

A.1) PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER IL CONTROLLO DELLA GRAVIDANZA FISIOLÓGICA, ESCLUSE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO

PRIMO TRIMESTRE

settimane

- Da 7⁺⁰ Gruppo sanguigno e fattore Rh; test di Coombs indiretto⁽¹⁾; esame emocromocitometrico completo con conteggio piastrine; dosaggio emoglobine (HbA2, HbF, Hb anomale); rubeotest⁽²⁾; toxotest⁽²⁾; HCVA⁽³⁾; HIVAb⁽⁴⁾; esame urine; urinocoltura; glicemia⁽⁵⁾; VDRL TPHA; Chlamydia trachomatis anticorpi IgG e IgM incluso IgA se IgM negative⁽⁶⁾; Neisseria Gonorrhoeae⁽⁶⁾.
- 10⁺⁰ - 12⁺⁶ hCG frazione libera e PAPP-A da eseguire solo in associazione ad ecografia ostetrica con studio della translucenza nucale⁽⁷⁾.
- 11⁺⁰ - 13⁺⁶ Ecografia ostetrica con studio della translucenza nucale⁽⁷⁾.
- 11⁺⁰ - 13⁺⁶ Ecografia ostetrica per determinare l'età gestazionale⁽⁸⁾.
- Entro 13⁺⁶ Pap test età 25-33 anni; HPV test da 34 anni⁽⁹⁾.

SECONDO TRIMESTRE

settimane

- 14⁺⁰ - 18⁺⁶ Rubeotest in caso di negatività⁽²⁾; toxotest in caso di negatività⁽²⁾.
- 16⁺⁰ - 18⁺⁶ OGTT - raccomandato solo nei casi di rischio indicati alla nota (5) .
- 19⁺⁰ - 21⁺⁶ Ecografia ostetrica.
- 19⁺⁰ - 23⁺⁶ Toxotest in caso di negatività⁽²⁾.
- 24⁺⁰ - 27⁺⁶ Esame urine⁽¹⁰⁾. Toxotest in caso di negatività⁽²⁾.
- 24⁺⁰ - 27⁺⁶ OGTT - raccomandato solo nei casi di rischio indicati alla nota (5) .

TERZO TRIMESTRE

settimane

- 27⁺⁰ - 29⁺⁶ Test di Coombs indiretto in donna Rh negativo⁽¹⁾.
Effettuare immunoprofilassi nelle donne Rh negativo; previo test di Coombs negativo⁽¹⁾.
- 28⁺⁰ - 32⁺⁶ Emocromo completo con conteggio piastrine; toxotest in caso di negatività⁽²⁾.
- 32⁺⁰ - 35⁺⁶ Ecografia ostetrica.
- 35⁺⁶ - 37⁺⁶ Tampone vagino-rettale con specifica ricerca di streptococco beta-emolitico.
- 35⁺⁶ - 37⁺⁶ Esame emocromocitometrico completo con conteggio piastrine; HBsAg, VDRL TPHA; HIVAb⁽⁴⁾; toxotest in caso di negatività⁽²⁾; fibrinogeno; esame urine⁽¹⁰⁾.
- 41⁺⁰ Cardiotocografia (NST). Valutazione ecografica del liquido amniotico.

Da 41⁺⁰ settimane gli eventuali ulteriori accertamenti saranno eseguiti secondo i protocolli adottati presso le strutture dove avverrà il parto.

A.2) RIFERIMENTI PER NOTE

1) Il test di Coombs va prescritto anche alle donne Rh+. Nelle donne Rh- il test è da ripetere tra 27⁺⁰-29⁺⁶ settimane. Effettuare immunoprofilassi nelle donne RH- preferibilmente alla 28⁺⁰ settimana, previo test di Coombs negativo.

2) Rubeotest e toxotest: in caso di negatività ripetere alle scadenze indicate, altrimenti depernare.

3) In caso di negatività degli anticorpi anti HCV, si consiglia di ripetere l'accertamento al terzo trimestre, solo per le donne a rischio. In caso di positività richiedere tipizzazione genomica con prescrizione su ricettario del SSN con specifica di HCV positivo.

4) La richiesta del test HIV deve seguire le prescrizioni dell'art. 5 della L. n. 135 del 5 giugno 1990, cioè "può essere eseguito solo con il consenso del donna". Da effettuare qualora non eseguito nei tre mesi precedenti. Il test HIV è da effettuare nel III trimestre solo se non effettuato nel I trimestre.

5) Sono definite affette da diabete preesistente alla gravidanza le donne con valori di glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), di glicemia plasmatica random ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), di HbA1c (standardizzata ed eseguita entro le 12 settimane) $\geq 6,5\%$. Indipendentemente dalla modalità utilizzata, è necessario che risultati superiori alla norma siano confermati in un secondo prelievo.

Nelle donne con gravidanza fisiologica è raccomandato lo screening per il diabete gestazionale, eseguito utilizzando fattori di rischio definiti.

A 16⁺⁰-18⁺⁶ settimane di età gestazionale curva da carico OGTT 75g alle donne con almeno una delle seguenti condizioni:

- diabete gestazionale in una gravidanza precedente
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 30
- riscontro, precedentemente o all'inizio della gravidanza, di valori di glicemia plasmatici compresi fra 100 e 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)

In caso di esito negativo ripetere alla 28 settimana.

A 24⁺⁰-27⁺⁶ settimane di età gestazionale curva da carico OGTT 75g alle donne con almeno una delle seguenti condizioni:

- età ≥ 35 anni
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 25 kg/m²
- macrosomia fetale in una gravidanza precedente ($\geq 4,5$ kg)
- diabete gestazionale in una gravidanza precedente (anche se con determinazione normale a 16-18 settimane)
- anamnesi familiare di diabete (parente di primo grado con diabete tipo 2)
- famiglia originaria di aree ad alta prevalenza di diabete: Asia meridionale (in particolare India, Pakistan, Bangladesh), Caraibi (per la popolazione di origine africana), Medio Oriente (in particolare Arabia Saudita, Emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano, Egitto).

Sono definite affette da diabete gestazionale le donne con uno o più valori di glicemia plasmatici superiori alle soglie riportate nella seguente tabella:

Tabella 1. Valori soglia per la diagnosi di GDM con OGTT 75 g

glicemia plasmatica	mg/dl	mmol/l
digiuno	≥ 92	$\geq 5,1$
dopo 1 ora	≥ 180	$\geq 10,0$
dopo 2 ore	≥ 153	$\geq 8,5$

6) In caso di fattori di rischio riconosciuti:

- Clamidia trachomatis anticorpi IgG e IgM. Incluso IgA se IgM negative.
- Neisseria Gonorrhoeae - Treponema pallidum (TPHA)

7) E' incluso il calcolo del rischio di anomalie cromosomiche tramite TEST COMBINATO, eseguito sulla base della ecografia con studio della translucenza nucale e del dosaggio di gonadotropina corionica o hCG frazione libera (*free-βhCG*) e PAPP-A, nonché la consulenza pre e post TEST.

In presenza di un risultato di alto rischio per trisomia 21 o altre anomalie cromosomiche ($\geq 1/300$), calcolato sul TEST COMBINATO, viene offerta la diagnosi prenatale invasiva in esenzione dalla quota di partecipazione al costo. La prescrizione deve avvenire su ricettario SSN con la specifica "gravidenza a rischio per esito Test Combinato".

In presenza di un rischio compreso tra 1/301 e 1/1000 per trisomia 21, o altre anomalie cromosomiche, calcolato sul TEST COMBINATO, viene offerto il TEST NIPT (test del DNA fetale su plasma materno) per la determinazione del rischio, con tariffa ridotta a carico dell'utente. La prescrizione deve avvenire su ricettario SSN per la condizione di rischio su esito del test combinato.

In presenza di un risultato di alto rischio per trisomia 21, o altre anomalie cromosomiche, calcolato sul TEST NIPT viene offerta la diagnosi prenatale invasiva in esenzione dalla quota di partecipazione al costo. La prescrizione deve avvenire su ricettario SSN con la specifica "gravidenza a rischio per esito test NIPT" (test del DNA fetale su plasma materno).

È prevista inoltre l'offerta in esenzione dalla quota di partecipazione alla spesa, del TRI TEST (o "triplo test") nel II trimestre (tra 14⁺⁰-18⁺⁶ settimane) solo nel caso che la gestante non abbia potuto effettuare l'ecografia con valutazione della translucenza nucale, a causa di un ritardato accesso al percorso rispetto ai tempi previsti per l'esecuzione dell'ecografia. La prescrizione deve avvenire su ricettario SSN con la specifica "valutazione ecografica di translucenza nucale non effettuata". In presenza di un risultato di alto rischio per trisomia 21, o altre anomalie cromosomiche ($\geq 1/250$), viene offerta la diagnosi prenatale invasiva in esenzione dalla quota di partecipazione al costo. La prescrizione deve avvenire su ricettario SSN con la specifica "gravidenza a rischio per esito TRI TEST".

8) In casi specifici dove è necessario determinare l'età gestazionale prima dell'effettuazione dell'ecografia con lo studio della translucenza nucale.

9) Pap test convenzionale in donne di età compresa tra 25 e 33 anni, HPV test in donne dai 34 anni, qualora non effettuato nell'ambito dei programmi di screening.

10) In caso di batteriuria significativa o leucocituria significativa e/o altri indici di infezione urinaria, la prescrizione dell'urinocoltura deve avvenire su ricettario del SSN con la specifica della motivazione e dello stato di gravidanza. In questo caso l'esame non è soggetto alla partecipazione al costo (è inclusa la conta batterica e, in caso di positività, identificazione e antibiogramma).

Per le donne che scelgono la partoanalgesia farmacologica si consiglia di prendere contatto e di effettuare la visita anestesologica presso l'ospedale di riferimento per il parto. Si ricorda che per l'accesso alla visita anestesologica presso le strutture ospedaliere non è necessaria la richiesta medica e che tale visita è esclusa dalla partecipazione al costo.

Alle donne che si presentano dopo la 13° settimana, sono offerte le prestazioni specialistiche relative alle precedenti fasi di gestazione, se compatibili con l'epoca di gravidanza e, comunque, secondo la valutazione del professionista.

A.3) I TEST DI DETERMINAZIONE DEL RISCHIO DI ANOMALIE CROMOSOMICHE IN REGIONE TOSCANA

Dal 2007 in Regione Toscana con la delibere GR n. 147 e n. 284 e sulla base di alcuni pareri del Consiglio Sanitario Regionale (n. 40/2006 e n. 35/2007) sono state per la prima volta approvate specifiche indicazioni in merito all'effettuazione in gravidanza dei test di valutazione del rischio di anomalie cromosomiche, con lo scopo di offrire alle gestanti una indicazione più appropriata rispetto alla sola età materna avanzata per l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva.

Questi documenti avevano riconosciuto nel "Test combinato" (basato sulla valutazione ecografica della translucenza nucale del feto e dal dosaggio nel sangue materno di *free-βhCG* e PAPP-A) il test più sensibile per la determinazione del rischio di trisomia 21 e di altre anomalie cromosomiche nel I trimestre di gravidanza. Inoltre, era stata riconosciuta la necessità che la rivelazione della translucenza nucale venisse eseguita da operatori esperti. In particolare con la Delibera G.R. 284/2007 ed il parere del Consiglio Sanitario Regionale (C.S.R.) n. 40/2006, la Regione Toscana ha riconosciuto opportuno che tutti gli operatori addetti alla rivelazione ecografica della translucenza nucale (NT) fossero accreditati presso la Fetal Medicine Foundation di Londra (F.M.F.) al fine di garantire uniformità nella rilevazione dei parametri ecografici, standardizzare le modalità di calcolo statistico del rischio ed ottenere un costante controllo di qualità.

Con la Delibera di G.R. 284/2007 si è provveduto quindi anche a finanziare un programma formativo destinato agli specialisti in ginecologia e ostetricia operanti nelle Aziende Sanitarie toscane e coinvolti nel percorso di screening ecografico delle anomalie cromosomiche.

Gli obiettivi del programma regionale sono stati i seguenti:

- 1) ridurre il ricorso alle procedure diagnostiche invasive;
- 2) migliorare la qualità del processo di screening;
- 3) offrire a tutte le donne la possibilità di effettuare lo screening prenatale.

La diffusione in Regione Toscana della quantificazione del rischio di anomalie cromosomiche attraverso il Test Combinato, ha confermato i dati presenti in letteratura per quanto riguarda efficacia ed efficienza del metodo (in termini di sensibilità e falsi positivi) ed ha contribuito ad una riduzione del ricorso inappropriato ad esami diagnostici invasivi prenatali.

Il recente DPCM 12/1/2017 che introduce i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza aggiorna il protocollo di prestazioni dedicate al controllo della gravidanza fisiologica e le condizioni di accesso alla diagnosi prenatale invasiva, in esclusione dalla partecipazione al costo rispetto a quanto previsto dal precedente Decreto del Ministro della Sanità del 10/9/1998. Non viene più previsto l'accesso alla diagnosi prenatale sulla base della sola età materna (≥ 35 anni). Il valore soglia (cut-off) di rischio di anomalie cromosomiche al primo trimestre come riferimento per l'accesso alla diagnosi

prenatale, è riportato come calcolato secondo metodi basati su età materna in combinazione con altri parametri ecografici fetali e/o di laboratorio e cambia da 1:250 a 1:300.

Il protocollo di cui al recente DPCM è stato aggiornato sulla base delle Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità pubblicate a gennaio 2010 (in allegato all'Accordo Stato Regioni del 16/12/2010 dedicato agli interventi assistenziali nel percorso nascita) e aggiornate nel novembre 2011. Il test combinato risulta il test del primo trimestre con maggiore accuratezza per la determinazione del rischio di trisomia 21 e altre anomalie fetali, con una sensibilità pari a circa il 90% e una percentuale di falsi positivi pari a circa il 5%, ed è stato inserito tra le prestazioni per il controllo della gravidanza fisiologica previste dal DPCM in esclusione dalla partecipazione al costo. Il DPCM attualmente non è ancora in vigore in attesa della pubblicazione del decreto con il nuovo nomenclatore nazionale della specialistica ambulatoriale con le relative tariffe.

Nel 2013 la Regione Toscana ha finanziato il progetto "Ottimizzazione e validazione di un test di screening per la diagnosi prenatale non invasiva delle aneuploidie cromosomiche" (DGR 932/2013); i dati ottenuti sono stati pubblicati a conclusione del progetto e risultano in accordo a quelli della letteratura.¹

Nel 2014 il Consiglio Sanitario Regionale ha espresso parere favorevole (n. 91) all'inserimento del test sul DNA libero fetale nel sangue materno per la valutazione del rischio di trisomia 13, 18, 21 e delle anomalie del numero dei cromosomi sessuali nel percorso di monitoraggio della gravidanza in Regione Toscana.

Nel 2015 una delibera regionale (DGR 422/2015) aveva previsto l'avvio di una sperimentazione delle modalità di offerta del test per la valutazione del rischio di trisomia 13, 18, 21 e delle anomalie del numero dei cromosomi sessuali utilizzando il test su DNA libero fetale nel sangue materno (cffDNA), prima di procedere all'introduzione di tale test all'interno dei livelli di assistenza al fine di identificare le categorie di rischio per le quali prevederne l'erogazione da parte del Servizio Sanitario Regionale.

La sperimentazione non è stata poi avviata nelle more della predisposizione di un assetto organizzativo rispondente a nuove esigenze diagnostiche nonché di una dotazione tecnologica specifica con certificazione di qualità sull'intero processo.

Attualmente la SOD Diagnostica Genetica AOUC utilizza un sistema dotato di brevetto che possiede la certificazione (CE-IVD) dell'intero processo (dalla raccolta del prelievo di sangue della gestante fino alla produzione, analisi ed interpretazione del dato). Il metodo utilizzato per il test NIPT presenta una sensibilità del 99,9% per l'identificazione dei casi a rischio di trisomia 21, del 93,3% per trisomia 18, del 99,9% per trisomia 13. La sensibilità per l'identificazione dei casi a

¹ Validation of a method for non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies risk and considerations for its introduction in the Public Health System. F Gerundino et al.: J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(6):710-716.

rischio di trisomia X risulta pari all'80% e per le altre aneuploidie dei cromosomi sessuali (monosomia X, trisomia XXY, trisomia XYY) risulta pari al 99,9%.

L'expertise maturata presso l'AOUC ha prodotto risultati in termini scientifici ed ha creato le basi per la partecipazione come co-investigatore del progetto internazionale PEGASUS-2 (Personalised Genomics for prenatal Abnormalities Screening Using maternal blood: Towards First Tier screening and Beyond) i cui obiettivi principali sono quelli di fornire ai sistemi sanitari gli elementi necessari per poter valutare il potenziale e l'opportunità di inserire il test su cffDNA o test "NIPT" (Non Invasive Prenatal Test) come primo livello di screening all'interno dei programmi nazionali e di implementare il test stesso affiancando, all'ormai consolidato screening delle trisomie 18, 13 e 21, anche quello delle aneuploidie degli altri cromosomi, di microdelezioni/microduplicazioni e di mutazioni puntiformi in singoli geni (pannello "esteso").

Il test per la determinazione non invasiva del rischio di aneuploidie dei cromosomi 21, 18, 13 e dei cromosomi sessuali mediante il sequenziamento del DNA fetale libero circolante nel plasma materno (cffDNA), detto "Test NIPT", è ormai validato a livello internazionale.

La valutazione da parte del sistema sanitario pubblico relativa all'ampliamento del test dipende da fattori etici, legali e sociali, inclusi la fattibilità tecnica, le performance cliniche del test, le ricadute sulla salute pubblica, la sostenibilità economica, le strategie di implementazione e l'impatto organizzativo.

La Regione Toscana, con la collaborazione di professionisti coinvolti nell'ambito delle attività del Comitato Percorso Nascita regionale (di cui alla DGR 381/2014 e DGR 260/2017), in linea con quanto previsto dei precedenti atti deliberativi nonché dalla letteratura in materia di percorsi di diagnosi prenatale delle aneuploidie cromosomiche, ha condiviso l'opportunità dell'introduzione di un sistema che permetta, dopo l'esecuzione del test combinato, di effettuare, in categorie selezionate, un'ulteriore valutazione del rischio, mediante il sequenziamento del DNA fetale circolante ("test NIPT"), al fine di ridurre ulteriormente l'accesso inappropriato agli esami diagnostici invasivi.

La tabella 1 riporta, per ogni categoria di rischio, quanti sono i casi positivi al test combinato, quanti sono i casi di trisomia 21 attesi e quanti test diagnostici invasivi è necessario eseguire per identificare un caso di trisomia 21. I dati evidenziano che nella fascia di rischio tra 1:301 e 1:1000, il valore di 1:337 è vicino al cut-off per la determinazione dell'alto rischio calcolato sul test combinato. Pertanto questa fascia di rischio individua le gestanti alle quali risulta più indicato offrire la possibilità di effettuare il test NIPT.

<i>Cut-off</i>	N. casi positivi al test combinato	N. T21	Numero test invasivi per ogni T21
1:2 - 1:300	1.867	125,7	15
1:301 - 1:1000	1.449	4,3	337
1:301- 1:1500	2.898	6,6	439
1:301 - 1:2500	4.710	8,2	574
1:1001 - 1:2500	3.261	3,9	836

Tabella 1 – N. casi positivi al test combinato per diversi cut-off e relativo n. T21 rilevati

Le Linee Guida sullo Screening prenatale non invasivo basato sul DNA (Non Invasive Prenatal Testing – NIPT), approvate dal Consiglio Superiore di Sanità nell’Assemblea generale del 12 maggio 2015, raccomandano la centralizzazione dei laboratori di screening in un numero limitato di strutture, mentre la sua gestione in termini di accettazione (consulenza pre-test, consenso informato) e comunicazione dell’esito (consulenza post-test) deve essere organizzata tramite una rete che colleghi ai laboratori/centri/servizi di medicina fetale/ diagnosi prenatale e di genetica. Considerando l’evoluzione tecnologica ed il sempre maggior numero di test genetici eseguibili su cfDNA, la logica di accentrimento permette di creare un “know-how” con ricadute a livello assistenziale come l’attuazione di livelli differenziati di indagini evitando il resampling, il monitoraggio della gestione dei casi complessi e la possibilità di standardizzare applicazioni diagnostiche in breve tempo, mantenendo il controllo dei costi.

Le LG approvate dal CSS raccomandano inoltre che le donne che intendano sottoporsi al NIPT ricevano preliminarmente, attraverso un colloquio e, se indicato, una consulenza genetica, le informazioni necessarie a comprendere le caratteristiche del test ed i suoi limiti, anche in rapporto alle altre tecniche di diagnosi prenatale disponibili, e che, prima del test, sottoscrivano un consenso informato. Il Centro che in rete con il laboratorio offre il test deve essere in grado di garantire la consulenza genetica post-test ed il completo supporto alla paziente durante l’intero iter diagnostico prenatale.

Anche le già citate Linee Guida dell’Istituto Superiore di Sanità pubblicate a gennaio 2010 e aggiornate nel novembre 2011, raccomandano colloqui supplementari finalizzati all’informazione sui test di screening, condotti individualmente o in piccoli gruppi e, con specifico riguardo al percorso di diagnosi prenatale per la sindrome di Down, riportano le prove dell’efficacia di mezzi di comunicazione come opuscoli, video e sistemi interattivi multimediali nel migliorare la comprensione delle informazioni ricevute e la soddisfazione dei bisogni informativi della donna.

Per quanto precedentemente esposto, si ritiene dunque appropriato quanto segue:

- offrire alle gestanti il test combinato in esenzione dalla quota di partecipazione alla spesa (come previsto anche dal DPCM 12/1/2017);

- offrire alle gestanti in presenza di un risultato di alto rischio ($\geq 1/300$) per trisomia 21 o per altre anomalie cromosomiche, calcolato sul test combinato, l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva in esenzione dalla quota di partecipazione alla spesa (come previsto anche dal DPCM 12/1/2017);
- garantire l'accesso a tariffa ridotta, in presenza di un rischio compreso tra 1:301 e 1:1000, alla determinazione del rischio di aneuploidie dei cromosomi 21, 18, 13 e sessuali mediante sequenziamento del DNA fetale libero circolante su plasma materno (test NIPT);
- offrire alle gestanti, in presenza di un risultato di alto rischio per trisomia 21 o per altre anomalie cromosomiche, calcolato sul test NIPT, l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva in esenzione dalla quota di partecipazione alla spesa;
- garantire spazi e momenti informativi a supporto della consulenza sui test di screening e diagnosi prenatale, a livello individuale (in analogia agli spazi dedicati alla consegna del libretto di gravidanza) e di gruppo;
- garantire la predisposizione di una modulistica regionale unica, in particolare per quanto riguarda nota informativa e consenso informato ai test ed ulteriori supporti informativi condivisi a livello regionale;
- predisporre un sistema informatico di refertazione in rete che consenta la registrazione degli outcome e il monitoraggio del programma regionale;
- riferirsi a criteri di qualità riconosciuti a livello internazionale nell'eseguire il test combinato, assicurando in particolare che l'esecuzione dell'ecografia con misurazione della translucenza nucale venga eseguita da operatori accreditati anche secondo quanto definito dalla Fetal Medicine Foundation (Londra), e che il relativo software per il calcolo del rischio venga utilizzato in modo uniforme in tutto il territorio regionale;
- stabilire che il test NIPT venga erogato e garantito, nell'ambito del SSR, in prima applicazione, dalla SOD Diagnostica genetica dell'AOU Careggi, sulla base dei positivi esiti del precedente progetto di validazione di tale test di cui alla Delibera GR 932/2013, della pluriennale esperienza e della valutazione condivisa nell'ambito del Comitato Percorso Nascita regionale in termini di qualità, sicurezza e costo/efficacia e tenuto inoltre conto che vi è garantita una certificazione europea di qualità sull'intero processo dalla raccolta del campione di sangue fino all'interpretazione del dato;
- offrire percorsi assistenziali e di supporto alle coppie con diagnosi prenatale di patologia, in collaborazione con il centro di ascolto regionale per le malattie rare, la rete delle malattie rare e le associazioni pazienti presenti sul territorio.