, cardiologi) per la gestione globale e personalizzata del paziente.

Digitalizzazione del Follow-up: Introduzione di promemoria intelligenti per appuntamenti, esami e scadenze terapeutiche per migliorare la compliance del paziente.

Diario dei Sintomi e Qualità di Vita: Strumenti digitali per il tracciamento dei sintomi e della qualità di vita, condivisione controllata di dati per facilitare il monitoraggio clinico.



Barriere



flooXi

Grazie per l'attenzione

The logo for FISM (Fédération Internationale de Musique) is displayed within a white rectangular box. It features the letters 'FiSM' in a bold, sans-serif font. The 'Fi' is blue, and the 'SM' is blue. A yellow stylized musical note or 'S' shape is integrated into the design, positioned between the 'i' and the 'S'.