(Questo Allegato sostituisce integralmente l'Allegato A alla DGR 613 del 29.04.2014 "Protocolli regionali per la terapia insulinica con microinfusore nei pazienti adulti e pediatrici affetti da diabete di tipo 1")

PROTOCOLLO REGIONALE PER LA TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORE NEI PAZIENTI ADULTI (ETÀ≥18 ANNI) AFFETTI DA DIABETE DI TIPO 1

1. PREMESSA

Secondo i dati OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), sono più di 346 milioni le persone affette da diabete in tutto il mondo e questa cifra è destinata a raddoppiare entro il 2030, senza un intervento a livello globale[1.]

Il diabete di tipo 1 rappresenta circa il 10 - 15% di tutti i casi di diabete e sta aumentando ad un tasso di circa il 3% all'anno[2].

A livello nazionale, i dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2011 indicano che è diabetico il 4,9% degli italiani (5,0% delle donne e 4,7 % degli uomini), pari a quasi 3 milioni di persone e la prevalenza standardizzata è aumentata dal 3,9% nel 2001 al 4,5% nel 2011[3]. Per quanto riguarda il diabete di tipo 1 la prevalenza in Italia (eccetto per la Sardegna) varia tra lo 0,45 e l'1,9 per mille a seconda della popolazione valutata, dell'età o dei metodi utilizzati[4]. L'incidenza è compresa tra i 6 e i 10 casi per 100 mila per anno nella fascia di età da 0 a 14 anni, dato confermato dai vari registri regionali, mentre è stimata in 6,72 casi per 100 mila per anno nella fascia di età da 15 a 29 anni[5]. Dal 1990 al 2003 l'incidenza ha mostrato un trend temporale crescente pari al 3% su tutto il territorio nazionale e in tutte le età nel range 0-29 anni[6].

Nel Veneto, dove vivono circa 5 milioni di persone, compresi i cittadini di altra nazionalità, si stima che siano presenti circa 250 mila individui che abbiano avuto una diagnosi di diabete (diabete noto). Accanto a questi, si stima che siano presenti circa 125 mila persone che hanno la malattia senza saperlo (diabete ignoto). Circa il 95% dei casi di diabete noto e virtualmente tutti i casi di diabete ignoto sono inquadrabili come diabete tipo 2, dei quali però circa il 5%, se adeguatamente valutati, sarebbero inquadrabili come varietà di diabete monogenico o secondario. Circa il 5% dei casi di diabete noto sono inquadrabili come di tipo 1, in alcuni casi ad insorgenza tardiva. Nel Veneto, i nuovi casi di diabete tipo 2 sono circa 20 mila per anno e quelli di diabete tipo 1 circa 200 per anno[7].

Il diabete può portare a complicanze d'organo, che negli stadi terminali possono essere altamente invalidanti. Come dimostrato dai grandi studi prospettici pubblicati nell'ultimo decennio, per intervenire in modo efficace sulla storia naturale delle complicanze microangiopatiche del diabete tipo 1 è fondamentale ottenere e mantenere nel lungo termine una effettiva ottimizzazione del controllo metabolico rispecchiata non solo in una riduzione dei valori della glicemia media giornaliera, ma anche dalle escursioni glicemiche giornaliera. A tal fine la Comunità Scientifica ha cercato di sviluppare e utilizzare terapie sempre più simili alla secrezione endogena d'insulina, minimizzando il rischio d'ipoglicemia e di variabilità glicemica. Attualmente la terapia che soddisfa meglio questi requisiti è l'infusione continua s.c. di insulinica mediante microinfusore (CSII, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) anche se l'avvento degli analoghi rapidi e lenti dell'insulina permette un regime multiiniettivo (MDI) con un basal bolus molto più affidabile rispetto agli anni passati. Il costo sanitario di questi interventi terapeutici appare giustificato dalla riduzione di spesa per il mantenimento e la gestione delle invalidità conseguenti allo sviluppo delle complicanze nel lungo termine.

1.1. DATI DI UTILIZZO DELLA TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORE

Pochi sono i dati disponibili specifici circa la frequenza di utilizzo della CSII. Per la popolazione pediatrica in Europa questo dato varia da <2% in alcuni Paesi come la Spagna e la Gran Bretagna al 14% in Germania e Austria e al 20% in Svezia[8-10]. Un'indagine condotta a livello nazionale in 179 strutture diabetologiche

(aprile 2005) ha rilevato un numero di 2.702 pazienti effettivamente trattati con CSII, rappresentanti il 5% dei diabetici di tipo 1 seguiti nelle strutture medesime[11].
La stima del numero pazienti attualmente in trattamento con CSII in Veneto si aggira intorno a 350-450 casi (circa il 4% dei diabetici di tipo 1); tale stima si basa sui dati riferiti dai Centri di Riferimento Regionale e sui dati ottenuti da una survey effettuata nel 2012 nelle Aziende ULSS del Veneto.

2. OBIETTIVO DEL DOCUMENTO

Nel documento viene definito il percorso assistenziale di gestione della terapia con microinfusore, specificando la selezione, la presa in carico e le modalità per il monitoraggio del paziente, dando indicazioni sulle procedure per l'acquisto e la fornitura dei microinfusori e dispositivi medici correlati.

2.1. LINEE GUIDA SULL'UTILIZZO DELLA TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORE

Le Linee guida nazionali ed internazionali sull'utilizzo del microinfusore suggeriscono indirizzi leggermente diversi tra di loro ma tutte concordano nel consigliarne l'uso in pazienti appropriatamente selezionati.
Il NICE raccomanda l'utilizzo della CSII quale opzione terapeutica in adulti e bambini di età >12 anni con frequenti episodi di ipoglicemia o inadeguato compenso glicemico (HbA1c$\geq$8,5%). Condizione indispensabile è che i pazienti siano seguiti da un team esperto e che il trattamento sia continuato solo a fronte di un miglioramento del compenso glicemico e della riduzione delle ipoglicemie[12].
Il NICE consiglia la CSII anche in bambini di età < ai 12 anni purché sia prevista una possibilità di prova con terapia multiiniettiva dopo i 18 anni[12-13].
Le linee guida SID-AMD 2010 e SIGN 2010 concordano nel limitare l'uso della CSII in soggetti giovani/adulti con diabete mellito di tipo 1 qualora i target glicemici desiderati non vengano raggiunti attraverso il trattamento insulinico multiiniettivo standard oppure qualora tali livelli siano raggiunti causando episodi ipoglicemici ricorrenti [14-15]. La Linea guida SID-AMD del 2010 considera specificamente anche i pazienti in età pediatrica consigliando l'uso dell'infusione continua in soggetti selezionati che, malgrado un regime basal-bolus ottimale, presentino scarso controllo glicemico, marcata instabilità metabolica con ipoglicemie ricorrenti, insulino-resistenza o ridotto fabbisogno insulinico[14].
Le Linee guida internazionali dell'ADA del 2013 raccomandano la CSII come possibile approccio terapeutico nel diabete tipo 1 con livello di evidenza A[16]. Le linee guida AACE 2011 e Wisconsin 2011 ammettono l'uso delle pompe come alternativa al trattamento multiiniettivo in pazienti adulti con diabete mellito di tipo 1 riservandone l'uso a soggetti motivati e addestrati[17-18]. L'ALFEDIAM[19] consiglia la CSII nei pazienti con diabete di tipo 1 che abbiano un valore di emoglobina glicata persistentemente elevata (>7,5%, grado di raccomandazione A), ipoglicemie ricorrenti/severe (grado di raccomandazione A), alta variabilità glicemica (grado di raccomandazione B), variabilità nel fabbisogno insulinico (consenso di esperti), stile di vita variabile (consenso di esperti), gravidanza in atto o programmata (consenso di esperti).
Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 l'uso della CSII è espressamente non raccomandato dalla linea guida, NICE[12] e VA/DoD 2010[20] mentre viene esplicitamente raccomandata in caso di insulinopenia dalla linea guida AACE 2011. L'ALFEDIAM[19] considera possibile l'uso della CSII nel diabete tipo 2 in caso di fallimento della migliore terapia multiiniettiva o nei pazienti con insulinoresistenza o con fabbisogno insulinico molto elevato (consenso di esperti).

Per quanto riguarda il monitoraggio glicemico in continuo (CGM), tecnologia innovativa da integrare alla terapia insulinica intensiva, che consiste nella misurazione continua dei livelli del glucosio nel liquido interstiziale, le linee guida SID-AMD 2010, ADA 2013 e AACE 2011 concordano nel ritenere utile l'uso di tale dispositivo in soggetti giovani/adulti con diabete mellito di tipo 1 per ridurre i livelli di HbA1c e gli episodi di ipoglicemia[14, 16-17]. Due delle stesse linee guida (SID-AMD 2010, ADA 2013) li considerano utili anche in pazienti pediatrici, pur riconoscendo la scarsità di prove a riguardo[14, 16]. Un secondo gruppo di linee

guida (SIGN 2010, CDA 2008) enfatizza invece la scarsità di dati relativi al monitoraggio continuo del glucosio, pur raccomandando le autorità sanitarie a verificarne l'utilità nel breve periodo[15, 21]. La linea guida Wisconsin 2011 espressamente non ne raccomanda l'uso[18]. Una recente consensus di esperti, dopo un'analisi attenta della letteratura, ha riconosciuto la validità del CGM, individuando le popolazioni che ne potrebbero beneficiare[22].

2.2. DEFINIZIONE DELLA POPOLAZIONE TARGET

La popolazione candidata all'utilizzo della terapia microinfusiva è costituita da pazienti adulti (età ≥18 anni) con diabete mellito di tipo 1, in trattamento insulinico intensivo, che soddisfano i criteri di selezione di cui al successivo punto 3.

3. SELEZIONE DEI PAZIENTI ELEGGIBILI

3.1. INDICAZIONI ALLA TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORE E LIVELLI DI PRIORITÀ

Il ricorso alla terapia microinfusiva dovrà essere dettato da precise indicazioni affidate alla valutazione e responsabilità del Centro Regionale di Riferimento deputato all'applicazione. Nello specifico andranno considerati candidati alla terapia microinfusiva i pazienti che presentano le seguenti indicazioni (Tabella 1):

Tabella 1 Indicazioni alla terapia microinfusiva nei pazienti adulti (età≥18 anni) con diabete mellito di tipo1

Indicazioni	Grado di raccomandazione*	Referenza
Inadeguato compenso glicemico con HbA1c** (HbA1c≥7,5%) malgrado terapia insulinica multi-iniettiva (MDI) ottimale	A	19; 23
Ipoglicemia ricorrente e/o severa	A	19;12 e 23
Programmazione della gravidanza o gravidanza in atto, quando il target di glicata indicato dalle linee guida nazionali** (HbA1c < 6,1%) non può essere raggiunto con MDI senza provocare ipoglicemia o in caso di presenza di gravidanza problematica	B	19; 23
Marcata variabilità glicemica***	B	19
Basso fabbisogno insulinico (inferiore a 30 unità die)	Consenso di esperti	19
Buon compenso con MDI ma limiti nella vita socio/professionale (es. stile di vita erratico, lavoro a turni, attività fisica intensa e/o agonistica)	Consenso di esperti	19

* Il grado di raccomandazione riflette la forza dell'evidenza su cui la raccomandazione è basata:

Grado A: l'esecuzione di quella particolare procedura o intervento è fortemente raccomandata in quanto basata su prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
Grado B: si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata sulla base delle osservazioni di studi di coorte o caso controllo ben condotti.
Consenso di esperti: deriva da prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di questo protocollo.

** Il valore di HbA1c limite non è specificato dalle Linee guida italiane[14], mentre le Linee guida francesi[19] indicano, per avviare terapia insulinica con microinfusore, un valore ≥7,5% e quelle del NICE[12-13] un valore ≥ 8,5% nei soggetti adulti e >6,1% nella programmazione/gravidanza in atto. Considerando che le Linee guida italiane[14] raccomandano un target di HbA1c pari a 7% nel paziente non in gravidanza, e pari a <6% per la paziente gravida, si considera di passare a terapia con microinfusore quando il valore di emoglobina glicata è ≥ 7,5% nel paziente non in gravidanza e ≥ 6,1% nella paziente che desidera programmare o ha già una gravidanza in atto.

*** Variabilità glicemica durante lo stesso giorno o tra un giorno e l'altro, documentata da frequenti ipoglicemie, elevata HbA1c, dall'automonitoraggio glicemico domiciliare, dagli indici di variabilità e/o dal monitoraggio in continuo della glicemia.

La solidità delle evidenze cliniche indica un criterio di prioritizzazione della prescrizione della terapia microinfusiva.

3.2. CONTROINDICAZIONI ALLA TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORE

Per quanto riguarda le controindicazioni alla terapia con microinfusore, il consenso di esperti, definisce:

A) Controindicazioni assolute:	B) Controindicazioni relative
• disturbi psichiatrici severi; • retinopatia severa, rapidamente progressiva o proliferante; • mancata accettazione dello strumento o negligenza del paziente; • esposizione regolare a campi elettromagnetici.	• aderenza non ottimale al trattamento (visite di controllo saltuarie, scarso autocontrollo glicemico); • cecità, sordità; • lavori in ambienti con temperature eccessivamente elevate o basse.

L'interruzione di terapia, con eventuale ripresa se considerata utile in tempi successivi, può essere motivata da:
- mancata compliance alla terapia (automonitoraggio insufficiente, irregolare follow-up);
- inadeguata gestione;
- nessun miglioramento del compenso metabolico e/o riduzione degli episodi ipoglicemici nell'arco di 24 mesi;
- richiesta del paziente;
- comparsa di controindicazioni,
- perdita confermata del beneficio

4. PERCORSO E PROCEDURE PER LA PRESCRIZIONE E L'EROGAZIONE DELLA TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORE

4.1 PERCORSO DEL PAZIENTE

Il paziente adulto (età ≥ 18 anni), ritenuto candidabile alla terapia microinfusiva dalla Struttura diabetologica di riferimento territoriale dell'AULSS di residenza, viene inviato al CRR (Centro Regionale di Riferimento) per la visita di valutazione iniziale utilizzando il modello "*Richiesta di Valutazione iniziale per la terapia insulinica con microinfusore del paziente adulto (età ≥18 anni) da trasmettere al Centro Regionale di Riferimento di Padova /Verona", (sezione 1)* di cui all'Allegato A1.
Il CRR prende in carico il paziente e verifica le indicazioni o le eventuali controindicazioni alla terapia insulinica con microinfusore. In caso di valutazione negativa si procede all'interruzione del percorso

terapeutico richiesto e al rinvio alla Struttura diabetologica di riferimento territoriale di provenienza per la continuazione della presa in carico. Nel caso in cui il paziente presenti le indicazioni al trattamento con microinfusore il CRR procede alla strutturazione e attuazione del percorso formativo alla terapia microinfusiva in condivisione con la Struttura diabetologica di riferimento territoriale. È compito del CRR informare la Struttura diabetologica di riferimento territoriale dell'esito della valutazione utilizzando il modello *"Esito di valutazione iniziale da trasmettere al Responsabile della Struttura diabetologica di riferimento territoriale" (sezione 2)*, di cui al medesimo Allegato A1, specificando, in caso di esito positivo, il livello delle conoscenze del paziente in merito a terapia insulinica e dieta ed eventuali obiettivi formativi.

E' compito del CRR effettuare formazione periodica attraverso corsi specifici rivolti alle Strutture diabetologiche di riferimento territoriale e alle Aziende Sanitarie per fornire loro criteri e strumenti di educazione propedeutici alla terapia con microinfusore (formare il paziente sulla gestione della terapia insulinica ottimizzata) e informazioni sulle modalità di assistenza ai portatori di microinfusori. La descrizione completa del percorso del paziente con indicazione al trattamento terapeutico con microinfusore è riportato nella Schema 1.

4.2 POSIZIONAMENTO MICROINFUSORE IN PROVA

Se ritenuto necessario, il CRR provvede al posizionamento di un microinfusore in prova per una durata massima di due mesi, tempo clinicamente sufficiente per la dovuta familiarizzazione del paziente con lo strumento. Le aziende produttrici dotano il CRR di microinfusori in comodato d'uso al fine di utilizzarli per la formazione del paziente ed eventuale prova.

4.3 INDIVIDUAZIONE, EROGAZIONE ED APPLICAZIONE DELLO STRUMENTO

Il CRR individua il microinfusore più adatto al paziente (caratteristiche definite al paragrafo 6) e redige la richiesta di fornitura dello strumento selezionato e relativo materiale di consumo annuo, da inviare alla Struttura diabetologica di riferimento territoriale dell'AULSS di residenza del paziente utilizzando il modello *"Richiesta di fornitura di fornitura di dispostivi medici per terapia insulinica con microinfusore – nuovo paziente adulto (età ≥18 anni)"* di cui all'Allegato A2. Il Responsabile della Struttura diabetologica di riferimento territoriale verifica l'appropriatezza della prescrizione e l'aderenza al protocollo regionale e invia tempestivamente il modello all'ufficio competente che attiva immediatamente le procedure di acquisizione del dispositivo e dei materiali di consumo; l'intera procedura deve essere completata entro 10 giorni lavorativi. L'approvvigionamento del microinfusore e del relativo materiale di consumo sono quindi a carico dell'AULSS di residenza del paziente sia per il primo anno di terapia che per i successivi.
La richiesta di fornitura dei dispositivi per la terapia microinfusiva deve essere compilata da parte del CRR e validata dall'AULSS nei seguenti casi:

• fornitura di microinfusore e materiale di consumo per un anno (prima prescrizione per NUOVO PAZIENTE)	mediante Allegato A2
• sostituzione di microinfusore per fine vita, per rottura o per necessità di nuovo modello (PAZIENTE GIÀ IN TRATTAMENTO)	mediante Allegato A3
• rinnovo o variazioni della fornitura del materiale di consumo (PAZIENTE GIÀ IN TRATTAMENTO)	mediante Allegato A3

Ogni modifica relativa al microinfusore e/o materiale di consumo deve essere motivata dal CRR alla Struttura diabetologica di riferimento territoriale dell'AULSS di residenza del paziente utilizzando il modello *"Richiesta di sostituzione, variazione o rinnovo della fornitura dei dispositivi medici per la terapia insulinica con microinfusore – paziente adulto (età ≥18 anni) già in trattamento"* di cui all'Allegato A3 indicando le motivazioni cliniche che rendono necessaria la modifica stessa.

Il microinfusore deve essere consegnato al paziente dall'AULSS di appartenenza; il paziente deve quindi rivolgersi al CRR per la sua applicazione.
Per la fornitura del materiale di consumo, l'AULSS provvederà, preferibilmente, ad un'erogazione con frequenza frazionata tale da monitorare la data di scadenza del materiale e da assicurare la continuità della terapia.

Il CRR applica lo strumento e programma altresì le necessarie sedute formative che consentono al paziente di poter gestire al meglio la terapia insulinica con microinfusore.

4.4 RIVALUTAZIONE ANNUALE DEL PAZIENTE

Il CRR provvede ad effettuare con cadenza annuale la rivalutazione di ciascun paziente in termini di effettiva utilità della terapia con microinfusore e della consapevolezza d'uso dello strumento e a darne comunicazione alla Struttura diabetologica di riferimento territoriale dell'AULSS di residenza del paziente utilizzando il modello *"Follow-up terapia insulinica con microinfusore – paziente adulto (età ≥18 anni)"* (*sezione 1*) di cui all'Allegato A4. La Struttura diabetologica di riferimento territoriale dovrà informare il CRR in merito al rispetto del paziente ai controlli periodici pianificati e all'esito delle visite di follow-up utilizzando lo stesso modello all'Allegato A4 (*sezione 2*) *"Follow-up terapia insulinica con microinfusore – paziente adulto (età ≥18 anni)"*.

4.5 PACCHETTI DI EROGAZIONE DELLE PRESTAZIONI

Le prestazioni erogate dal CRR (valutazione, applicazione del microinfusore, assistenza e formazione pre e post−impianto, follow-up di breve e lungo termine) rimangono regolamentate tramite i "pacchetti di attività" di cui alla DGR n. 3809/2007 che, per agevolare la lettura del documento, si riportano integralmente nella successiva sezione A.
I CRR, devono inviare alla Strutture diabetologiche di riferimento territoriale e alle Direzioni Generali delle Aziende ULSS di residenza degli assistiti, annualmente (fine anno solare), l'elenco dei pazienti presi in carico, indicando per ognuno il costo e la tipologia del pacchetto di prestazioni erogate.
I CRR devono altresì inviare, secondo la medesima tempistica, alla Direzione generale dell'Azienda Sanitaria cui appartengono, l'elenco complessivo dei pazienti presi in carico, indicando per ognuno il costo e la tipologia del pacchetto di prestazioni erogate; quest'ultime trasmetteranno dette informazioni all'Amministrazione Regionale per la successiva regolazione delle partite di debito/credito.
Per i pazienti di residenza diversa dalla Regione del Veneto, i CRR dovranno acquisire dall'Azienda Sanitaria inviante, oltre alla prescrizione, anche la preventiva autorizzazione all'addebito dei pacchetti erogati.

4.6 TRASMISSIONE DATI DI ATTIVITA'

Le Direzioni Generali delle Aziende ULSS dovranno trasmettere all'Amministrazione Regionale un riepilogo annuale dei pazienti trattati con terapia microinfusiva utilizzando il modello *"Relazione annuale sulla terapia insulinica con microinfusore nel paziente adulto (età ≥18 anni) affetto da diabete di tipo 1"*di cui all'Allegato A5**.**

SCHEMA 1: Percorso "NUOVO PAZIENTE" con indicazione al trattamento terapeutico con microinfusore

FASE		OGGETTO FASE	A CHI COMPETE	A CHI VA TRASMESSO	MODELLO
1		Selezione del paziente e invio al CRR per la visita di valutazione iniziale	Struttura diabetologica di riferimento territoriale dell'AULSS di residenza del paziente	CRR	Allegato A1
2		Verifica indicazioni o eventuali controindicazioni	CRR		
3		Invio esito della valutazione al trattamento con microinfusore	CRR	Struttura diabetologica di riferimento territoriale -AULSS di residenza del paziente	Allegato A1
4		Strutturazione e attuazione del percorso formativo	CRR		
5		Individuazione del modello di microinfusore adatto al paziente e del fabbisogno del materiale di consumo	CRR		
6		Eventuale posizionamento microinfusore in prova	CRR		
7		Richiesta del modello di microinfusore selezionato e relativo materiale di consumo annuo	CRR	Struttura diabetologica di riferimento territoriale -AULSS di residenza del paziente	Allegato A2
8		Conferma della prescrizione	Struttura diabetologica di riferimento territoriale dell'AULSS di residenza del paziente		
9		Ordine dispositivi medici	AULSS residenza del paziente		
10		Erogazione dispositivi medici	AULSS residenza del paziente		
11		Applicazione strumento	CRR		
12		Follow-up a breve termine	CRR		
13	A	Visita di controllo annuale e trasmissione di una relazione per il mantenimento o l'interruzione della terapia	CRR	Struttura diabetologica di riferimento territoriale - AULSS di residenza del paziente	Allegato A4
13	B	Visita di controllo annuale, ripresa educazione alla terapia e trasmissione di una relazione per il mantenimento o l'interruzione della terapia			
14		Trasmissione annuale n. di pazienti presi in carico (indicando per ognuno il costo e tipologia del pacchetto di prestazioni erogate)	CRR	AULSS di residenza del paziente	
15		Invio annuale di una relazione sul numero di pazienti trattati	AULSS residenza del paziente	Amministrazione Regionale	Allegato A5

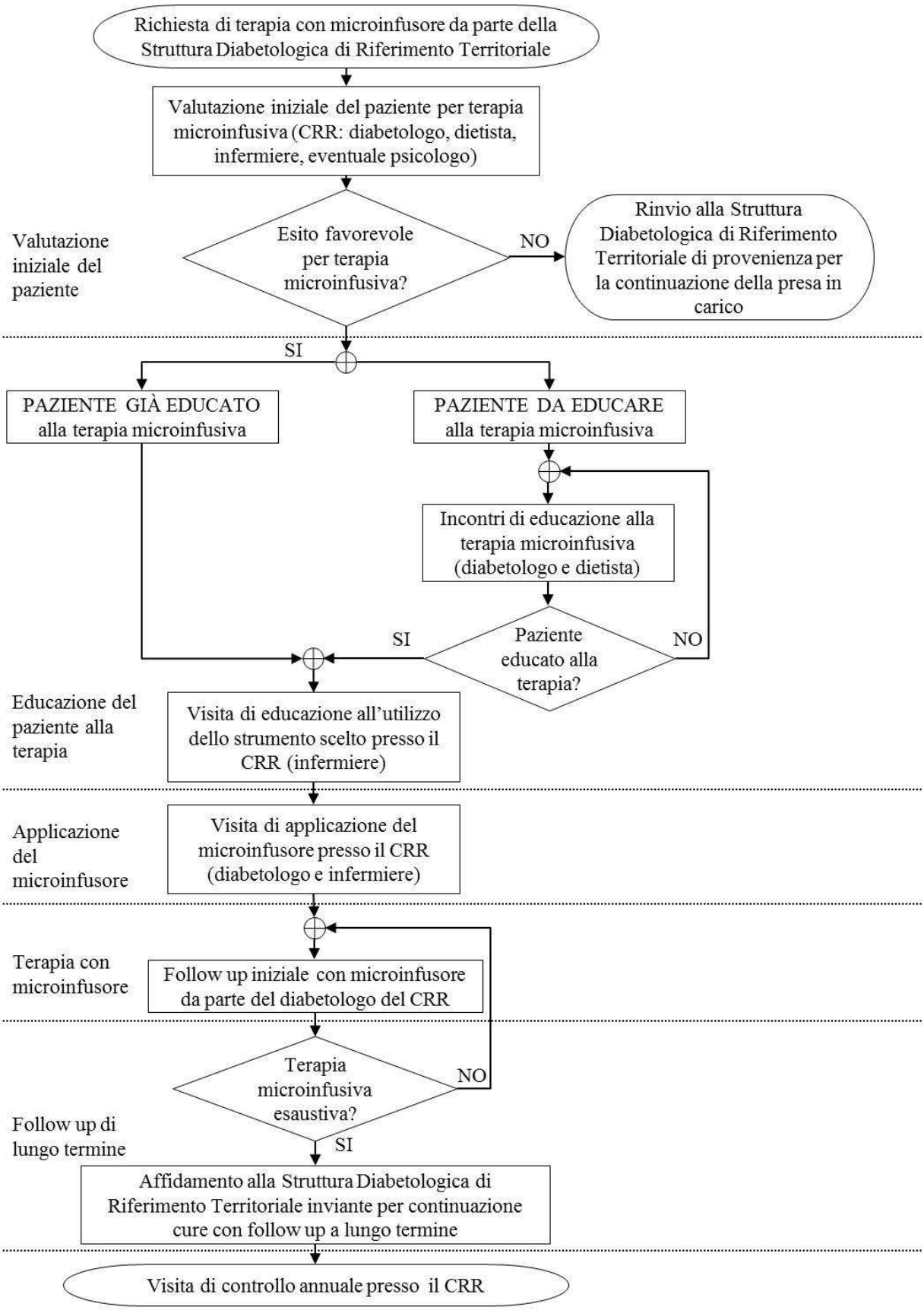
5. PERCORSO EDUCATIVO ALLA TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORE "NUOVO PAZIENTE"

Il CRR deve garantire una corretta gestione del paziente in terapia con microinfusore assicurando al paziente addestramento ed educazione specifici e, in particolare (flow-chart 1):
- Valutazione iniziale del paziente e definizione degli obiettivi terapeutici: verifica, nel corso di una visita con diabetologo/dietologo//infermiere/eventuale psicologo, del controllo metabolico e delle conoscenze del paziente in merito a terapia insulinica e dieta. In particolare vengono indagate le conoscenze relative a:
    a. ruolo dell'insulina e al suo rapporto con i carboidrati della dieta e l'attività fisica;
    b. aggiustamento della dose di insulina in base alla glicemia pre-prandiale e alla dieta;
    c. correzione dell'ipoglicemia e dell'iperglicemia.

Se la terapia insulinica in atto non è ottimizzata vengono attuate delle modifiche in tal senso, in particolare introducendo gli analoghi ad azione rapida e lenta qualora non fossero utilizzati. Vengono valutate della dietista le abitudini alimentari e le capacità di gestione dei carboidrati della dieta. Durante gli incontri diabetologici e dietologici successivi vengono analizzati e discussi vari aspetti della terapia insulinica e della dieta. In particolare, il paziente viene educato all'utilizzo di algoritmi per l'aggiustamento della dose di insulina prandiale, alla correzione dell'ipoglicemia e dell'iperglicemia, alla gestione dell'attività fisica e alla conta dei carboidrati.

- Educazione del paziente alla terapia con microinfusore: quando il paziente ha acquisito tutte le conoscenze e le competenze necessarie alla corretta gestione della terapia insulinica, se ancora il controllo glicemico non è ottimale e in base alle sue caratteristiche (fabbisogno insulinico, manualità, capacità di apprendimento) viene scelto il modello di microinfusore più adatto, e a seguire la formazione specifica. Un'infermiera spiega al paziente la gestione tecnica dello strumento (impostazioni generali, cambio set, ricarica serbatoio, programmazione velocità basale ecc.), che successivamente può allenarsi a domicilio all'uso del microinfusore.
- Inizio terapia con microinfusore e follow-up di breve termine: una volta accertata la competenza del paziente all'uso dello strumento, il microinfusore viene ordinato e applicato. Dopo l'applicazione del microinfusore vengono eseguite da parte del CRR visite di follow-up molto frequenti (circa ogni 1-2 settimane) al fine di ottimizzare la terapia insulinica con CSII. Durante tali incontri il paziente viene inoltre istruito all'uso delle funzioni più avanzate del microinfusore (quali ad es. il calcolatore di bolo, uso di diverse opzioni di bolo, programmazione di profili basali multipli e di profili basali temporanei) e alla gestione di situazioni particolari (es. malattia, sospensione temporanea del micro, viaggi etc).
- Follow-up di lungo termine: l'attività deve essere svolta in collaborazione con la Struttura diabetologica di riferimento territoriale dell'AULSS di residenza del paziente inviante che effettua 3-4 visite per anno; il CRR effettua una visita annuale per la rivalutazione di ciascun paziente in termini di effettiva utilità della terapia con microinfusore e della consapevolezza d'uso dello strumento.

Flow-chart 1: nuovo paziente percorso educativo alla terapia insulinica con microinfusore



6. SCELTA DELLA TERAPIA MICROINFUSIVA

Si identificano di seguito le caratteristiche dei microinfusori abbinabili alle diverse tipologie di pazienti, fermo restando l'opportunità di valutare le eventuali particolari necessità del singolo paziente (Tabella 2).

Tabella 2. Correlazione tra tipologia di paziente e di microinfusore nei pazienti adulti (età≥18 anni) con diabete mellito di tipo 1

Tipologia di paziente	Fabbisogno insulinico	Sintesi delle caratteristiche degli strumenti
▪ Pazienti con ipoglicemie asintomatiche e/o notturne e/o di rilevante durata e frequenza; ▪ Pazienti con alta variabilità glicemica; ▪ Programmazione di gravidanza o gravidanza in atto ▪ Pazienti con HbA1c elevata (≥7,5%) nonostante già in terapia con CSII	ALTO	Serbatoio uguale o superiore a 300 Unità, con monitoraggio in continuo della glicemia integrato o associato
	BASSO	Serbatoio uguale o inferiore a 200 Unità, velocità di infusione basale minima 0.025 U/h, con monitoraggio in continuo della glicemia integrato o associato
▪ Pazienti con inadeguato compenso glicemico nonostante terapia multi-iniettiva ottimale e/o stile di vita erratico; ▪ Programmazione di gravidanza o gravidanza in atto	ALTO	Serbatoio uguale o superiore a 300 Unità, senza monitoraggio in continuo della glicemia
	BASSO	Serbatoio uguale o inferiore a 200 Unità, velocità di infusione basale minima 0.025 U/h o 0,05 U/h, senza monitoraggio in continuo della glicemia

Eccezioni e tipo di microinfusore consigliato

- Pazienti con attività fisica intensa/agonistica: microinfusore con monitoraggio in continuo della glicemia integrato o associato
- Pazienti che necessitano di riservatezza: microinfusore dotato di dispositivo che consente di gestire lo strumento in remoto.
- Pazienti che praticano sport acquatici: microinfusore dotato di caratteristica di impermeabilità.
- Pazienti che necessitano di una database alimentare e personalizzabile a causa di un'alimentazione estremamente variabile: microinfusore con lista alimenti pre-inserita per velocizzare la conta carboidrati.

7. FABBISOGNO DEL MATERIALE DI CONSUMO

In merito al fabbisogno del materiale di consumo, si riporta in tabella 3 una stima indicativa annuale in numero di pezzi per paziente.

Tabella 3. fabbisogno annuo di consumabile nei pazienti adulti (età≥18 anni) con diabete mellito di tipo 1

Descrizione materiale di consumo	Consumo medio per paziente per anno in n. pezzi
Ago-cannula	140 – 200
Set di infusione (ago cannula + catetere)	140 – 200
Serbatoio	100 – 200
Batterie	Secondo necessità

I fabbisogni indicati permettono frequenze di sostituzione del materiale tali da:
1. evitare infezioni e/o formazione di ascessi nel tessuto sottocutaneo;
2. garantire stabilità dell'insulina nel serbatoio/set infusionale.

La necessità di sostituire il set infusionale (con ago-cannula e serbatoio) potrebbe aumentare nelle seguenti condizioni:
a) gravidanza;
b) soggetto particolarmente predisposto a infezioni nel tessuto sottocutaneo;
c) frequenti ostruzioni del set infusionale;
d) fabbisogno insulinico particolarmente elevato (continuativamente o per periodi limitati come ad esempio in concomitanza con l'assunzione di farmaci iperglicemizzanti o di malattie intercorrenti).

Altri eventuali accessori del microinfusore (adattatori, insertori, trasmettitore per sensori e insertore per sensore ecc.) vanno sostituiti secondo necessità.

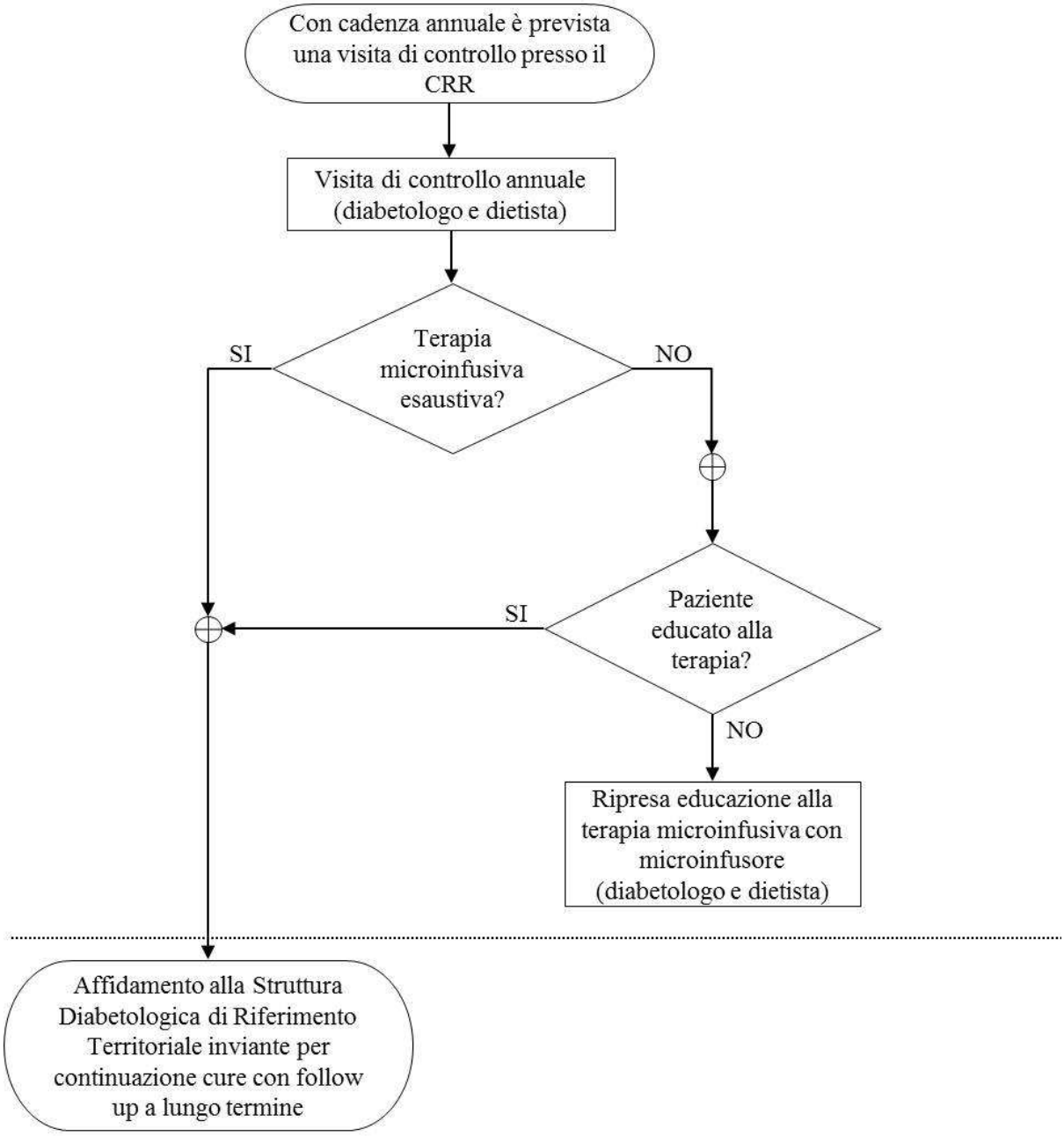
Relativamente alla prescrizione del sistema per il monitoraggio in continuo della glicemia, la cui efficacia è tanto maggiore quanto maggiore il tempo di utilizzo[24,25], la fornitura consigliata è di almeno 3 sensori al mese.

Descrizione materiale di consumo	Consumo medio per paziente per anno in n.pezzi
Sensore	40

8. MONITORAGGIO E FOLLOW-UP ANNUALE DELLA TERAPIA

Nell'ambito della rivalutazione annuale di cui al punto 4.4 da parte del CRR intervengono in particolare le seguenti figure professionali: medico diabetologo, dietista, infermiere (flow-chart 2). Nel caso in cui il controllo metabolico non sia migliorato, vengono ricercate le cause. Qualora si renda necessario, si procede anche ad una rieducazione del paziente. L'attività di monitoraggio e follow-up deve essere svolta dal CRR in collaborazione con la Struttura diabetologica di riferimento territoriale dell'AULSS di residenza del paziente
Il CRR procede secondo quanto riportato al punto 4.4.

Flow-chart 2: “controllo annuale”



10. INDICAZIONI PER L'ACQUISTO DEI DISPOSITIVI MEDICI

L'esistenza di una rete regionale di Centri Regionali di Riferimento operanti con il medesimo percorso diagnostico-terapeutico nell'ottica di fornire al paziente la miglior cura possibile nonché la necessità di un contenimento della spesa, suggerisce anche l'opportunità di una modalità centralizzata di acquisto di microinfusori e materiale di consumo.
Si raccomanda di definire i capitolati delle procedure di acquisto per lotti definiti sulla base della tipologia di pazienti e sulle caratteristiche del microinfusore e del materiale di consumo di cui al paragrafo 6 di questo documento, fermo restando il principio di accesso allo strumento più idoneo per il paziente.

11. TRASMISSIONE SPESA MICROINFUSORE

I dati di acquisto e consumo dei microinfusori e dispositivi medici correlati sono rendicontati e trasmessi informaticamente all'Amministrazione regionale ai sensi del Decreto del Ministero della Salute 21.6.2010 secondo le successive indicazioni regionali attuative.

12. SEZIONE A

PACCHETTI DI ATTIVITA'	DESCRIZIONE	TOTALE PACCHETTO (al netto del microinfusore)
Note	Note	Note: costo complessivo del pacchetto al netto della macchina e dell'ammortamento dell'infusore
Pacchetto 1	CSII*: Visite multidisciplinari per la valutazione iniziale	147,69 euro
Pacchetto 2	CSII*: Valutazione iniziale, educazione del paziente e follow up iniziale nel breve periodo	947,27 euro
Pacchetto 3	CSII*: Valutazione inziale,educazione del paziente (PARZIALE)e follow up iniziale nel breve periodo	495,74 euro
Pacchetto 4	CSII*: Valutazione iniziale,educazione 'con rinforzo' del paziente e follow−up iniziale nel breve periodo prolungato	1564,96 euro
Pacchetto 5	CSII*: Visite multidisciplinari annuali di controllo	90,30 euro
Pacchetto 6	CSII*: Visite multidisciplinari annuali di controllo e rieducazione del paziente	541,82 euro

**CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*

Legenda dei pacchetti:	
1	Valutazione iniziale del paziente ed uscita dal percorso *composto solamente da visite multidisciplinari di valutazione iniziale del paziente, finalizzate alla sua ammissibilità alla terapia con microinfusore. La presa in carico sarà limitata a questo 'pacchetto' in caso di esito negativo della valutazione (mancanza di indicazioni alla*

	terapia o non adesione del paziente ai protocolli)
2	Valutazione iniziale del paziente, educazione del paziente alla terapia, educazione allo strumento, applicazione microinfusore e follow-up a breve termine. *comprende l'intero percorso standard, costituito da valutazione iniziale, educazione del paziente e follow−up iniziale nel breve periodo*
3	Valutazione iniziale del paziente, paziente già educato alla terapia, educazione allo strumento, applicazione microinfusore e follow-up a breve termine. *risulta ridotto rispetto al pacchetto standard perché la fase di educazione del paziente è ridotta. L'eventualità di applicare il pacchetto 3 (valutazione iniziale, educazione del paziente parziale e follow−up iniziale nel breve periodo) dipende dalla formazione di base del paziente alla gestione della terapia insulinica ottimizzata e dalla velocità di apprendimento dello stesso alla nuova terapia con microinfusore. Sarà compito del Centro di Riferimento rilevare la presenza o meno di tali caratteristiche*
4	Valutazione iniziale del paziente, educazione con rinforzo del paziente alla terapia, educazione allo strumento, applicazione microinfusore e follow-up a breve termine ripetuto *risulta più oneroso di quello standard perché prevede un supplemento dell'attività formativo - educativa che in alcuni casi potrebbe rivelarsi indispensabile (valutazione iniziale, educazione con 'rinforzo' del paziente e follow−up iniziale nel breve periodo)*
5	Visita di controllo annuale e riaffidamento al diabetologo *riguarda l'insieme delle prestazioni multidisciplinari svolte presso il Centro come controllo annuale*
6	Visita di controllo annuale, ripresa educazione alla terapia e riaffidamento al diabetologo *prevede, oltre al controllo annuale, anche una rieducazione del paziente nel caso in cui quest'ultimo presenti particolari carenze tali da non consentire l'ottimale risultato complessivo della terapia con microinfusore*

13. BIBLIOGRAFIA

1. Danaei G et al. The Lancet, 2011, 378(9785):31–40.
2. Patterson CC et al. The Lancet 2009; 373(9680):2027-33.
3. ISTAT 2011 - http://www3.istat.it/dati/catalogo/20111216_00/PDF/cap3.pdf
4. Casu A et al. Il Diabete 2004;16:287-94
5. Relazione sullo stato sanitario del Paese 2000 a cura del Ministero della Salute, 2002
6. Aggiornamenti in diabetologia. Il Diabete in Italia - Gruppo di Studio Epidemiologia Costi e Qualità - SID. Edizioni Minerva Medica 2012
7. Prevenzione, diagnosi e cura del diabete mellito in Veneto – Allegato A alla Dgr n. 3485 del 17/11/2009
8. Knerr I et al. Diabet Med 2007;24:1478–81
9. Eeg-Olofsson K, et al. Diabetes Care 2007;30:496–502
10. Hanas R et al. Pediatr Diabetes 2006;7:25–31
11. Bruttomesso D et al. G It Diabetol Metab 2006;26:110-116
12. NICE 2008 - Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. (http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12014/41300/41300.pdf)
13. NICE 2008 - NICE Clinical Guideline. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from reconception to the postnatal period. NICE CG 63/2008 (http://www.nice.org.uk/CG063).
14. SID-AMD 2010 - Società Italiana di Diabetologia - Associazione Medici Diabetologi. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010.
15. SIGN 2010 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010.
16. ADA 2013 - American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. Diabetes Care 2013;36 (Suppl 1).
17. AACE 2011 - American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practise for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. Endocr. Pract. 2011;17(Suppl 2).
18. Wisconsin 2011 - Wisconsin Diabetes Prevention and Control Program. Wisconsin Diabetes Mellitus Essential Care Guidelines. 2011 (http://www.dhs.wisconsin.gov/publications/P4/P49356.pdf)
19. Lassmann-Vague V, et al. Diabetes Metab. 2010 Feb;36(1):79-85
20. VA/DoD 2010 - Department of Veterans Affairs (VA) and The Department of Defense (DoD) management of diabetes mellitus. VA/DoD Clinical Practise Guidelines. 2010.
21. CDA 2008 - Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2008;32(suppl 1):S1-S201.
22. Benhamour PY et al. Diabetes & Metabolism 38 (2012) S67-S83
23. Pickup JC. N Engl J Med 2012;366:1616-24.
24. Bergenstal RM et al. N Engl J Med 2010; 363:311-320
25. Raccah D et al. Diabetes Care December 2009 vol. 32 no. 12 2245-2250