

Percorso diagnostico terapeutico assistenziale
PDTA- Regione Campania

Pemfigo (RL0030)

INDICE

1. PEMFIGO: dati epidemiologici, clinici e terapeutici	3
2. Obiettivi PDTA pemfigo	5
3. Analisi del contesto e analisi dei bisogni.....	7
4. Percorso diagnostico, criteri di entrata e di uscita del paziente per la presa in carico.....	9
5. Percorso terapeutico.....	12
6. Indicatori secondo la fase del PDTA e indicatori di processo	13
7. Esenzione	14
8. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA.....	15
9. Gruppo di lavoro per PDTA PEMFIGO	16
10. Gruppo di validatori PDTA.....	18
11. Bibliografia.....	19
Allegato 1: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI	20
Allegato 2: PROTOCOLLO DI TERAPIA	21

1. PEMFIGO: dati epidemiologici, clinici e terapeutici

Introduzione

Il pemfigo è una malattia autoimmune ad andamento cronico, potenzialmente fatale, caratterizzata da bolle ed erosioni cutanee e/o delle mucose e causata dalla presenza di autoanticorpi rivolti verso le proteine desmosomiali dell'epidermide. A seconda della localizzazione della bolla si distinguono forme di pemfigo a livello soprabasale (es. pemfigo volgare), a livello degli strati superficiali dello strato malpighiano (es. pemfigo superficiale), a livello subcorneo con presenza di IgA (es. pemfigo erpetiforme, ad IgA) e forme paraneoplastiche in cui possono essere coinvolti più livelli.

PEMFIGO	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO VOLGARE	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO BENIGNO CRONICO FAMILIARE	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO BENIGNO CRONICO FAMILIARE DI HAILEY-HAILEY	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO ENDEMICO FOLIACEO	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO ERITEMATOSO	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO ERPETIFORME, AD Ig A	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO FOLIACEO	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO NEONATALE	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO PARANEOPLASTICO	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO SEBORROICO	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO SUPERFICIALE	RL0030	PEMFIGO
PEMFIGO VEGETANTE LOCALIZZATO	RL0030	PEMFIGO

Epidemiologia

La prevalenza stimata è di circa 18/100.000 di cui i più frequenti sono il pemfigo volgare con 1.2/100.000 e il pemfigo superficiale con 0.55/100.000. Il pemfigo presenta un ampio range di età di insorgenza con un picco di frequenza tra la terza e sesta decade di vita.

Diagnosi

La diagnosi di pemfigo richiede la presenza di un quadro clinico e istopatologico (biopsia della cute perilesionale) compatibili e o esame di immunofluorescenza diretta sul campione istologico positivo o presenza di anticorpi (antidesmogleine 1 e 3 - AntiDSG 1 e 3) sierici.

Nella diagnosi differenziale vanno escluse:

- altre dermatosi bollose autoimmuni
 - a bolla subepidermica: pemfigoide bolloso, herpes gestationis, lichen planus pemfigoide, dermatosi IgA lineare, epidermolisi bollosa acquisita, pemfigoide cicatriziale di Brunsting-Perry, lupus eritematoso bolloso, dermatite erpetiforme;

- dermatosi bollose non autoimmuni
 - subepidermiche: eritema multiforme e necrolisi epidermica tossica, porfiria bollosa, genodermatosi;
 - intraepidermiche: dermatite allergica da contatto, impetigine bollosa, sindrome della cute ustionata da stafilococco, bolle da frizione, incontinenza pigmenti.

2. Obiettivi PDTA pemfigo

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono gli obiettivi segnalati dalle linee guida europee:

- confermare la diagnosi clinica;
- valutare i fattori di rischio, i fattori di severità e le potenziali comorbidità in base alla storia e l'iniziale valutazione clinica;
- specificare il tipo di coinvolgimento (cute, mucose) e la sua estensione;
- misurare l'estensione e la distribuzione delle lesioni secondo gli score: Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score (ABSIS) or Pemphigus Disease and Area Index (PDAI);
- valutare la prognosi a seconda dell'età del paziente e delle sue condizioni generali;
- iniziare il trattamento.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania:

1. Eliminare o quantomeno contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriatezza nell'offerta assistenziale;
1. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
2. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
3. Migliorare gli esiti delle cure;
4. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Per la stesura del PDTA sono state utilizzate le seguenti linee guida selezionando quelle più recenti disponibili a **settembre 2019**:

- *Italian Guidelines in Pemphigus - adapted from the European Dermatology Forum (EDF) and European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860771>) per:*
 - *esami da richiedere in fase diagnostica e di follow-up;*
 - *criteri diagnostici;*
 - *modalità di esecuzione della biopsia cutanea;*
 - *management terapeutico;*
 - *follow-up;*
 - *criterio di uscita dalla presa in carico del CDR.*
- *Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.12772>) per:*
 - *esami da richiedere in fase diagnostica e di follow-up;*
 - *criteri diagnostici;*
 - *modalità di esecuzione della biopsia cutanea;*
 - *management terapeutico;*
 - *follow-up;*
 - *criterio di uscita dalla presa in carico del CDR.*
- *British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017* (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.15930>) per l'integrazione dei criteri diagnostici.*

3. Analisi del contesto e analisi dei bisogni

In base ai dati attualmente a disposizione, si stima una prevalenza in Regione Campania di circa 1000 pazienti affetti da pemfigo (prevalenza stimata: 18/100.000; abitanti Regione Campania: 5.839.000). Dato il numero rilevante di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami di laboratorio per la diagnosi, di certificazione da parte di personale e organismi competenti nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i contatti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (<http://www.ospedaldeicolli.it/malattie-rare-campania/>). Nei Centri di Riferimento è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (disease manager). I nominativi dei disease manager sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre sarà cura del disease manager informare il medico di medicina generale nonché dello specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.
2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni centro di riferimento conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici (e.g. esami istologici, radiologici...) e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (e.g. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico...).
3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel Centro di Riferimento, il disease manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare – se necessario – professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

- 1) Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio (sia riportate su cartaceo all'interno della struttura stessa che menzionate sul sito web);
- 2) Risorse tecnologiche: supporti e sistemi informatici per la prenotazione e la registrazione delle prenotazioni;
- 3) Risorse umane: personale medico dedicato per ogni Presidio della Rete.

4. Percorso diagnostico, criteri di entrata e di uscita del paziente per la presa in carico

Percorso diagnostico

Il **CASE MANAGER** è rappresentato dal MMG/PLS del paziente che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il **DISEASE MANAGER** è rappresentato dal dermatologo specialista del Centro di Riferimento che si occupa della specifica patologia.

L'iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG/PLS o il medico specialista non appartenente al PDR che, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rilevano la presenza di bolle ed erosioni cutanee e/o delle mucose, oppure accesso al Pronto Soccorso per paziente con bolle ed erosioni cutanee e/o delle mucose. A seconda del risultato della valutazione clinica, gli stessi inviano il paziente al PDR per sospetto di patologia rara.
2. Previo contatto del MMG/PLS, dello specialista o del referente di Pronto Soccorso che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con visita specialistica. Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista della rete di MR prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99;
3. il disease manager provvederà:
 - a. prescrivere e valutare esami di laboratorio;
 - b. indirizzare il paziente ad eseguire esami diagnostico-strumentali
 - ✓ rx del torace
 - ✓ ecografia addominale completa
 - ✓ ecografia linfonodale
 - c. eseguire esami di primo livello.
4. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà:

- a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (RL0030);
 - b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multi sistemico;
 - c. definire protocollo di terapia (allegato 2);
 - d. impostare il follow-up.
5. Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.
6. Il follow-up potrà essere eseguito presso specialisti appartenenti al PDR o presso specialisti di PDR territoriali presenti presso l'area geografica di provenienza del paziente.

CRITERI di ENTRATA: sospetto clinico di pemfigo; riacutizzazione

Descrizione della popolazione a cui rivolgersi

Il pemfigo deve essere sospettato in persone che presentano bolle ed erosioni cutanee e/o delle mucose ad andamento cronico. In particolare, il pemfigo volgare è caratterizzato da un iniziale coinvolgimento della mucosa orale con dolore a livello del cavo orale e/o delle gengive e con erosioni persistenti che interferiscono con l'alimentazione del paziente. Dopo la comparsa di tali lesioni può svilupparsi un interessamento cutaneo dopo alcune settimane o addirittura mesi. La cute può presentare bolle flaccide a contenuto liquido chiaro su cute non eritematosa, con un veloce passaggio allo stato di erosioni post-bollose. Le lesioni cutanee possono essere localizzate o generalizzate, e predominano nelle aree seborroiche (regione pettorale, volto, cuoio capelluto e regione interscapolare) e nelle aree sottoposte a stress meccanico, oltre che agli arti. Solitamente i pazienti non lamentano un prurito intenso. Meno comuni sono le lesioni non cicatriziali oculari, nasali, laringee, esofagee o rettali.

Il pemfigo deve essere sospettato su basi cliniche, e la diagnosi si avvale inoltre di un'istologia compatibile e/o di un esame di immunofluorescenza diretta (DIF) positivo, o della positività di anticorpi anti-Dsg1 o Dsg3.

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di pemfigo, viene indirizzato al Presidio della Rete, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione esterna (ambulatoriale) o interna (Day hospital o regime di ricovero ordinario) dal team multidisciplinare della struttura.

I componenti del team comprendono i seguenti specialisti:

- odontoiatra;
- oculista;
- otorinolaringoiatra;
- nutrizionista;
- endocrinologo;
- diabetologo;
- chirurgo plastico;
- psicologo.

Un altro criterio di entrata è la riacutizzazione o il peggioramento del quadro clinico dopo completa remissione (vedi criteri di uscita).

CRITERI di USCITA: completa remissione dopo la sospensione della terapia (sistemica, 2 mesi)

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso il centro di riferimento in caso di “*complete remission off therapy*” ovvero completa remissione in assenza di trattamento, definito secondo le linee guida europee come assenza di nuove lesioni e/o stabilità delle precedenti dopo sospensione della terapia sistemica da almeno 2 mesi.

Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal disease manager. Il follow-up potrà essere svolto presso specialisti appartenenti al PDR e, in caso di peggioramento del quadro clinico, entrerà nuovamente nel percorso di presa in carico presso il Presidio.

5. Percorso terapeutico

TERAPIA FARMACOLOGICA

Il trattamento di prima linea per tutti i tipi di pemfigo consta nell'impiego di glucocorticoidi per via sistemica che tuttavia, quando utilizzati a lungo termine, possono comportare reazioni avverse che devono essere contrastate con misure adeguate.

Essi possono essere associati all'utilizzo di adiuvanti, i quali permettono la riduzione del dosaggio utilizzato di steroide e possono portare ad una remissione libera dalla terapia steroidea.

Infine viene previsto anche un supporto aggiuntivo per il trattamento delle lesioni e del dolore che la patologia stessa provoca.

Per il protocollo di terapia si rimanda all'Allegato 2.

TRATTAMENTO DI SUPPORTO

- In caso di pazienti non responder alla terapia steroidea, si consiglia terapia di immunoassorbimento: plasmaferesi (2 cicli su 4 giorni consecutivi, a distanza di 4 settimane) o immunoaferesi, indicata nel pemfigo acuto e nei casi in cui siano controindicate le terapie immunosoppressive standard.
- Management nutrizionale con l'aiuto di un dietista o di un nutrizionista se la malnutrizione è legata al coinvolgimento orale o alla terapia corticosteroidea sistemica.

6. Indicatori secondo la fase del PDTA e indicatori di processo

1. Fase 1 –Prima visita presso MMG/PLS o specialista (dermatologo) o pronto soccorso: % di pazienti con sospetto di pemfigo per i quali si richiede ricerca di anticorpi anti-DSMG 1 e 3 (ELISA), ed esecuzione di biopsia cutanea e immunofluorescenza diretta della cute perilesionale.
2. Fase 2 –Sospetto clinico: % pazienti che vengono inviati al PDR, non solo in caso di conferma, ma anche in caso di sospetto della patologia.
3. Fase 3 –Diagnosi: % di pazienti con diagnosi di malattia secondo le linee guida con, al denominatore, numero totale pazienti sospettati al momento della disponibilità del profilo laboratoristico e dell'esame istologico valutazione del raggiungimento dei criteri istologici necessari per la diagnosi.
4. Fase 4 –Preso in carico: % dei pazienti che eseguono visite di follow up in funzione della fase di malattia e verifica della compliance del paziente.

7. Esenzione

Il primo accesso del paziente presso il CDR avviene mediante impegnativa del medico curante.

Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del CDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici.

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

8. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi;aggiornamento tecnologico delle metodiche diagnostiche e terapeutiche da effettuare presso il PDR;
3. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale); invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (dermatologo);
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (dermatologo); formazione e aggiornamento del personale;
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG, specialista) (sottovalutazione delle proprie condizioni cliniche);
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso le strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

9. Gruppo di lavoro per PDTA PEMFIGO

DERMATOLOGI: Prof.ssa Gabriella Fabbrocini, Professore Ordinario di Dermatologia e Venereologia, Direttore della Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Università di Napoli Federico II, Direttrice dell'U.O.C. Dermatologia Clinica, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, A.O.U. Federico II; Prof. Massimiliano Scalvenzi, Professore Associato, Responsabile U.O.S.D. Prevenzione del Melanoma e delle altre Neoplasie Cutanee e Dermatocirurgia, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, A.O.U. Federico II; Prof.ssa Anna Balato, Professore Associato, Dipartimento di Scienze biomediche avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II; Dott.ssa Donata Martellotta, dirigente medico, U.O.C Dermatologia Clinica, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, A.O.U. Federico II; Dott. Maurizio Lo Presti, dirigente medico, U.O.C Dermatologia Clinica, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, A.O.U. Federico II; Dott. Matteo Megna, ricercatore presso l'U.O.C di Dermatologia Clinica, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, A.O.U. Federico II; Dott.ssa Eleonora Cinelli, medico in formazione specialistica presso la Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Università degli studi di Napoli Federico II.

DIREZIONE TUTELA DELLA SALUTE: Avv. Antonio Postiglione; Dott.ssa Barbara Morgillo

TAVOLO TECNICO MALATTIE RARE: Dott.ssa Maria Rosaria Romano; Dott. Ugo Trama; Dott. Gaetano Piccinocchi; Dott.ssa Maria De Giovanni; Dott. Carlo Vita; Prof. Massimo Triggiani; Dott. Salvatore Buono; Prof. Generoso Andria; Prof.ssa Francesca Simonelli; Dott. Gioacchino Scarano; Prof.ssa Laura Perrone; Prof. Andrea Ballabio; Prof. Raffaele Scarpa, Dott. Orfeo Mazzella

UOD 04 ASSISTENZA OSPEDALIERA: Dott.ssa Maria Rosaria Romano

UOD 06 POLITICA DEL FARMACO E DISPOSITIVI: Dott. Ugo Trama; Dott.ssa Maria

PDTA *Pemfigo* Regione Campania

Galdo

CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE: Prof. Giuseppe Limongelli;
Dott.ssa Chiara De Stasio;

FARMACISTI Dott.ssa Giulia De Marchi, Dott.ssa Antonella Piscitelli.

10. Gruppo di validatori PDTA

DIRETTORI GENERALI AZIENDE OSPEDALIERE: Dott. Vincenzo D'Amato, Commissario straordinario San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona-AOU Salerno; Avv. Anna Iervolino, Direttore Generale AOU Federico II di Napoli; Dott. Antonio Giordano, Direttore Generale AOU Luigi Vanvitelli; Dott. Renato Pizzuti, Direttore Generale San Giuseppe Moscati-Avellino

DIRETTORI SANITARI AZIENDE OSPEDALIERE: Dott.ssa Anna Borrelli, Sub-commissario San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona-AOU Salerno; Dott.ssa Emilia Anna Vozzella, Direttore Sanitario AOU Federico II di Napoli; Dott.ssa Maria Vittoria Montemurro, Direttore Sanitario AOU Luigi Vanvitelli; Dott. Rosario Lanzetta, Direttore Sanitario San Giuseppe Moscati-Avellino

REFERENTI MALATTIE RARE AZIENDE OSPEDALIERE: Dott.ssa Antonella Maisto, referente San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona-AOU Salerno; Prof.ssa Annamaria Staiano, referente AOU Federico II di Napoli; Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente San Giuseppe Moscati-Avellino

REFERENTI ASL MALATTIE RARE: Dott.ssa Paola Lauria, referente ASL Avellino; Dott. Vincenzo Pontieri, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Imma Borrelli, referente ASL Salerno; Dott.ssa Mariella Ferrucci, referente ASL Benevento

TAVOLO TECNICO REGIONALE PER LE MALATTIE RARE - MALATTIE DELLA PELLE E TESSUTO SOTTOCUTANEO:

Dott. G. Scarano; Dott.Ssa Gaetana Cerbone; Dott. Francesco Cusano; Dott. Luigi Boccia; Dott. Roberto Cozzi; Prof.ssa Gabriella Fabbrocini; Dott. Paolo Ascierio; Dott.ssa Orsola Ametrano; Prof. Giuseppe Argenziano; Prof.ssa Serena Lembo

Associazioni: TBD

11. Bibliografia

- Feliciani C, Cozzani E, Marzano AV, Caproni M, Di Zenzo G, Calzavara-Pinton P; "Cutaneous Immunology" group of SIDeMaST. Italian Guidelines in Pemphigus - adapted from the European Dermatology Forum (EDF) and European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Oct;153(5):599-608.
- Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, Mimouni D, Borradori L, Feliciani C, Ioannides D, Joly P, Kowalewski C, Zambruno G, Zillikens D, Jonkman MF. Pemphigus.S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Mar; 29(3):405-414.
- Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, MohdMustapa MF, Setterfield JF, Yesudian PD. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):1170-1201
- Feliciani C, Cozzani E, Marzano AV, Caproni M, Di Zenzo G, Calzavara-Pinton P; "Cutaneous Immunology" group of SIDeMaST. Italian Guidelines in Pemphigus - adapted from the European Dermatology Forum (EDF) and European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Oct;153(5):599-608.

Allegato 1: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI

PRESIDIO DELLA RETE (PDR)	UNITÀ COMPLESSE
AOU "Federico II", Napoli	DAI Immunologia Clinica, Patologia Clinica, Malattie Infettive e Dermatologia-UOC Dermatologia Clinica
	DAI Testa Collo - UOC Medicina Orale
AOU OO.RR. "San Giovanni di Dio Ruggi d'Aragona", Salerno	Scienze Mediche - Dermatologia
AOU Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli	DAI Medicina Interna e Specialistica C.C. - U.O. Complessa di Clinica Dermatologica
AO "Sant'Anna e San Sebastiano", Caserta	U.O. Dermatologia
AO "G. Rummo", Benevento	U.O.C. Dermatologia
AO "San Giuseppe Moscati", Avellino	U.O.C. Dermatologia e Dermochirurgia
A.O. "A. Cardarelli", Napoli	U.O.S.D. Dermatologia

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo i medici certificatori e relativi recapiti.

<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>

Allegato 2: PROTOCOLLO DI TERAPIA

(aggiornato al 11/2020)

Il trattamento iniziale si basa sull'impiego di corticosteroidi sistemici.

Terapia	Posologia	Note
Trattamento di prima linea		
Prednisone	0.5- 1.5 mg/kg/die per os.	Nel pemfigo volgare, in caso di mancato controllo di terapia a due settimane dall'inizio del trattamento, possibile aumento a 2 mg/kg/die per os.
Desametasone	2- 15 mg/ die per os.	
Metilprednisolone	0.5- 1 mg/kg/die per os.	

La terapia adiuvante, in base alle evidenze scientifiche più aggiornate, ricopre il solo ruolo di poter permettere la riduzione del dosaggio della terapia corticosteroidica e può indurre una remissione libera da corticosteroidi.

Adiuvanti di I linea		
Terapia	Posologia	Note
Azatioprina	1-3 mg/kg/die per os.	Al fine di monitorare l'eventuale comparsa di reazioni idiosincrasiche il trattamento deve iniziare con un dosaggio di 50 mg/die per os nella prima settimana. Nel caso di comparsa, la terapia deve essere sospesa immediatamente.
Micofenolato mofetile*	2000 mg/die per os.	Si consiglia di aumentare in modo progressivo e settimanale il dosaggio quotidiano per migliorare la tolleranza gastrointestinale.
Acido micofenolico*	1440 mg/die per os.	
Adiuvanti di II linea		
Terapia	Posologia	Note
Rituximab originatore o biosimilari**	<u>Attacco:</u> 1 infusione ev da 1000 mg da ripetere a distanza di 15 giorni o 1 infusione ev da 375 mg/mq da ripetere a distanza di 7 giorni per un totale di 4 settimane. Non risposta o risposta parziale: 1 infusione ev da 500 mg a distanza di 6 mesi.	Verificare i criteri di inclusione/ esclusione previsti nell'Allegato 1 della determina AIFA n. 14/2012 (G.U. 286/2012).

	<u>Recidiva:</u> 1 infusione ev da 500 mg.	
Immunoglobuline aspecifiche endovena*	2 g/kg/ogni 4 settimane.	
Ciclofosfamide*	500 mg ev 1 volta al mese oppure 2 mg/kg/die per os.	
Metotressato*	10-20 mg/settimana per via sottocutanea.	
Dapsone	100 mg/die o fino a ≤ 1.5 mg/kg/die per os.	Preparazione galenica. Nel trattamento del Pemfigo erpetiforme, a IgA, si configura come adiuvante di I linea

Terapia di supporto		
Terapia	Via di somministrazione	Note
Clobetasolo propionato	topica	Applicazione diretta sulle lesioni della cute.
Tacrolimus*	topica	
Triamcinolone acetone#	topica (cavo orale)	Compresse buccali per le erosioni del cavo orale o preparazione galenica gel.
Lidocaina#	topica	Utilizzo per le erosioni del cavo orale.
Emollienti a base di glicerolo 15%circa, Vasellina 8% circa e paraffina liquida 2% circa	topica	Preparazione galenica.
Paracetamolo in associazione a codeina (compresse)	Os	Azione analgesica.
Tramadolo		

* off- label prescrivibile secondo legge 94/98

** prescrivibile secondo la legge 648/96

fascia C

MISURE DA ADOTTARE IN CASO DI USO PROLUNGATO DI CORTICOSTEROIDI

Terapia	Indicazione	Note
-Vitamina D -Calcio Carbonato -Farmaci riportati in nota AIFA 79	Prevenzione osteoporosi.	La profilassi con calcio e vitamina D è obbligatoria.
Nistatina	Prevenzione della candidosi del cavo orale.	Sospensione orale.
Inibitori di pompa	Prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore.	Se presenti condizioni riportate in nota AIFA 1.

PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Prescrizione SSR

La terapia di fascia A è a carico SSR su ricetta MMG/PLS.

Distribuzione territoriale

Le terapie con farmaci di fascia C (comprese quelle a base di preparati galenici) sono trattamenti in extra Lea e risultano a carico SSR per i soli casi in cui la terapia è ritenuta indispensabile e insostituibile; pertanto, in questo caso il PDR procede alla compilazione di un Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente. Analogamente per la gestione dei farmaci off-label, dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, la distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

Terapia Ospedaliera

La somministrazione/distribuzione del farmaco avviene presso il Centro di riferimento ospedaliero. La gestione dei farmaci off-label secondo la legge 94/98, previa acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, avviene secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria. Per la gestione dei farmaci erogati ai sensi della legge 648/96, la somministrazione avverrà dopo la redazione del Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini.

<http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

