



Regione Campania
Il Presidente

*Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/4/2010)*

DECRETO n. 27 del 14.03.2012
Rif. lettera g)

Oggetto: “Adeguatezza terapeutica nella prescrizione del medicinale Alitretinoina (Toctino) nel trattamento dell'eczema cronico severo delle mani”- Individuazione Centri

PREMESSO

- a. che con delibera del Consiglio dei Ministri in data 24 luglio 2009 si è proceduto alla nomina del Presidente pro - tempore della Regione Campania quale Commissario ad acta per il risanamento del servizio sanitario regionale, a norma dell'articolo 4 del decreto-legge 1° ottobre 2007, n. 159, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 novembre 2007, n. 222;
- b. che con delibera del Consiglio dei Ministri in data 29 aprile 2010 si è proceduto alla nomina del nuovo Presidente pro - tempore della Regione Campania quale Commissario ad acta per la prosecuzione del Piano di rientro, secondo i programmi operativi previsti dall'art. 2, comma 88, della legge n.191/2008, tenuto conto delle specifiche prescrizioni ed osservazioni comunicate dal Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali e dal Ministero dell'economia e delle finanze, in occasione della preventiva approvazione dei provvedimenti regionali attuativi degli obiettivi previsti dal Piano di rientro, ovvero in occasione delle riunioni di verifica trimestrale ed annuale con il Comitato per la verifica dei livelli essenziali di assistenza ed il tavolo per la verifica degli adempimenti, di cui agli articoli 9 e 12 dell'intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005, , con particolare riferimento a specifici azioni ed interventi, identificati in venti punti;
- c. che con deliberazione del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2011, il dott. Mario Morlacco e il dott. Achille Coppola sono stati nominati Sub Commissari con il compito di affiancare il Commissario ad acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale ai sensi della deliberazione del Consiglio dei Ministri del 29.04.2010;
- d. che detta delibera di nomina dei sub commissari attribuisce al dott. Achille Coppola il compito di affiancare il Commissario ad acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere con riferimento, tra gli altri, a quello di cui alla lettera g) “razionalizzazione della spesa farmaceutica convenzionata”;

VISTI

- a. il Decreto-Legge 31 maggio 2010, n. 78, convertito nella Legge n. 122 del 30 luglio 2010, intitolato “Misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e di competitività economica”;
- b. gli indicatori sulla spesa farmaceutica fissati dall'AIFA in attuazione dell'art. 11, comma 7, lettera b) del D.L. 78/2010 (“*Tabelle di raffronto della spesa farmaceutica fra le singole regioni sulla base dei migliori risultati in termini di principi attivi non coperti da brevetto, ovvero a prezzo minore rispetto al totale della medesima categoria terapeutica equivalente*”), resi disponibili attraverso il cruscotto del Sistema Tessera Sanitaria;
- c. il decreto commissariale n. 15 del 13.11.2009 “Piano di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera”;
- d. il decreto commissariale n. 44 del 19.03.2010 “*Misure di controllo della spesa farmaceutica*”;

*Regione Campania**Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/4/2010)*

CONSIDERATO necessario assicurare i livelli essenziali di assistenza e la razionalizzazione della spesa attraverso la predisposizione di un percorso diagnostico terapeutico al fine di assicurare l'appropriatezza prescrittiva;

PRESO ATTO inoltre della nota n. STDG/1847 del 30.11.2010 dell'Agenzia Italiana del Farmaco ad oggetto "Determinazione AIFA n. 1687/2010 Medicinale Toctino" che in merito ha chiarito:

- il monitoraggio è previsto solo per le prescrizioni a carico del SSN
- la prescrizione è riservata ai Centri Ospedalieri e Universitari con servizio di dermatologia allergologica anche per le prescrizioni di cui il paziente eventualmente si assuma l'onere dell'acquisto ...
- l'individuazione dei centri... è competenza esclusiva della Regione;

PRESO ATTO dell'Elaborato Tecnico denominato " Prescrizione e somministrazione del medicinale Alitretinoina (Toctino) nel trattamento dell'eczema cronico severo delle mani", predisposto da medici specialisti in dermatologia esperti nella cura dell'eczema delle mani;

CONSIDERATO che il citato allegato tecnico risponde ai requisiti necessari a garantire la cura dei pazienti affetti da tale patologia assicurando l'appropriatezza prescrittiva, la sicurezza del paziente e la razionalizzazione della spesa ed in particolare:

- Percorso diagnostico terapeutico – Indicazioni terapeutiche e durata del trattamento
- Requisiti e obblighi dei centri prescrittori
- Tollerabilità, monitoraggio e farmacovigilanza – Programma di prevenzione della gravidanza
- Scheda Regionale per la prescrizione del medicinale Alitretinoina (Toctino)

RAVVISATA la necessità

- a. di recepire il suddetto Elaborato Tecnico;
- b. di individuare i Centri prescrittori PSOCARE insistenti nella rete regionale dei centri prescrittori che presentano i requisiti di legge per la prescrizione della specialità medicinale Toctino, ridotti del 20% come richiesto dal Decreto Commissariale 15/2009;
- c. di riservare pertanto la prescrizione ai seguenti Centri già individuati nello Studio Osservazionale Psocare, inseriti nella Rete Regionale dei Centri prescrittori ridotti del 20%, nel rispetto del Decreto Commissariale 15/2009 assicurando il trattamento su tutto il territorio regionale:
 1. UO Dermatologia - Dipartimento di patologia sistematica - Università di Napoli Federico II;
 2. UO Clinica Dermatologica e Venereologica - Seconda Università di Napoli;
 3. UO Dermatologia - AO San Giuseppe Moscati - Avellino;
 4. UO Dermatologia - AO Gaetano Rummo - Benevento;
 5. UO Dermatologia - AO S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona - Salerno;
 6. UOC Dermatologia – U.O. Psoriasi/Psocare - AO S. Anna e S. Sebastiano - Caserta;
 7. UO Dermatologia - PO di Polla e S. Arsenio - ASL SA – S.Arsenio (SA);
 8. UO Dermatologia – P.O. S.M. della Speranza – ASL SA – Battipaglia (Sa)
 9. U.O. Dermatologia P.O. Ascalesi – ASL NA 1 Centro - Napoli
 10. UO Dermatologia - PO S. Gennaro dei Poveri - ASL NA1 Centro - Napoli;
- d. di confermare quale Centro di Coordinamento Regionale per le attività di monitoraggio la UOC di Dermatologia dell'Università Federico II di Napoli, già individuata, con D.G.R. n. 1690 del

*Regione Campania**Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/4/2010)*

26.11.2005 quale Centro di coordinamento regionale per il trattamento della psoriasi moderata-severa con farmaci biologici nell'ambito del protocollo di Studio PSOCARE ;

VISTA la DGRC n. 4064/2001;
VISTA la DGRC n. 1018/2001

DECRETA

Per quanto esposto in premessa e che qui si intende integralmente riportato,

1. di recepire l'Elaborato Tecnico denominato "Prescrizione e somministrazione del medicinale Alitretinoina (Toctino) nel trattamento dell'eczema cronico severo delle mani" che è allegato sub 1 al presente decreto per formarne parte integrante e sostanziale;
2. di riservare la prescrizione ai seguenti Centri già individuati nello Studio Osservazionale Psocare ridotti del 20% come previsto dal Decreto Commissariale 15/2009 ed in possesso dei requisiti di legge:
 1. UO Dermatologia - Dipartimento di patologia sistematica - Università di Napoli Federico II;
 2. UO Clinica Dermatologica e Venereologica - Seconda Università di Napoli;
 3. UO Malattie veneree e parassitarie - Seconda Università di Napoli;
 4. UO Dermatologia - AO San Giuseppe Moscati - Avellino;
 5. UO Dermatologia - AO Gaetano Rummo - Benevento;
 6. UO Dermatologia - AO S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona - Salerno;
 7. UOC Dermatologia – U.O. Psoriasi/Psocare - AO S. Anna e S. Sebastiano - Caserta;
 8. UO Dermatologia - PO Andrea Tortora - ASL SA - Pagani (SA);
 9. UO Dermatologia – P.O. S.M. della Speranza – ASL SA – Battipaglia (Sa)
 10. UO Dermatologia - PO S. Gennaro - ASL NA1 - Napoli;
11. di confermare quale Centro di Coordinamento Regionale per le attività di monitoraggio la UOC di Dermatologia dell'Università Federico II di Napoli, già individuata, con D.G.R. n. 1690 del 26.11.2005 quale Centro di coordinamento regionale per il trattamento della psoriasi moderata-severa con farmaci biologici nell'ambito del protocollo di Studio PSOCARE ;
 3. di stabilire che il monitoraggio è previsto solo per le prescrizioni a carico del SSN e che la prescrizione sia a carico del SSN che a carico dei pazienti, è riservata ai Centri Ospedalieri e Universitari con servizio di dermatologia allergologica individuati con il presente provvedimento;
 4. di richiamare le aziende sanitarie alla vigilanza delle prescrizioni farmaceutiche in regime di SSN ed in particolare alla verifica delle condizioni di prescrivibilità previste dalla Determinazioni Aifa citata e dal presente provvedimento oltre agli adempimenti previsti dalla L. 425/96, e s.i.;
 5. di dare atto che dal presente provvedimento non derivano oneri a carico dell'Amministrazione Regionale
 6. di inviare il presente provvedimento all'AGC 19 Piano Sanitario Regionale; all'AGC 20 Assistenza Sanitaria; al Settore Farmaceutico ; al Settore Stampa, Documentazione e Informazione e Bollettino Ufficiale; al B.U.R.C. per la pubblicazione.

**Il Commissario ad Acta
Stefano Caldoro**



Regione Campania

Il Presidente

*Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/4/2010)*

Si esprime parere favorevole

Il Sub Commissario

Dott. A Coppola

Si esprime parere favorevole

Il Sub Commissario

Dott. M.Morlacco

Il Coordinatore dell'Area 19

Piano Sanitario Regionale e Rapporti

Con gli organi istituzionali delle AASSLL

E delle AA.OO.

Dott. A. D'Ascoli

Il Coordinatore dell'Area 20

Assistenza Sanitaria

Dott. M.Vasco

Il Dirigente del Settore

Farmaceutico

Dott.ssa Margherita De Florio

La Dirigente del Servizio

Assistenza Farmaceutica

Dott.ssa Lucilla Palmieri

Il Dirigente del Servizio

Compensazione-Mobilità extra reg.

Dott. Luigi Riccio

Il Funzionario

Settore Farmaceutico

D.ssa Anna Pisani

ELABORATO TECNICO PER LA PRESCRIZIONE E SOMMINISTRAZIONE DI ALITRETINOINA (TOCTINO®) NEL TRATTAMENTO DELL'ECZEMA CRONICO SEVERO DELLE MANI

I – L'ECZEMA CRONICO DELLE MANI

DEFINIZIONI, CLINICA E CLASSIFICAZIONE

Le dermatiti eczematose delle mani (DEM) rappresentano un gruppo eterogeneo di dermopatie infiammatorie per le quali sono stati proposti differenti inquadramenti. Il quadro clinico è spesso complesso e talvolta difficilmente etichettabile, tenuto conto che l'eziopatogenesi può essere multifattoriale e diverse situazioni cliniche possono confluire e sovrapporsi nello stesso momento o in tempi diversi, sotto l'azione combinata di fattori esogeni ed endogeni. Sebbene attualmente si tenda a riconoscerne tre principali forme (dermatite da contatto irritante, dermatite allergica da contatto e dermatite atopica delle mani), forme miste sono di comune riscontro. Ne consegue che la durata della sintomatologia e la scarsa risposta al trattamento e alla prevenzione assumono sempre più un ruolo centrale nell'inquadramento delle DEM, consentendo, in particolare, l'identificazione nosologica di una forma cronica (dermatite eczematosa cronica delle mani: DECM), nel cui decorso possono prevalere incidentalmente diverse fasi clinico-evolutive (vescicolare, desquamativa, ipercheratosica). Le caratteristiche cliniche delle tre principali forme di DECM sono riassunte in Tabella 1. La terminologia "eczema cronico delle mani" è attualmente utilizzata come sinonimo di DECM.

EPIDEMIOLOGIA

La DEM è tra le malattie cutanee più frequenti, anche se la gravità varia da forme molto lievi a casi cronici gravi e refrattari alla terapia convenzionale. Le stime di prevalenza variano tra il 3 ed il 12% della popolazione generale (1-5). La proporzione di DECM grave viene stimata intorno a circa il 5-7% di tutti i casi di DEM e la percentuale di pazienti refrattari alla terapia topica è pari a circa il 50% di essi. È quindi possibile stimare che la proporzione di pazienti interessati dalla forma grave e refrattaria di DECM sia compresa tra 0,75 e 4,2 casi ogni 1000 abitanti (6). Trasferendo tali dati alla realtà campana, considerando dai dati ISTAT 2007 la popolazione adulta (età compresa tra 18 e 75 anni) della regione pari a 4.238.065, è quindi possibile stimare che la forma grave e refrattaria di DECM possa interessare non meno di 3.000 soggetti, di cui il 60% "accessibili", cioè correttamente diagnosticati in strutture di riferimento.

IMPATTO ECONOMICO E SOCIALE

La DEM ha un'impatto notevole sul piano economico-sociale e sulla qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti (7). Circa il 28% dei pazienti con DEM risulta inabile al lavoro a causa della patologia e nel 12% dei casi l'inabilità sussiste per un periodo superiore a 12 settimane (8). Inoltre, circa l'85% dei pazienti riferisce di avere problemi nello svolgere le normali attività quotidiane (es.: pulire casa, cucinare, fare la spesa, svolgere altri lavori domestici o hobby, giocare con i figli) e quasi il 60% riceve aiuto da familiari o amici per gestire la malattia, con ulteriore conseguente perdita di produttività a carico di queste persone (9). Da un recente studio italiano è emerso che il 96,4% dei pazienti presenta una qualità di vita compromessa per via della DECM (9), con valori di DLQI sovrapponibili a quelli evidenziati in pazienti con psoriasi di grado severo (10-11).

GESTIONE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA, OPZIONI DI TRATTAMENTO

La gestione diagnostico-terapeutica della DECM inizia con l'identificazione dei fattori causali e quindi con il corretto inquadramento clinico-eziologico. Tuttavia, il decorso cronico è spesso condizionato dall'assenza di cause ben definite e identificabili o piuttosto da un'eziopatogenesi multifattoriale, nella quale fattori endogeni possono giocare un ruolo preminente. La cronicità della malattia, inoltre, coincide con uno scarso controllo da parte dei comuni presidi terapeutici e con la

tendenza verso la refrattarietà ad essi; il trattamento della DECM è quindi complesso e non di rado insoddisfacente (6, 12). Inoltre gran parte degli studi clinici condotti in pazienti con DECM ha una qualità metodologica modesta, insufficiente a supportare linee guida per la pratica clinica (12). In assenza di raccomandazioni definite, gli obiettivi del trattamento della DECM, a prescindere dalla forma clinica, sono tradizionalmente rappresentati da:

- eliminazione o riduzione dell'esposizione a fattori irritanti e/o sensibilizzanti;
- controllo dei sintomi, una volta sviluppatisi l'infiammazione;
- diminuzione della frequenza e severità degli episodi di riacutizzazione nel lungo periodo.

Si procede in genere con un approccio integrato che prevede misure sequenziali:

- adozione di mezzi protettivi (es. guanti) e stili di vita adeguati mirati alla prevenzione diretta. Uno dei problemi maggiori nella prevenzione è la scarsa compliance, soprattutto nel lungo periodo, per favorire la quale può essere importante la corretta educazione del paziente, con esaurienti informazioni e consigli pratici di facile attuazione (1). L'uso di topici idratanti/emollienti, che hanno la funzione di ripristinare l'integrità e la funzione della barriera cutanea, il cui ruolo è ben riconosciuto nella dermatite da contatto irritante ed in quella atopica (6), consente di ridurre la suscettibilità alle sostanze irritanti e possiede una potenziale attività di risparmio dei corticosteroidi topici e/o di altri farmaci usati per gestire le riacutizzazioni.
- corticosteroidi topici (6, 8), utili per l'azione antinfiammatoria piuttosto rapida, specialmente nel caso di molecole potenti, sicuri e ben tollerati quando usati secondo cicli intermittenti di breve durata. Gli inibitori topici della calcineurina, approvati per il trattamento della dermatite atopica, possono essere impiegati in alternativa ai corticosteroidi topici come terapia rotazionale, ma il loro ruolo nel trattamento della DECM è ancora poco definito, a causa del numero limitato di studi condotti.
- fototerapia, nelle forme resistenti alla terapia topica, anche se non di rado la compliance a questo tipo di trattamento è scarsa, per la difficoltà di accesso ai centri che ne sono dotati e la necessità di più sedute settimanali.
- terapia sistemica, nelle forme severe e invalidanti che non rispondono sufficientemente alle misure terapeutiche locali e alla fototerapia. I corticosteroidi sistemici (con cicli di breve durata), l'acitretina e gli immunosoppressori orali (ciclosporina, azatioprina, metotressato) dovrebbero essere usati in casi selezionati valutando attentamente il rapporto rischio/beneficio ed il profilo di tollerabilità e sicurezza. Esistono tuttavia poche evidenze circa la reale efficacia degli approcci sistemici nella DECM, essendo stati finora effettuati soltanto pochi studi, e non essendo nessuno dei suddetti farmaci approvato in maniera specifica per il trattamento della DECM. Da quanto sopra emerge chiaramente la necessità di terapie specifiche e di documentata efficacia per i soggetti affetti dalle forme più gravi di DECM, che non possano essere controllate dalle terapie di prima linea.

II – ALITRETINOINA: CARATTERISTICHE DEL FARMACO

CARATTERISTICHE DEL FARMACO - MECCANISMO D'AZIONE

L'alitretinoina (acido-9-*cis*-retinoico; Toctino[®]) è un retinoide, derivato della vitamina A, in grado di legarsi con elevata affinità e di attivare tutti i sottotipi di recettori intracellulari dei retinoidi, regolando l'espressione di geni specifici che controllano i processi di differenziazione e proliferazione cellulare e di flogosi immuno-mediata. Il suo esatto meccanismo d'azione è tuttavia ancora sconosciuto.

L'alitretinoina ha rilevanti effetti antinfiammatori e immunomodulanti nel trattamento delle irritazioni indotte da agenti chimici e nelle infiammazioni della cute indotte da apteni. Tali effetti includono:

- soppressione della produzione di chemochine coinvolte nel reclutamento di leucociti nei siti d'infiammazione cutanea;
- soppressione dell'espansione dei leucociti attivati e delle cellule presentanti l'antigene, entrambi coinvolti nella risposta immune.

TOLLERABILITÀ, MONITORAGGIO E FARMACOVIGILANZA - PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA

L'alitretinoina è **controindicata nelle donne in età fertile**, a meno che la paziente rispetti tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza, così come dettagliato nella scheda tecnica del farmaco e sul foglietto illustrativo. Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori devono compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili, e la scheda di follow-up secondo le indicazioni pubblicate sul sito <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>. Sul sito sono anche disponibili tutte le informazioni relative al Programma di Prevenzione della Gravidanza.

L'alitretinoina è altresì controindicata nei seguenti casi:

- Donne in gravidanza o che allattano
- Insufficienza epatica
- Ipercolesterolemia non controllata
- Ipertrigliceridemia non controllata
- Ipotiroidismo non controllato
- Ipervitaminosi A
- Ipersensibilità all'alitretinoina, ad altri retinoidi o a uno qualsiasi dei loro eccipienti
- Pazienti che ricevono trattamento concomitante con tetracicline

Pertanto si raccomanda di eseguire prima dell'avvio della terapia e periodicamente le indagini di laboratorio atte ad evidenziare tali condizioni .

Dalle sperimentazioni cliniche condotte il trattamento con alitretinoina risulta ben tollerato, con eventi avversi dose-dipendenti tipici della classe dei retinoidi. La maggior parte degli eventi avversi sono di lieve o moderata entità, la reazione avversa più frequente risultando la cefalea (13). Reazioni avverse muco-cutanee (secchezza della mucosa orale, della pelle, della congiuntiva) sono riportate nel 7,2% e 10,5% dei pazienti (rispettivamente in trattamento con alitretinoina 10 e 30 mg). Le alterazioni dei parametri di laboratorio più comuni sono state gli incrementi dei livelli di colesterolo, trigliceridi e creatina chinasi e una diminuzione della concentrazione di TSH e T₄ libero.

.

INDICAZIONI - POSOLOGIA E DURATA DEL TRATTAMENTO

Toctino[®] è indicato negli adulti per il trattamento dell'eczema cronico severo alle mani, resistente al trattamento con potenti corticosteroidi topici. La dose raccomandata all'inizio del trattamento è di 30 mg al giorno per via orale. Una riduzione della dose a 10 mg al giorno può essere valutata in pazienti che manifestano effetti indesiderati. In funzione della risposta terapeutica, Toctino[®] può essere somministrato per un periodo da 12 a 24 settimane. La sospensione della terapia deve essere valutata per i pazienti che dopo le 12 settimane iniziali di terapia presentino ancora la malattia in uno stadio grave.

Si consiglia l'interruzione del trattamento alla remissione della sintomatologia e comunque non oltre le 24 settimane

INNOVATIVITÀ - EVIDENZE CLINICHE

Toctino[®] è una specialità medicinale caratterizzata da un importante grado di innovatività terapeutica, essendo l'unico farmaco disponibile in Italia espressamente indicato, autorizzato e rimborsato per i soggetti affetti da forme di DECM gravi e di difficile gestione con le terapie standard. A differenza delle attuali terapie disponibili (e non registrate), circa il 50 % dei pazienti trattati con alitretinoina ha ottenuto la scomparsa o la quasi scomparsa della malattia dalle mani mentre la letteratura suggerisce che le altre terapie producono solo un miglioramento marginale.

Il dosaggio di 30 mg è stato scelto come dosaggio più alto, in quanto ha dimostrato un ottimale bilanciamento di efficacia e tollerabilità. La dose di 10 mg è stata selezionata come più bassa dose efficace. Ruzicka e coll. (13) hanno testato Toctino[®] in 1.032 pazienti, verificando che il numero di pazienti che al termine del trattamento aveva raggiunto una risposta era significativamente più alto rispetto al gruppo placebo, con evidente effetto dose-dipendente. Un'analisi retrospettiva ha permesso di evidenziare che i pazienti responders al trattamento con Toctino[®] 30 mg possono apprezzare un sensibile miglioramento della sintomatologia ancora prima di raggiungere la risposta ottimale. Alla fine del trattamento, i pazienti responders sono stati seguiti per altre 24 settimane al fine di valutare le eventuali ricadute: 125 dei 195 responders del gruppo trattato con 30 mg e 83 dei 115 responders nel braccio di 10 mg non hanno avuto ricaduta alcuna. Nei pazienti con recidiva, Toctino[®] si è dimostrato significativamente efficace nell'indurre nuovamente risposte con la stessa dose, dopo un precedente trattamento efficace (14-15). Questi risultati suggeriscono l'impiego di Toctino[®] per cicli intermittenti di trattamento nei pazienti con DECM severa, refrattari al trattamento con potenti corticosteroidi topici.

III – DEFINIZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO
PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

Nella pratica clinica, la dermatite eczematosa delle mani (DEM) deve preliminarmente essere distinta da numerose dermatosi delle mani, quali psoriasi, pityriasis rubra pilaris, cheratodermie palmo-plantari, forme infettive (in particolare quelle micotiche da dermatofiti), pustolosi palmo-plantare, acrodermatite continua di Hallopeau, lichen ruber planus, micosi fungoide, ecc. Risulta pertanto indispensabile innanzitutto un'attenta e accurata valutazione clinica del paziente, eventualmente integrata da esami specifici mirati (indagini micologiche, esame istologico, ecc).

Stabilita la diagnosi di DEM, è obbligatorio tentare l'identificazione dei fattori causali mediante l'esecuzione dei test epicutanei (patch test) (16); l'identificazione di fattori causali specifici è infatti indispensabile per attuare misure di prevenzione specifiche. Il decorso della DEM è tuttavia spesso condizionato dall'assenza di un'eziologia ben definita e identificabile, o piuttosto da un'eziopatogenesi multifattoriale, nella quale fattori endogeni ed esogeni possono giocare ruoli di volta in volta differenti. Diventa quindi centrale l'impostazione di un trattamento adeguato e di norme di prevenzione aspecifica, secondo quanto esposto in precedenza. Nelle forme severe e invalidanti che non rispondono sufficientemente alle misure terapeutiche locali, può essere proponibile la fototerapia o una terapia sistemica, valutando attentamente il rapporto rischio/beneficio e il profilo di tollerabilità e sicurezza.

Le DEM che persistono per almeno tre mesi, nonostante un trattamento adeguato, che includa obbligatoriamente l'uso di corticosteroidi topici potenti, o che recidivano almeno due volte in un arco di tempo di dodici mesi, configurano il quadro della dermatite eczematosa cronica delle mani (DECM) (16); per i soggetti affetti dalle forme gravi di DECM, che non possano essere controllate dalle terapie di prima linea, si presenta l'opportunità di praticare terapia specifica e di documentata efficacia quale quella con alitretinoina. In Allegato 1 è riportata la flow-chart dell'algoritmo del percorso diagnostico-terapeutico.

DEFINIZIONE DI RESISTENZA ALLE TERAPIE E DI GRAVITÀ DELLA DECM

Poiché Toctino® è indicato per il trattamento delle forme severe di DECM resistenti al trattamento con i corticosteroidi topici potenti, è indispensabile fissare dei criteri per definire la gravità della DECM e quando essa possa essere considerata resistente ai corticosteroidi.

La gravità è definita secondo i parametri della scala attualmente più utilizzata nella letteratura (“Physician Global Assessment”, PGA: Tabella 2); la gravità di ogni segno e sintomo PGA è descritta nel punteggio “modified Total Lesion Symptom Score” (mTLSS) (Tabella 3). La DECM è definita severa quando l’indice di gravità PGA è pari al grado più alto della scala (= severa) e lo mTLSS è pari o superiore a 12.

La resistenza al trattamento è definita in base ai seguenti parametri:

- adeguata adozione di misure protettive e di stili di vita mirati alla prevenzione, inclusi quelli diretti a evitare agenti irritanti e allergeni se identificati, e trattamento con emollienti e/o prodotti barriera senza significativi miglioramenti;
- terapia con corticosteroidi topici per almeno 8 settimane nei 6 mesi precedenti, di cui almeno 4 settimane di terapia con uno steroide della classe IV (corticosteroidi molto attivi: vedi Tabella 4), con nessuna risposta o solo risposta transitoria.

INDIVIDUAZIONE DEI CENTRI PRESCRITTORI – REQUISITI E OBBLIGHI

La classificazione ai fini della fornitura prevede che Toctino® sia “vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri e universitari di dermatologia con servizio di dermatologia allergologica”. Pertanto è indispensabile che i centri prescrittori siano in grado di eseguire autonomamente la diagnostica di base con i test epicutanei, identificabile con la serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale) o ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group). Il possibile ricorso alla fototerapia, nelle forme resistenti alla terapia topica, rende poi indispensabile che ogni centro sia dotato delle attrezzature necessarie.

Inoltre il Presidente della Regione Campania, quale Commissario ad acta per il risanamento del servizio sanitario regionale, incaricato di dare attuazione al Piano di rientro dai disavanzi del Servizio sanitario regionale campano e in particolare alla “razionalizzazione della spesa farmaceutica convenzionata, con prioritario riferimento alle misure per l’incremento della appropriatezza prescrittiva e della spesa farmaceutica ospedaliera, finalizzate al suo riallineamento agli obiettivi programmati in sede nazionale”, con decreto commissariale n°15 del 30 novembre 2009 introduce misure finalizzate alla razionalizzazione dei Centri prescrittori, in funzione del profilo epidemiologico della popolazione residente e del territorio di competenza, con l’obiettivo della riduzione del loro numero complessivo nella misura di almeno il 20% di quelli attivi alla data di adozione del citato provvedimento.

Alla luce dei punti appena enunciati e considerando da un lato l’efficacia terapeutica e l’innovatività dell’alitretinoina (Toctino®), nonché l’elevata prevalenza della DECM, dall’altra il non trascurabile costo del trattamento, si ritiene ragionevole proporre quali centri prescrittori per l’alitretinoina (Toctino®) i centri dermatologici già individuati come centri prescrittori per il progetto PsoCare, ridotti di numero complessivo nella misura di almeno il 20% dei 13 attualmente attivi, in funzione della capacità di eseguire autonomamente la metodica dei test epicutanei, l’esame microscopico per la diagnosi di micosi cutanee superficiali e la fototerapia, del profilo epidemiologico della popolazione residente e del territorio di competenza, con priorità per i centri giacenti nei Policlinici Universitari e nelle Aziende Ospedaliere, individuando quale centro di coordinamento per le necessarie attività di monitoraggio la UOC di Dermatologia dell’Università di Napoli Federico II in virtù dell’indubbia esperienza maturata nel settore dermato-allergologico, documentata tra l’altro dalla presenza di un’Area di Dermatologia Allergologica autonoma e dall’individuazione, insieme alla UOC di Dermatologia dell’AO Rummo di Benevento, quale centro di riferimento in Campania della Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA).

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up secondo le indicazioni pubblicate sul sito <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>. Inoltre dovranno mantenere presso il centro, per eventuali riscontri, copia cartacea della cartella clinica di ogni singolo paziente (anche ambulatoriale), recante i principali dati clinici e l'esito dei test epicutanei.

Toctino[®] appartiene a una classe di farmaci che sono causa accertata di difetti congeniti. Se Toctino[®] viene assunto durante la gravidanza, anche solo per brevi periodi, il feto è esposto a un rischio molto elevato di malformazioni. Toctino[®] è pertanto controindicato in donne in gravidanza o in donne a rischio di iniziare una gravidanza. È dovere del medico prescrittore assicurarsi che prima di iniziare il trattamento (o continuare il trattamento) siano soddisfatte le condizioni elencate in Tabella 5.

BIBLIOGRAFIA

1. Cristaudo A, et al. L'eczema cronico delle mani (CHE): stato dell'arte e prospettive di cura. Verona: Maya Idee 2010.
2. English J, et al. Clin Exp Dermatol 2009;34:761-9.
3. Diepgen TL, et al. Br J Dermatol 2009;160:353-8.
4. Coenraads PJ, et al. Int Arch Occup Environ Health 2003;76:362-6.
5. Van Coevorden AM, et al. Hand eczema. In: Williams H, et al, editors. Evidence-based dermatology. Blackwell 2008:117-27.
6. Diepgen TL, et al. Contact Dermatitis 2007;57:203-210.
7. Diepgen TL. Int Arch Occup Environ Health 2003;76:331-338.
8. Diepgen TL, et al.; J Dtsch Dermatol Ges 2009;7(Suppl.3):S1-16
9. Cortesi PA, et al. Studio epidemiologico dell'eczema delle mani in Italia. Congresso Nazionale SIDeMaST, Rimini 2010.
10. Cvetovski RS, et al. Contact Dermatitis 2006;54:106-111.
11. NICE. TA146, 2008.
12. Van Coevorden AM, et al. Br J Dermatol 2004;151:446-51.
13. Ruzicka T, et al. Br J Dermatol 2008;158:808-817.
14. Bissonnette R, et al. Br J Dermatol 2010;162:420-6
15. Coenraads PJ, et al. Poster 49, ESCD 2008.
16. Diepgen TL, et al. ESCD guidelines for diagnosis, treatment and prevention of hand eczema. Version Submitted to ESCD members before Consensus Meeting. <http://www.escd.org> (consultato il 6/11/10).
17. Vena GA, et al. Dermatite cronica eczematosa delle mani. Pacini editore, Ospedaletto, 2010

TABELLA 1 - Caratteristiche cliniche delle tre principali forme di DECM (da Cristaudo et al (1), modificata).

DECM allergica da contatto

- **segni e sintomi:**
ipercheratosi e ragadi; in fase di riacutizzazione: eritema a limiti sfumati e vescicole, intenso prurito e, in presenza di ragadi, anche dolore urente.
- **localizzazione:**
vengono colpite le sedi di contatto e sono possibili manifestazioni in sedi diverse dal contatto originario.
- **causa:**
contatto con sostanze chimiche verso cui il soggetto si è sensibilizzato e, quindi, mediata da una reazione di ipersensibilità cellulo-mediata ritardata, raramente indotta dal contatto con proteine animali e/o vegetali. Professionale ed extraprofessionale.

DECM da contatto irritante

- **segni e sintomi:**
xerosi, eritema, desquamazione, ispessimento cutaneo e ragadi fino a forme marcatamente ipercheratosico-ragadiformi, prurito in genere poco intenso (meno severo di quello associato alle forme allergiche atopiche) e frequente presenza di ragadi dolorose.
- **localizzazione:**
principalmente sul dorso delle mani e delle dita, mentre nei casi persistenti sono anche interessate le superfici interne della mano; le lesioni sono limitate alle sedi di contatto.
- **causa:**
contatto con sostanze nocive ripetuto nel tempo, può essere professionale e/o extraprofessionale e i fattori predisponenti sono la diatesi atopica e l'iperidrosi.

DECM atopica

- **segni e sintomi:**
eritema (di solito a limiti sfumati), desquamazione, lichenificazione, ragadi (più frequentemente ai polpastrelli), vescicole nelle fasi di riacutizzazione, eruzione disidrosiforme a livello delle superfici palmari e spazi interdigitali, prurito intenso e dolore nelle sedi delle fissurazioni e possibili lesioni nummulari (dorso delle mani).
- **localizzazione:**
interessa prevalentemente il dorso delle mani, solo occasionalmente anche i polpastrelli (pulpite secca), frequente onicodistrofia secondaria ad infiammazione periungueale.
- **causa:**
predisposizione all'atopia ed interazione con fattori scatenanti sia esogeni che endogeni, raramente causata da contatto con proteine animali e/o vegetali, non dipendente dall'esposizione a sostanze in ambito professionale.

TABELLA 2 - Scala *Physician Global Assessment* (PGA) per la definizione di gravità della DECM; i parametri della gravità di ogni segno e sintomo PGA sono descritti nel punteggio *modified Total Lesion Symptom Score* (mTLSS) (Tabella 3) (da Ruzicka et al (13), modificato).

gravità PGA	caratteristiche	intensità	superficie interessata*
severa	eritema, desquamazione, ipercheratosi/lichenificazione	almeno una caratteristica moderata o severa	> 30% della superficie delle mani affetta
	vescicolazione, edema, ragadi, prurito/dolore	almeno una caratteristica severa	
moderata	eritema, desquamazione, ipercheratosi/lichenificazione	almeno una caratteristica lieve o moderata	10-30% della superficie delle mani affetta
	vescicolazione, edema, ragadi, prurito/dolore	almeno una caratteristica moderata	
lieve	eritema, desquamazione, ipercheratosi/lichenificazione	almeno una caratteristica lieve	< 10% della superficie delle mani affetta
	vescicolazione, edema, ragadi, prurito/dolore	almeno una caratteristica lieve	
quasi assente	eritema, desquamazione, ipercheratosi/lichenificazione	almeno una caratteristica lieve	< 10% della superficie delle mani affetta
	vescicolazione, edema, ragadi, prurito/dolore	assente	
assente	eritema, desquamazione, ipercheratosi/lichenificazione	assente	0
	vescicolazione, edema, ragadi, prurito/dolore	assente	

***La superficie interessata non va calcolata in caso di DECM localizzata ai polpastrelli (pulpite); la superficie affetta delle mani si riferisce alla superficie del lato maggiormente affetto (palmo o dorso) della mano maggiormente affetta.**

TABELLA 3 - punteggio *modified Total Lesion Symptom Score* (mTLSS) per la definizione dei parametri della gravità dei segni e sintomi PGA (da Ruzicka et al (13), modificata).

parametro	definizione della gravità	descrizione
eritema	0 = assente	assente
	1 = lieve	eritema lieve
	2 = moderata	rossore evidente
	3 = severa	rossore molto intenso
desquamazione	0 = assente	assente
	1 = lieve	leggero sfaldamento in zone limitate, per lo più con piccole squame
	2 = moderata	sfaldamento in aree estese, con squame più grandi
	3 = severa	sfaldamento in >30% della mano, con squame grosse e spesse
ipercheratosi/lichenificazione	0 = assente	assente
	1 = lieve	leggero inspessimento con linee cutanee molto accentuate su zone limitate
	2 = moderata	inspessimento palpabile su zone estese
	3 = severa	inspessimento palpabile su zone estese con forte accentuatura delle linee cutanee
vescicolazione	0 = assente	assente
	1 = lieve	vescicole disseminate su < 10% della mano, senza erosioni
	2 = moderata	vescicole disseminate o raggruppate sul 10-30% della mano, senza erosioni visibili ed escoriazioni
	3 = severa	elevata densità di vescicole estese su ampie zone con erosioni e/o escoriazioni
edema	0 = assente	assente
	1 = lieve	gonfiore cutaneo su <10% delle mani
	2 = moderata	gonfiore cutaneo delimitato su >10% delle mani
	3 = severa	gonfiore cutaneo con indurimento su zone estese
ragadi	0 = assente	assente
	1 = lieve	pelle screpolata su una piccola zona
	2 = moderata	pelle screpolata su zone multiple, che causa dolore
	3 = severa	una o più ragadi profonde che causano sanguinamento e/o dolore
prurito/dolore	0 = assente	assente
	1 = lieve	occasionale: leggero disagio occasionale durante la giornata
	2 = moderata	intermittente: disagio frequente durante la giornata
	3 = severa	persistente o limitante il sonno

TABELLA 4 - Classificazione dei corticosteroidi topici per uso dermatologico (secondo il Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale 2009-2010, Delibera della Giunta Regionale N. 665 del 08.10.2010).

Corticosteroidi deboli (gruppo I)

- Idrocortisone

Corticosteroidi moderatamente attivi (gruppo II)

- Clobetasone
- Idrocortisone butirrato
- Fluocortin
- Desonide
- Alclometasone
- Desametasone

Corticosteroidi attivi (gruppo III)

- Betametasone
- Desossimetasone
- Fluocinolone acetoneide
- Fluocortolone
- Difluocortolone
- Fluocinonide
- Budesonide
- Mometasone
- Metilprednisolone aceponato
- Beclometasone

Corticosteroidi molto attivi (gruppo IV)

- Clobetasolo
- Alcinonide

TABELLA 5 - Lista di controllo per le prescrizioni di TOCTINO.**Prima della prescrizione**

Controllare l'indicazione:

- dermatite cronica severa alle mani, refrattaria al trattamento con corticosteroidi topici.

Controllare le controindicazioni: TOCTINO è controindicato nei seguenti casi:

- Donne in gravidanza o che allattano
- Insufficienza epatica
- Ipercolesterolemia non controllata
- Ipertrigliceridemia non controllata
- Ipotiroidismo non controllato
- Ipervitaminosi A
- Ipersensibilità all'alitretinoina, ad altri retinoidi o a uno qualsiasi dei loro eccipienti
- Pazienti che ricevono trattamento concomitante con tetracicline

Assicurarsi che il paziente sia stato informato (verbalmente e per iscritto) e comprenda i rischi teratogeni di TOCTINO.

Istruire il paziente a non donare sangue durante il trattamento con TOCTINO e per 1 mese dopo il termine del trattamento e di non condividere le capsule con nessun altro.

Fornire a ciascun paziente un "Opuscolo informativo per il paziente" per TOCTINO.

Fornire a tutte le pazienti in potenzialmente fertili un opuscolo "Guida alla prevenzione della gravidanza" per TOCTINO.

Accertarsi che le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili comprendano la necessità di visite di follow-up mensili.

Accertarsi che le pazienti di sesso femminile comprendano la necessità di adottare una prevenzione della gravidanza efficace continuativa nell'ambito del programma di prevenzione della gravidanza un mese prima dell'inizio del trattamento, durante il trattamento e 1 mese dopo il termine del trattamento.

Assicurarsi che le pazienti di sesso femminile con amenorrea o le pazienti non attive sessualmente seguano comunque le istruzioni fornite nell'opuscolo "Guida alla prevenzione della gravidanza". Eccezione: pazienti sottoposte a isterectomia.

Primo test di gravidanza:

Effettuare il primo test di gravidanza, con una sensibilità di almeno 25 mUI/ml, durante i primi 3 giorni del ciclo o, in caso di ciclo irregolare, 3 settimane dopo l'ultimo rapporto sessuale non protetto.

Se il primo test è negativo, la paziente deve iniziare a utilizzare almeno uno, preferibilmente due dei metodi di prevenzione della gravidanza prescelti.

Secondo test di gravidanza:

Dopo almeno 4 settimane di prevenzione della gravidanza efficace deve essere eseguito, sotto la supervisione del medico, un secondo test di gravidanza il giorno della prescrizione o nei 3 giorni precedenti la visita.

Accertarsi che la paziente comprenda le conseguenze di una possibile gravidanza e in caso di sospetta gravidanza interrompa immediatamente l'assunzione di TOCTINO e si rivolga a un medico.

Accertarsi che la paziente comprenda e acconsenta ai test di gravidanza mensili durante il trattamento e a un test 5 settimane dopo il termine del trattamento.

Accertarsi che la paziente abbia ottenuto tutte le informazioni verbali e scritte su rischi e precauzioni, confermandolo mediante la firma del modulo designato.

Conservare tale modulo nel proprio archivio.

Il trattamento con TOCTINO può iniziare solo se la paziente fa uso di metodi di prevenzione della gravidanza da almeno 4 settimane e se due test di gravidanza effettuati sotto la supervisione del medico entro 4 settimane hanno dato risultato negativo.

Durante il trattamento

Se tutte le considerazioni precedenti sono soddisfatte, TOCTINO può essere prescritto. La prescrizione a donne potenzialmente fertili deve essere effettuata entro 3 giorni dopo l'ultimo test di gravidanza e deve essere limitata a 30 giorni di trattamento.

Ulteriori test di gravidanza:

Devono essere eseguiti, sotto la supervisione del medico e come stabilito in accordo alle pratiche locali, test di gravidanza con una sensibilità di almeno 25 mUI/ml ogni mese, il giorno della nuova prescrizione o nei 3 giorni precedenti. Deve essere sottolineato il rischio teratogeno e bisogna rispondere a tutte le eventuali domande relative alla prevenzione della gravidanza.

In caso di una gravidanza durante il trattamento o entro un mese dopo il trattamento, nonostante tutte le misure precauzionali, interrompere immediatamente il trattamento e indirizzare la paziente a un medico per discutere ulteriori procedure.

Segnalare i casi di gravidanza durante il trattamento con TOCTINO alle Autorità Sanitarie competenti e ad Almirall SpA.

Al termine del trattamento

Istruire la paziente a continuare la prevenzione della gravidanza e a non donare sangue per un ulteriore mese dopo il termine del trattamento. Le capsule rimanenti non devono essere condivise con altre persone, bensì restituite al farmacista o al medico che le ha fornite.

Chiedere alla paziente di ritornare 5 settimane dopo la conclusione del trattamento per l'esecuzione di un test di gravidanza finale.

SERVIZIO SANITARIO della REGIONE CAMPANIA**Scheda per la prescrizione e la dispensazione della specialità medicinale Toctino® (principio attivo: Alitretinoina)**

N° PROGRESSIVO:

Centro di riferimento

Io sottoscritto/a dott./dott.ssa Codice (1882/2005)

dichiaro che il/la paziente: sesso:

nato/a il: a: prov.

codice fiscale:

indirizzo completo:

prov. ASL Regione:

è affetto/a da eczema cronico (dermatite eczematosa cronica) severo delle mani, così definito in base ai criteri enunciati nel paragrafo “definizione del percorso diagnostico-terapeutico” del relativo elaborato tecnico, così come approvato dalla G.R.C., e in particolare:Gravità del PGA: Severa mTLSS: (Valore)

ed ha inoltre:

☐ eseguito test epicutanei, con esito:☐ adottato adeguate misure protettive, con esito:☐ praticato trattamento con emollienti e/o prodotti barriera, con esito:☐ praticato terapia con corticosteroidi topici per almeno 8 settimane nei 6 mesi precedenti, di cui almeno 4 settimane con uno steroide della classe IV (specificare:) con esito:☐ praticato altri trattamenti (specificare:), con esito:Pertanto per il trattamento della sua patologia **necessita** della specialità medicinale Toctino® (principio attivo: Alitretinoina)

da assumere alla seguente posologia e per il seguente periodo (massimo tre mesi):

Dichiaro altresì che il detto ciclo terapeutico, insostituibile e indispensabile, sarà effettuato al domicilio del paziente sotto la mia responsabilità dopo aver adeguatamente istruito il paziente sulle modalità di somministrazione e su possibili effetti collaterali che potrebbero richiedere un cambiamento della posologia o una interruzione della terapia stessa. Dichiaro inoltre di aver acquisito agli atti il consenso informato del paziente.

Data:

il medico prescrittore

(timbro con codice regionale e firma leggibile)

CONSEGNA FARMACO

n° ciclo	data	specialità medicinale	quantità consegnata	firma (per ricevuta)	documento d'identità	farmacista (firma/timbro)

Rilascio in tre copie: 1 per il centro prescrittore, 1 per la farmacia ospedaliera, 1 per il paziente che dovrà consegnare all'ASL di provenienza per la continuità terapeutica.

**CONSENSO INFORMATO ALLA SOMMINISTRAZIONE DELLA SPECIALITÀ
MEDICINALE TOCTINO® (PRINCIPIO ATTIVO: ALITRETINOINA)**

Io sottoscritto/a (cognome e nome) _____
nato/a il: _____ a: _____ prov.: _____
codice fiscale: _____
indirizzo completo: _____
prov.: _____ ASL: _____ Regione: _____

dichiaro

di acconsentire alla somministrazione/assunzione del farmaco **Toctino®** (contenente Alitretinoina come principio attivo), essendo a conoscenza delle principali caratteristiche del farmaco, della dose da assumere e della frequenza delle somministrazioni, della durata del ciclo di terapia, dei principali possibili eventi avversi associati al trattamento, dei controlli clinici e/o di laboratorio che si rendono necessari. Dichiaro altresì di aver ricevuto adeguate istruzioni sulla conservazione del farmaco e sulle modalità di somministrazione, laddove tale somministrazione dovesse essere effettuata al mio domicilio; mi impegno inoltre a presentarmi con regolarità ai controlli programmati e a informare tempestivamente il medico di medicina generale e il medico specialista dermatologo di riferimento per ogni evento o reazione avversa.

Dichiaro inoltre di essere stato/a informato/a e di aver compreso i rischi teratogeni di Toctino®. In particolare, sono stato/a istruito/a a non donare sangue durante il trattamento e per 1 mese dopo il termine del trattamento e a non cedere le capsule ad altra persona. Nel caso io sia una paziente di sesso femminile in età fertile, dichiaro di aver compreso la necessità di adottare una prevenzione della gravidanza efficace e continuativa, secondo quanto previsto nell'opuscolo "Guida alla prevenzione della gravidanza", che mi è stato consegnato, e di aver firmato l'apposito modulo specifico di consenso informato.

Acconsento inoltre a che venga compilata la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento e le schede di follow-up secondo le indicazioni emanate dell'Agenzia del Farmaco e a che venga mantenuta presso questo centro prescrittore, per eventuali riscontri, copia cartacea della mia cartella clinica, il cui accesso sarà consentito esclusivamente a personale autorizzato e tenuto alla riservatezza.

(città) _____, li _____

(firma)

Confermo di aver personalmente spiegato alla persona sopra indicata quanto in precedenza esposto, la quale accetta volontariamente quanto ha sottoscritto.

(firma e timbro del medico specialista della struttura)

ALLEGATO 1: percorso diagnostico-terapeutico della DECM – flow-chart (da Vena et al (17), modificato)

