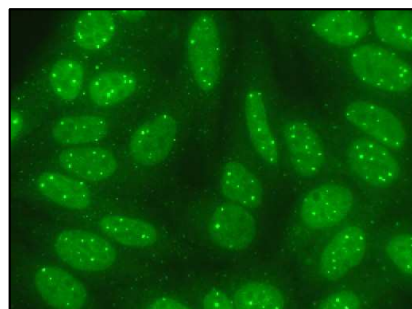
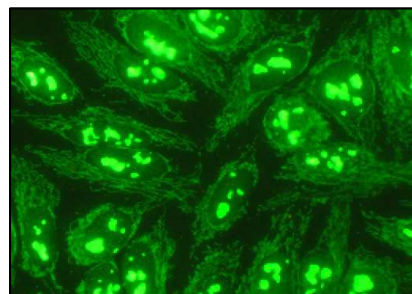
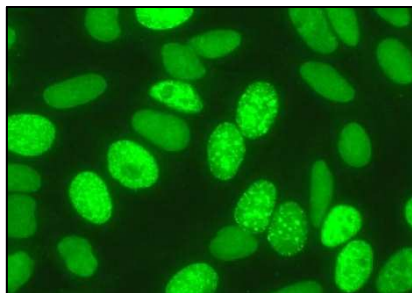


QUALITA' E INNOVAZIONE NEL DIPARTIMENTO DI DIAGNOSTICA PER  
IMMAGINI E MEDICINA DI LABORATORIO DI FERRARA

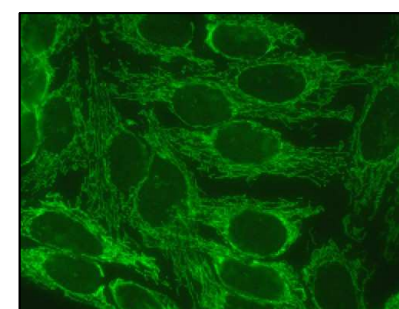
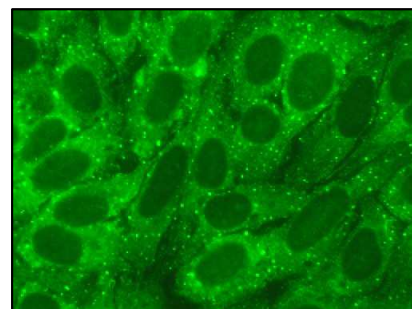
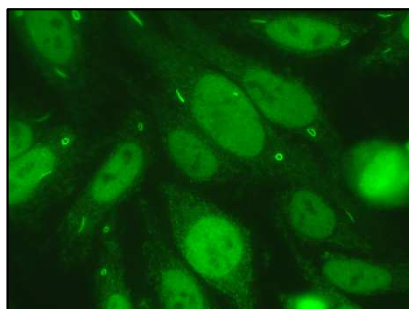
25 Maggio 2013

Aula Magna Nuovo Arcispedale S.Anna - Cona



**Introduzione dell'ANA Reflex nel  
percorso di appropriatezza per la  
diagnosi delle patologie autoimmuni**

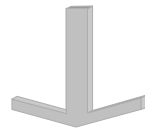
*L.Nunzi – M. Boni*  
*Laboratorio Unico Provinciale (L.U.P)*



---

---

Dati di letteratura nazionale ed internazionale danno evidenza che circa il 70% delle decisioni cliniche si basano su dati di Laboratorio, a fronte di un valore economico non superiore al 3-4% della spesa sanitaria totale



Ruolo determinante degli esami di Laboratorio nell'ambito del *“ragionamento clinico”*

---

---



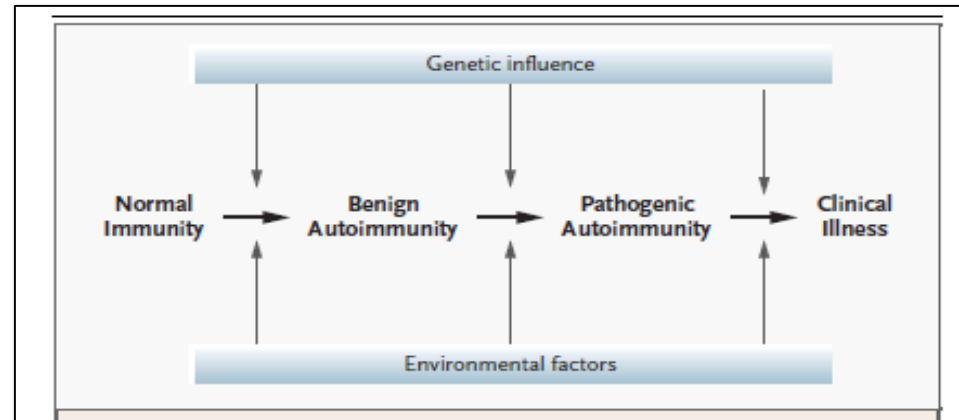
La Medicina di Laboratorio è uno “scenario” complesso in costante ampliamento e evoluzione (introduzione nuovi esami, nuove metodiche ...)

Lo Specialista in Medicina di Laboratorio, oltre a garantire la Qualità del processo analitico, può adiuvare il clinico nella **scelta** e nell'interpretazione degli esami di laboratorio, nello spirito di collaborazione e condivisione delle competenze



*... soprattutto in aree specialistiche come può essere quella relativa alla diagnostica delle patologie autoimmuni ...*

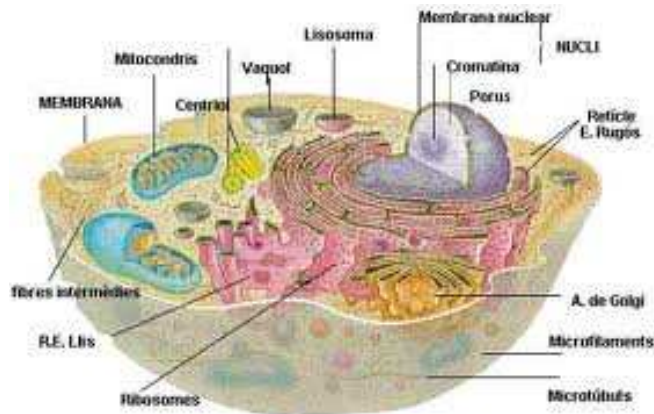
- Le patologie autoimmuni sono un insieme di patologie complesse ad eziologia multifattoriale, differenti per importanza clinica, rilevanza epidemiologica e meccanismi fisiopatologici, ma accomunate da reazioni immunologiche conseguenti a **fenomeni di autoriconoscimento** da parte del sistema immunitario (riconoscimento immunologico di strutture *self*)



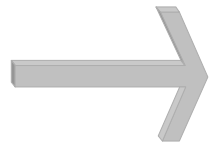
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE  
Arbuckle, MR et al. 2003

- Le patologie autoimmuni si distinguono in forme **non organo-specifiche** (es. LES, Sindrome di Sjogren, Sclerosi Sistemica progressiva, Polidermatomiosite, Connettivite indifferenziata, Connettivite mista, Vasculite, Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi) e **organo specifiche** (es. Cirrosi Biliare Primitiva, Malattia di Graves, Diabete Mellito Insulino-dipendente etc.)
- Le patologie autoimmuni sono in genere caratterizzate dalla **presenza di autoanticorpi (AA)** che possono essere marcatori patogenetici, predittivi o diagnostici di malattia

*Gli autoanticorpi ed i correlati autoantigeni rappresentano i fondamentali protagonisti dell'interazione autoimmune*



Gli autoantigeni, bersaglio della risposta autoanticorpale, sono rappresentati da molecole intracellulari con diversa struttura e funzione a localizzazione sia nucleare che citoplasmatica



*La ricerca degli Anticorpi anti-nucleo (ANA) rappresenta una delle indagini di 1° livello per la diagnostica delle malattie autoimmuni non organo specifiche*



*Il "gold standard" per la ricerca degli ANA è l'Immunofluorescenza indiretta (IFI) su cellule Hep-2 (con risultato espresso come titolo in diluizioni crescenti e pattern di fluorescenza)*

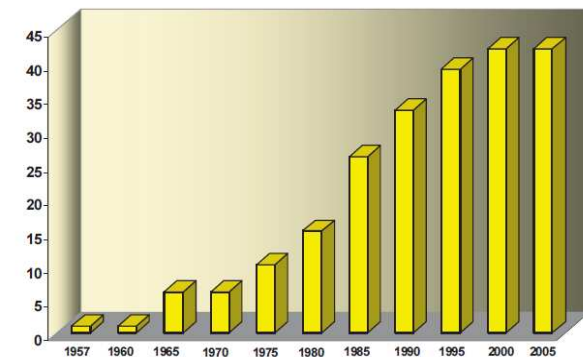
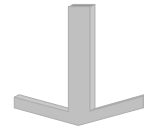


Figure 4. The cumulative number of autoantibody patterns that have been identified on HEp-2 cells since 1957.

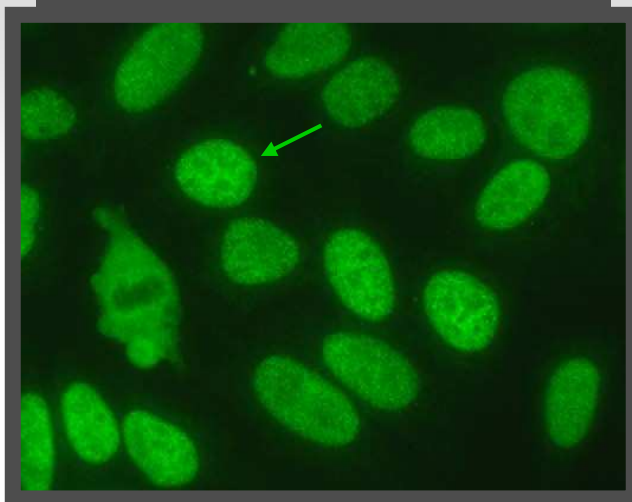
**TEST I° livello** ANA (IFI): consente una visione a grand'angolo della presenza autoanticorpale

*sensibilità*

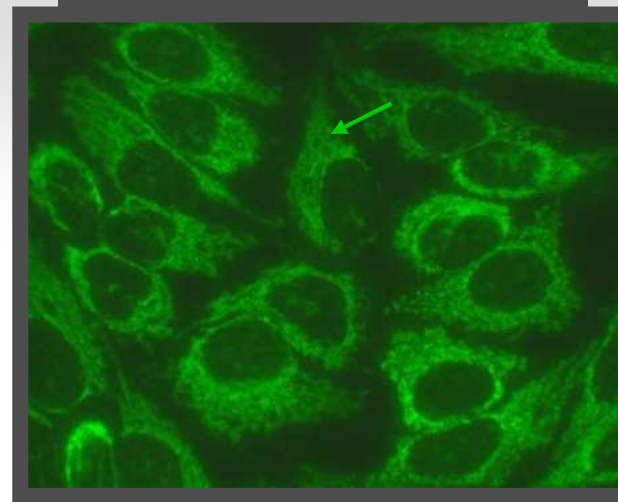


(riconoscimento **POSITIVITA'** / definizione **pattern** e **titolo**)

*positività nucleare*



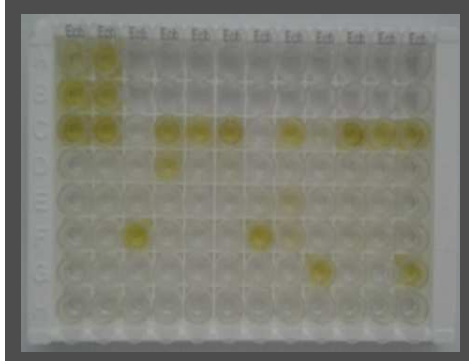
*positività citoplasmatica*



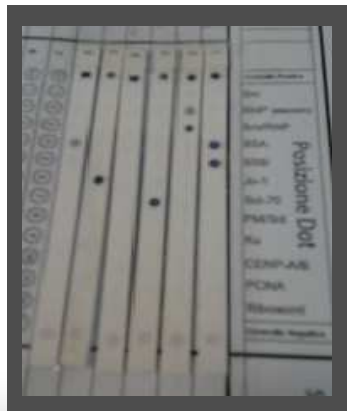
**TEST II° livello** : consente una visione a ZOOM dell'espressione antigenica

*specificità*

**Antigeni nucleari estraibili (ENA)**

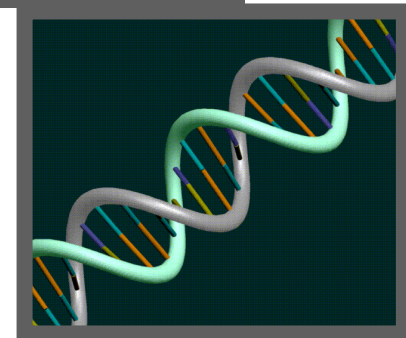
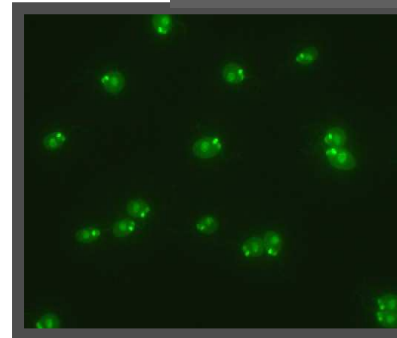


SS-A  
SS-B  
Sm  
Sm-RNP  
Scl-70  
Jo-1

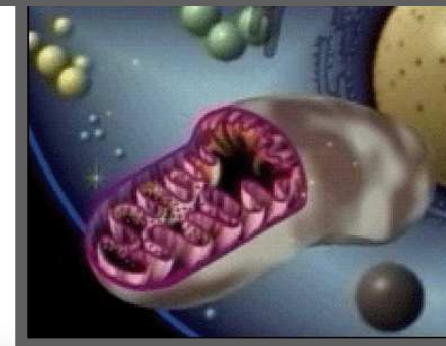


Sm, RNP, SS-A, SS-B,  
Jo-1; PM/Scl, Ku,  
CENP-A/B, PCNA,  
Ribos.

**anti-dsDNA**



**Anticorpi anti-mitocondrio (AMA)**



---

---

**La presenza di ANA può NON configurare uno stato di malattia**

La presenza di ANA per lo più a basso titolo è riscontrabile anche in persone affette da patologie non reumatiche ed in soggetti sani

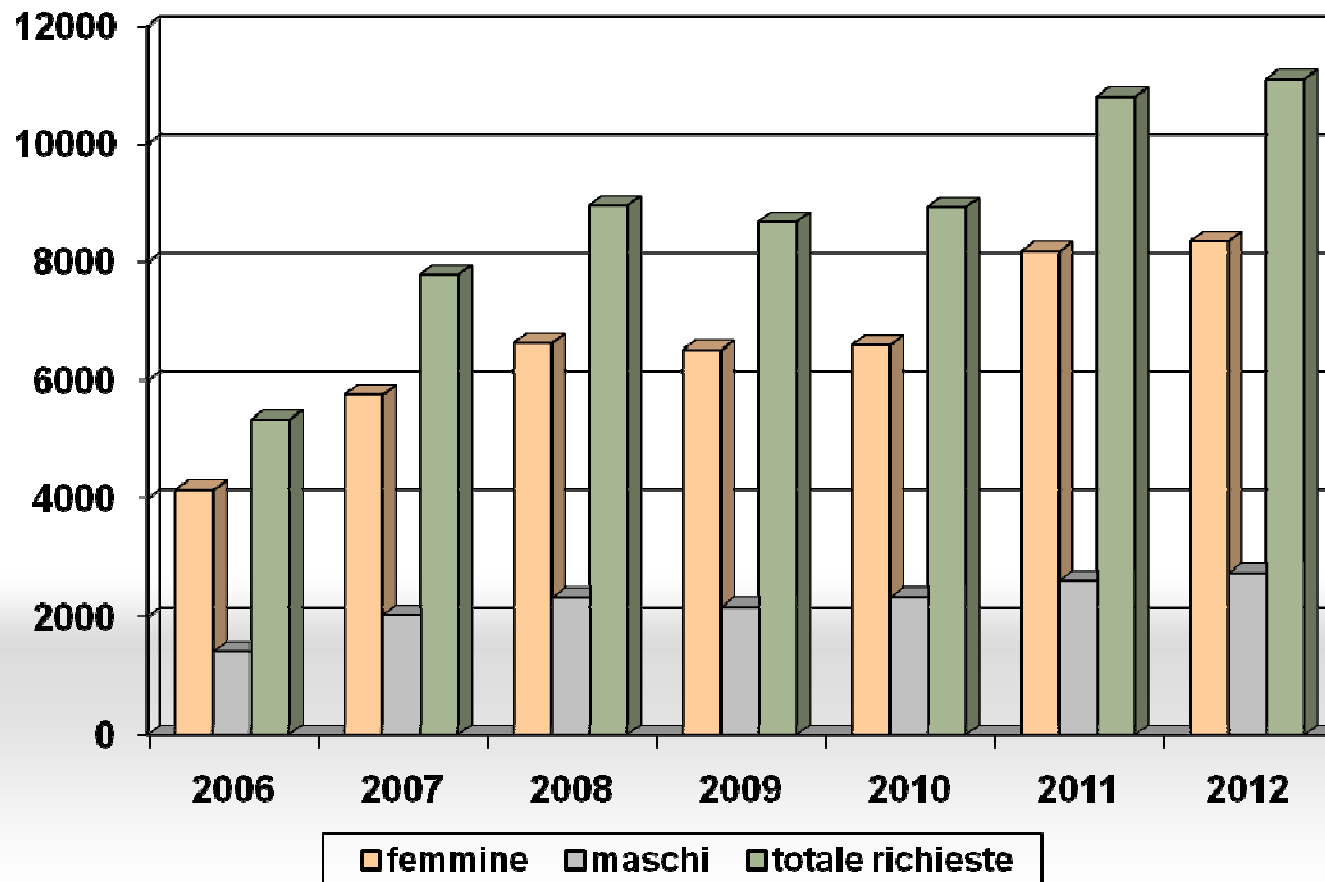
(fino al 32% se ANA = 1:40, 13.3% se 1:80, **5% se 1:160**, *Tan. et al.* )

**un'opportuna selezione dei pazienti rappresenta il requisito fondamentale per migliorare l'efficienza del test ed il suo potenziale diagnostico**



**La ricerca degli autoanticorpi dovrebbe sempre essere effettuata in forma selettiva ed in risposta ad un consistente sospetto di malattia autoimmune**  
*per evitare, in caso di scarso sospetto clinico, la presenza di falsi positivi, test addizionali superflui, errori diagnostici, trattamenti inadeguati*

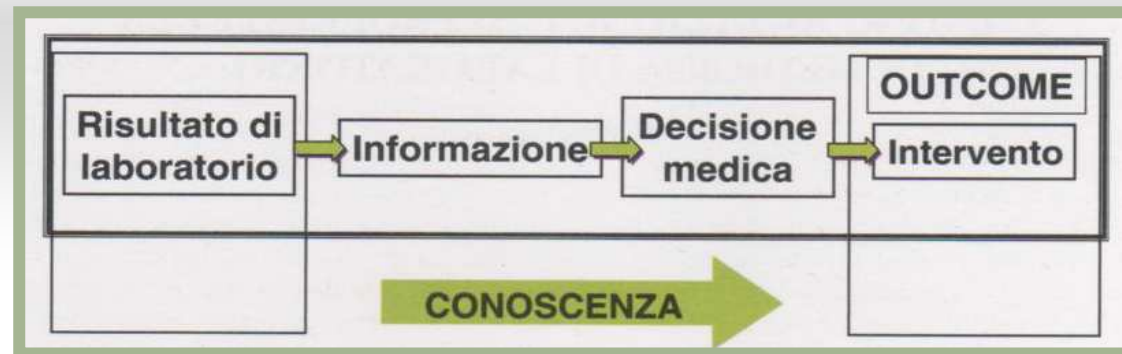
---



La richiesta degli anticorpi antinucleo è cresciuta esponenzialmente in questi anni (progresso delle conoscenze sulla natura degli autoanticorpi e del loro significato diagnostico/prognostico ... ma anche uso inappropriato degli esami di Laboratorio)

### *Appropriatezza in Medicina di Laboratorio:*

- ✓ concetto complesso che non può essere stabilito in modo assoluto
- ✓ grado con cui un esame risulta efficace, indicato, adeguato rispetto ai bisogni del paziente
- ✓ Il risultato fornisce una risposta ad un quesito clinico rendendo possibile un intervento sul paziente (correlazione “positiva” esame – outcome)



... Dal concetto *Primum non nocere* ad una visione legata all'efficacia clinica ...

Appropriatezza nella richiesta degli esami

Appropriatezza del processo analitico

Appropriatezza della fase post-analitica



La strategia più efficace per promuovere l'appropriatezza nella fase prescrittiva di esami ad alto rischio di inappropriatezza, tra cui quelli legati alla diagnostica autoimmune, prevede:

- richiesta dettata da sospetto diagnostico
- esecuzione di esami in successione logica: definizione di un algoritmo diagnostico ragionato e basato su Linee Guida ed evidenze disponibili

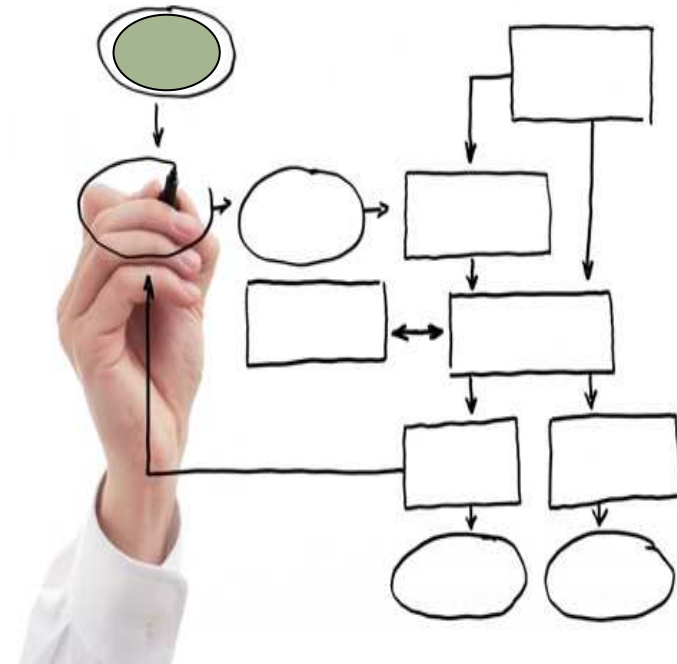


**REFLEX TEST**

**Reflex test** = richiesta di un test **front line** (1° livello) in risposta ad un sospetto clinico



Esecuzione di test di approfondimento (II° livello) a cascata in base alla positività del primo test



---

---



## REFLEX TEST

Automazione informatica dei processi:  
combinazione del test richiesto con il suo  
risultato ed attivazione da parte dei  
sistemi esperti degli esami aggiuntivi

⇒ AUMENTA il contenuto informativo del referto

⇒ COMPLETA l'iter diagnostico

⇒ ACCELERA I TEMPI per pervenire ad una diagnosi

⇒ PROMUOVE risparmio (economico, tempo, campione...)

---

---



REPUBBLICA ITALIANA

 **Regione Emilia-Romagna**

BOLLETTINO UFFICIALE

---

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO LA PRESIDENZA DELLA REGIONE - VIALE ALDO MORO 52 - BOLOGNA

---

Parte seconda - N. 44

---

Anno 44 1 marzo 2013 N. 50

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 11 FEBBRAIO 2013, N. 145

Nomenclatore tariffario regionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali: inserimento delle prestazioni HBV - Reflex, ANA - Reflex ed indicazione alla prescrizione dei marker morali: CEA, CA125, CA 19,9 E ALFA1FB

Necessità di sostenere il processo prescrittivo e opportunità di evitare esami inappropriati (per esami particolarmente a rischio di inappropriatezza)

tenendo conto che ...

La **razionalizzazione** nell'utilizzo degli esami non deve mirare solo al contenimento della spesa, ma all'identificazione di algoritmi che ne consentano un uso più appropriato in base alle evidenze scientifiche ("contenimento clinicamente corretto")



Review

### Italian multicentre study for application of a diagnostic algorithm in autoantibody testing for autoimmune rheumatic disease: Conclusive results

Chiara Bonaguri <sup>a,\*</sup>, Alessandra Melegari <sup>b</sup>, Andrea Ballabio <sup>c</sup>, Maria Parmeggiani <sup>d</sup>, Annalisa Russo <sup>a</sup>, Luisita Battistelli <sup>a</sup>, Rosalia Aloe <sup>a</sup>, Tommaso Trenti <sup>b</sup>, Giuseppe Lippi <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Diagnostic Laboratory Department, Parma Hospital, Parma, Italy  
<sup>b</sup> Diagnostic Laboratory Department, Baggiovara Hospital, Modena, Italy  
<sup>c</sup> Diagnostic Laboratory Department, Piacenza Hospital, Piacenza, Italy  
<sup>d</sup> Diagnostic Laboratory Department, Reggio-Emilia Hospital, Reggio-Emilia, Italy

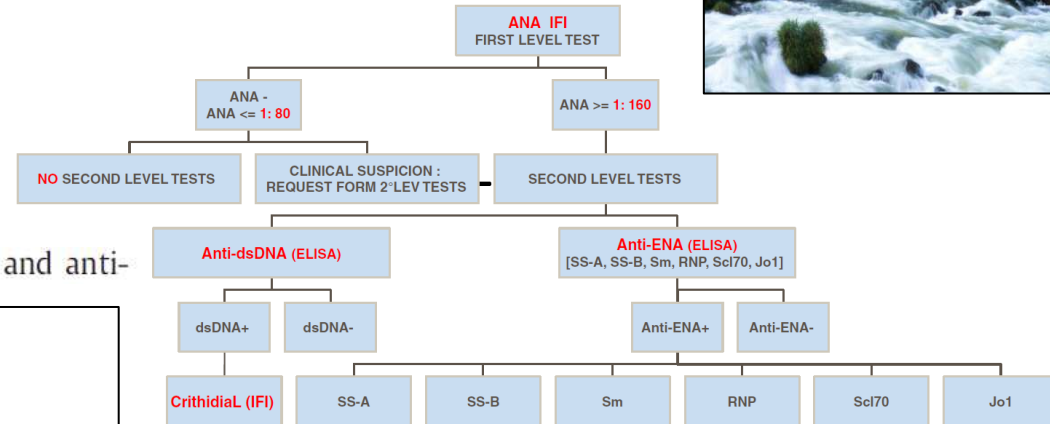


Fig. 1. Flowchart of diagnostic algorithm for autoantibody testing in autoimmune rheumatic disease.

significant reduction of anti-dsDNA (-26%) and anti-ENA (-15%) tests was observed

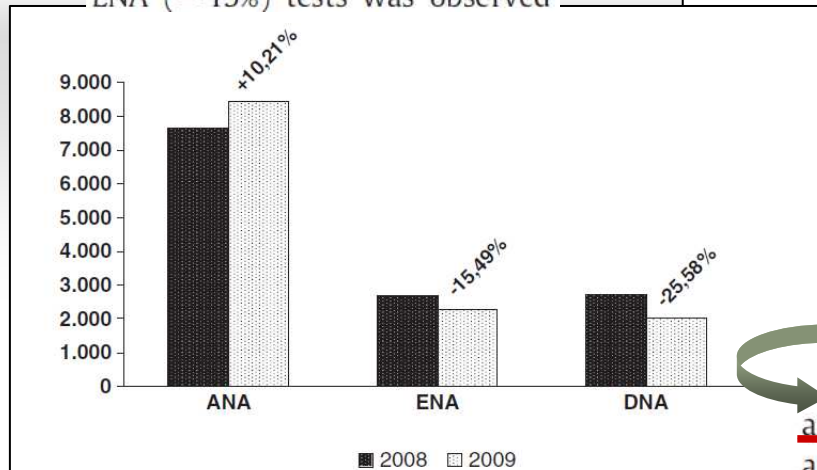
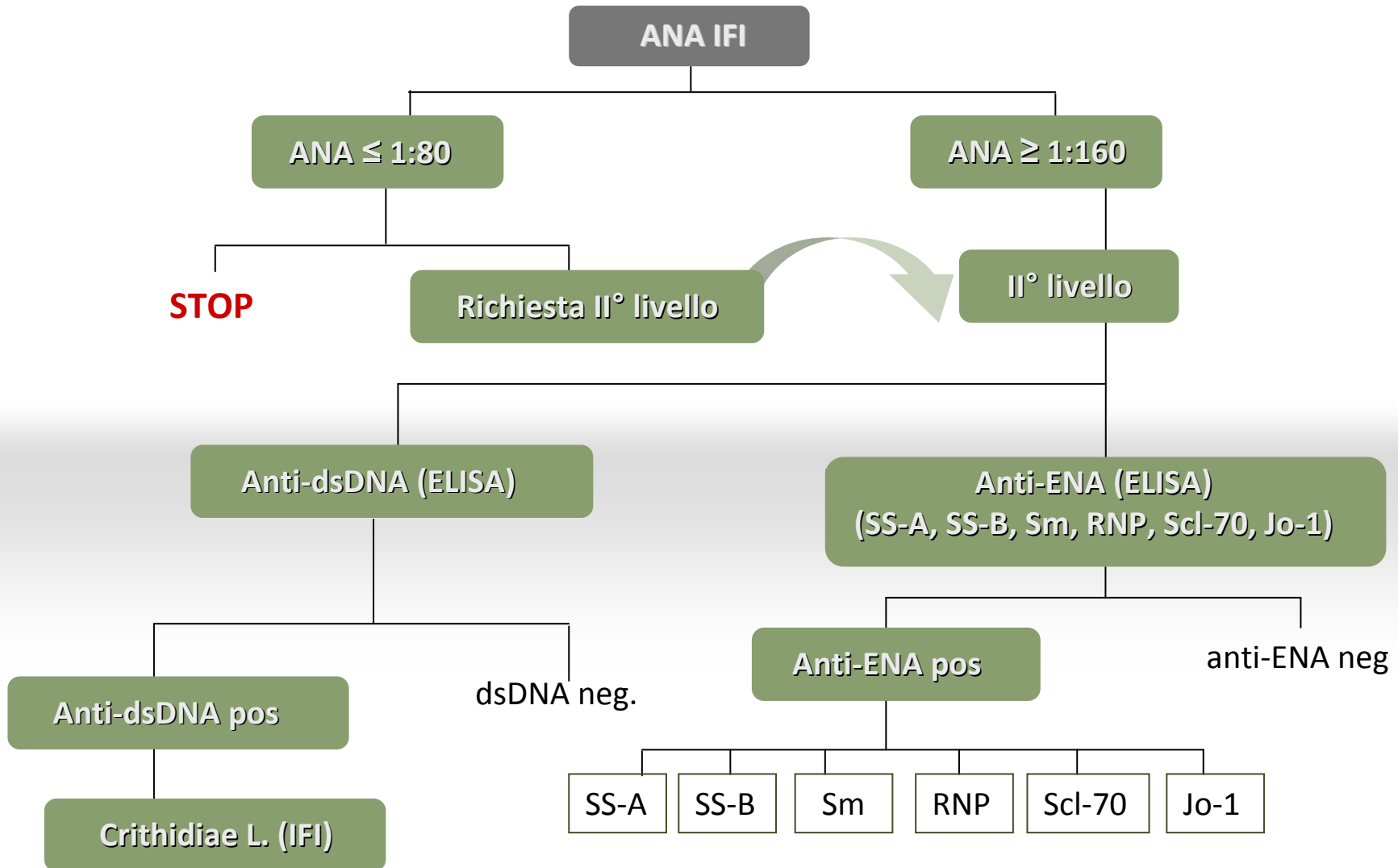
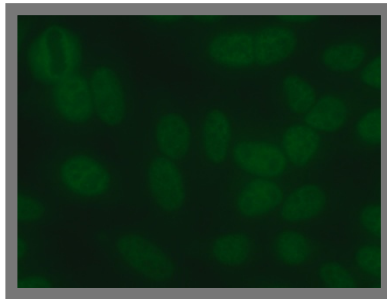


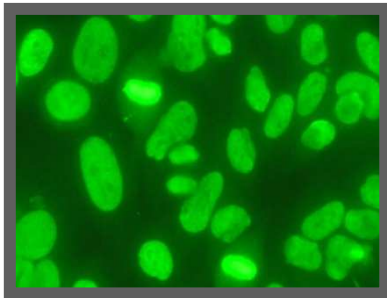
Fig. 2. Total requests ANA, ENA, dsDNA hospitalised patients; all centres 1° term 2008 as against 1° term 2009.

As regards the diagnostic specificity of the algorithm, the percentages of positivity observed for the second level tests increased after application of the diagnostic algorithm.





ANA  $\leq$  1:80



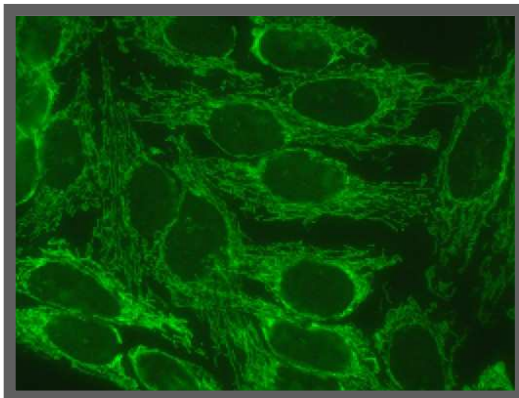
ANA  $\geq$  1:160



Positivo  
|  
Pattern/Titolo



Anti-ENA e  
dsDNA



Citoplasma  $\geq$  1:320



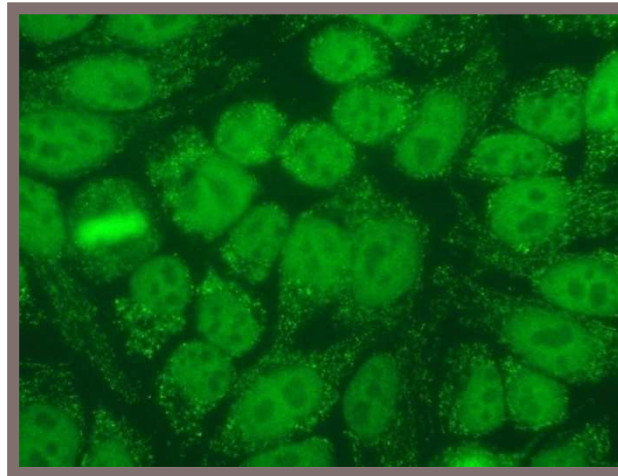
Anti-ENA

Anti-AMA\*

\*AMA = Anticorpi anti-mitocondrio

**Doppio Pattern di positività:**

**ANA  $\geq 1:160$  e citoplasma  $\geq 1:320$**



**ANA  $\geq 1:160$**

**citoplasma  $\geq 1:320$**

Anti-dsDNA

Anti-ENA

Anti-ENA

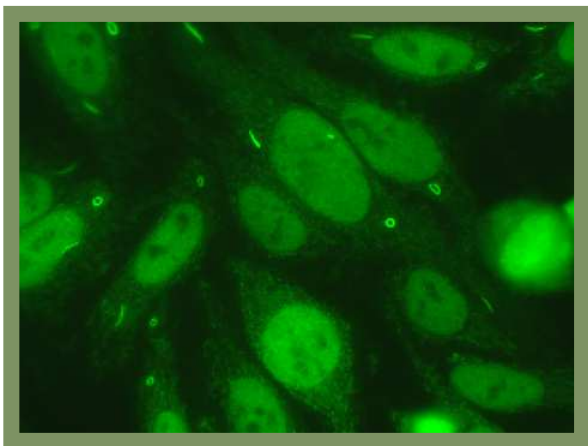
Anti-AMA\*



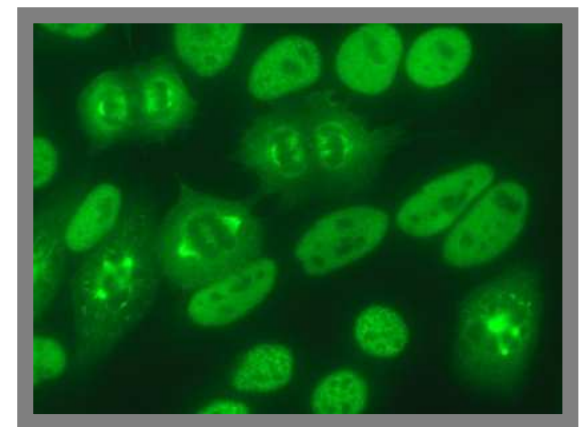
Anti-dsDNA

Anti-ENA

Anti-AMA



Esami ANA eseguiti dal Laboratorio prima dell'attivazione dell' "ANA Reflex" (periodo maggio 2012-aprile 2013):  
valutazione dell'appropriatezza della richiesta



---

---

## INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN ECCESSO

overuse

misuse

underuse

### Esami richiesti in modo inappropriato

- (1) ANA negativi o con titolo 1:80 con approfondimento invece che **STOP**
- (2) ANA con positività citoplasmatica titolo < 1:320 con approfondimento invece che **STOP**

overuse

misuse

underuse

## INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN DIFETTO

### Esami inappropriatamente NON richiesti

- (1) ANA con titolo  $\geq$  1:160 **senza** approfondimento
  - (2) ANA con positività citoplasmatica titolo  $\geq$  1:320 **senza** approfondimento
- 
-

## INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN ECCESSO

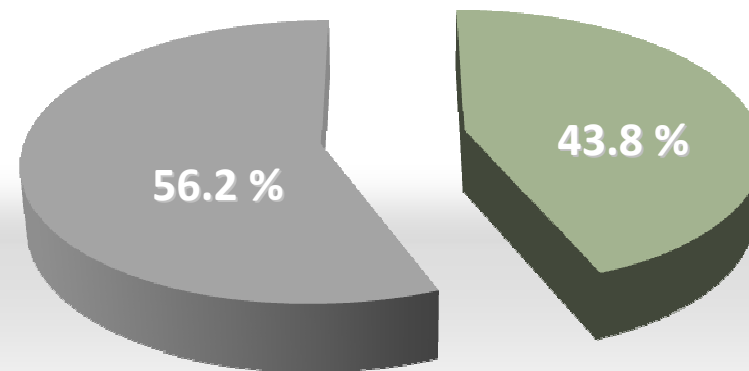
APPROPRIATEZZA ANA Reflex = (1) ANA negativi o 1:80 → **STOP**

RICHIESTA	%
ANA	43.8
+ 1 esame inappropriato <sup>^</sup>	31.9
+ 2 esami inappropriati <sup>*</sup>	20.5
+ 3 esami inappropriati <sup>°</sup>	3.8

<sup>^</sup> es. ANA+ENA

<sup>\*</sup> es. ANA+DNA+ENA

<sup>°</sup> es. ANA+DNA+AMA+ENA



Totale richieste ANA maggio 2012 - aprile 2013 = n. 10988

ANA negativi o 1:80 = n. 5911

## INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN ECCESSO

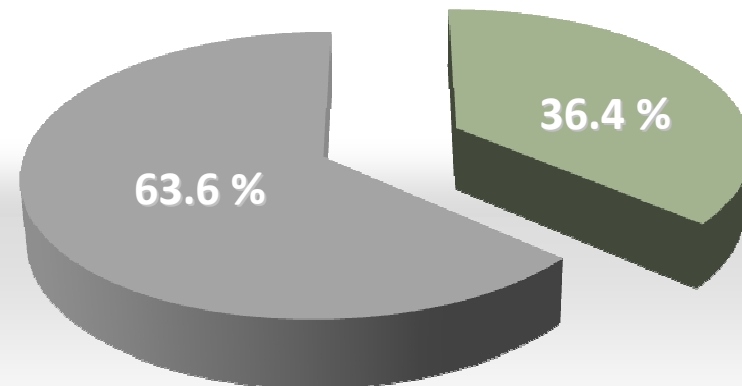
APPROPRIATEZZA ANA Reflex = (2) ANA con positività citoplasmatica < 1:320 → **STOP**

RICHIESTA	%
ANA	36.4
+ 1 esame inappropriato <sup>^</sup>	36.7
+ 2 esami inappropriati <sup>*</sup>	22.2
+ 3 esami inappropriati <sup>°</sup>	4.7

<sup>^</sup> es. ANA+ENA

<sup>\*</sup> es. ANA+DNA+ENA

<sup>°</sup> es. ANA+DNA+AMA+ENA



Totale richieste ANA maggio 2012 - aprile 2013 = n. 10988

ANA con citopl. < 1:320 = n. 338

## INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN DIFETTO

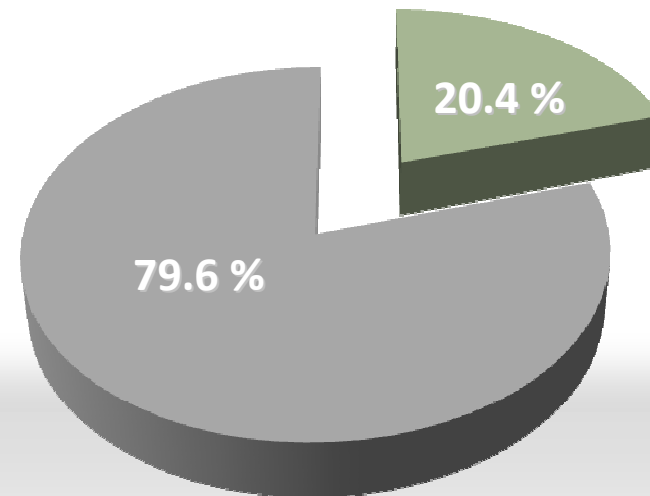
APPROPRIATEZZA ANA Reflex = (1) ANA  $\geq$  1:160  $\longrightarrow$  dsDNA + ENA

RICHIESTA	%
ANA+dsDNA+ENA	20.4
ANA ^	36.4
Approfondimento "reflex" parziale*	33.0
Approfondimento "reflex" parziale + es. inappropriato °	10.2

^ oppure ANA+AMA

\* solo dsDNA o solo ENA

° es. ANA+DNA+AMA



Totale richieste ANA maggio 2012 - aprile 2013 = n.10988

ANA  $\geq$  1:160 = n. 4555

## INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN DIFETTO

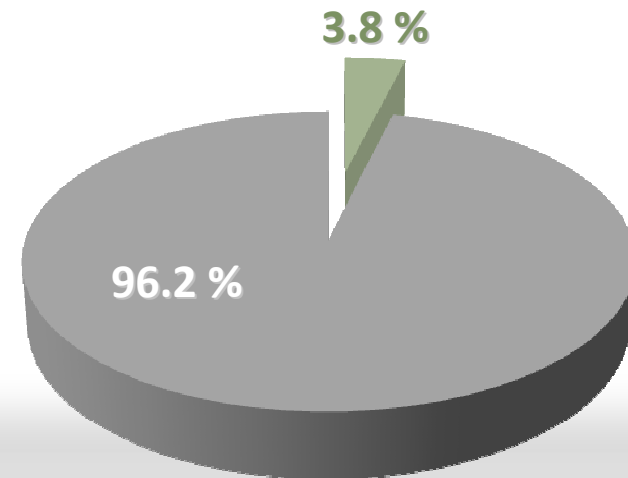
APPROPRIATEZZA ANA Reflex = (2) ANA con positività citoplasmatica  $\geq$  1:320  $\rightarrow$  ENA + AMA

RICHIESTA	%
ANA+ENA+AMA	3.8
ANA ^	35.9
Approfondimento "reflex" parziale*	33.1
Approfondimento "reflex" parziale + es. inappropriato °	27.2

^ oppure ANA+dsDNA

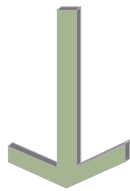
\* solo ENA o solo AMA

° es. ANA+dsDNA+AMA



Totale richieste ANA maggio 2012 - aprile 2013 = n.10988

ANA con citopl.  $\geq$  1:320 = n. 184



**Arrivo richiesta in  
Laboratorio**



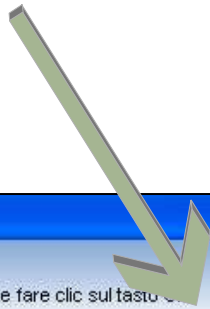
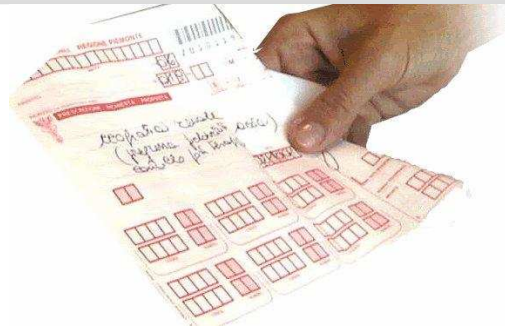
**Richiesta Appropriata**

**... ma anche**

Esame	Esito	U.M.	Intervalli Riferimento
ANA:			
Ab anti Nucleo (I.F.I.):	POSITIVO	1:640	Negativo: < 1:80
	Punteggiato finissimo		

Esame	Esito	U.M.	Intervalli Riferimento
ANA:			
Ab anti Nucleo (I.F.I.):	Negativo		Negativo: < 1:80
	Si segnala punteggiatura citoplasmatica >1:640		

Ab anti Nucleo (I.F.I.):	Negativo		Negativo: < 1:80
Anti-nDNA IgG/IgM (E.I.A.):	1.7	IU/ml	< 30 : Negativo 30 - 50 : Dubbio > 50 : Positivo
Ab anti MITOCONDRI (E.I.A.):	Negativo		
ENA (screening) :	Negativo		



ISES >> ACCETTAZIONE

Tipo Sportello Data 16/05/2013 Invio referto Note Invio Autom.

Cogn Nome ricerca per Ugual sesso nato il

**UTENTE PROVA** nato il: 01/01/1960 consenso: tel: 051 residente in: VIA BASSI, 88 88 - BOLOGNA

1 Nuova impegnativa (F9)

**LABORATORIO ANALISI - PAT. CLINICA** Cancella Crea virtuale (F10)

Data emissione 16/05/2013 Prescrizione Non Rilevata Ricetta Ricetta Libera

Esenzione Testo quesito Codice impegnativa

Fascia contrattuale RE1 - (fino a 36.152) Modalità di accesso 01 - Ordinario (Prog) Prescrittore

Quesito diagnostico Quesito su ricetta NO Guida prescrizione

Inviante Ente pagante Nr. Prescrizione SOLE

Dr. Info Codice PS Episodio di Cura

Codice Reparto PS Codice Accesso PS

Prestazione

Sel.	Descrizione	Specif.	Molt.	Prezzo	Unità Erogante/Stanza	Data - ora	N.	Branca
<input checked="" type="checkbox"/>	ANTICORPI ANTINUCLEO (ANA) - REFLEX		1			16/05/2013 0:0	1	-LABORATORIO ANALISI - PAT. CLINICA

**Catalogo Esami e Visite**

Catalogo esami e visite

Selezionare un esame o una visita dalla lista e fare clic sul tasto

Filtro: reflex

Descrizione

- \* TSH REFLEX (CON EVENTUALI FT3/FT4) - sangue
- \* ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA) REFLEX - sangue
- \* PSA REFLEX (CON EVENTUALE PSA FREE) - sangue
- \* VIRUS EPATITE B (HBV) REFLEX - sangue

**Tabella accertamenti**

Mostra accertamenti  Mostra oscurati

Singoli  Gruppi Cerca REFLEX tutte le branche

tipo	Descrizione	prezzo	
011	PSA REFLEX (CON EVENTUALE PSA FREE) - sangue	13,00	●
011	TSH REFLEX (CON EVENTUALI FT3/FT4) - sangue	10,00	●
011	VIRUS EPATITE B (HBV) REFLEX - sangue	25,00	●
011	ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA) REFLEX - sangue	17,50	●
011	TIREOTROPINA (TSH) - sangue	8,00	●
011	TIROXINA LIBERA (FT4) - sangue	10,00	●
011	TRIODOTIRONINA LIBERA (FT3) - sangue	10,00	●

1

**Richiedi e chiudi**

Modifica

Richiedi



**Arrivo richiesta in Laboratorio**

Se richiesta ANA → **STOP**

Esame	Esito	U.M.	Intervalli Riferimento
<b>ANA:</b>			
Ab anti Nucleo (I.F.I.):	<b>POSITIVO 1:640</b>		Negativo: < 1:80
	<b>Punteggiato finissimo</b>		

Esame	Esito	U.M.	Intervalli Riferimento
<b>ANA:</b>			
Ab anti Nucleo (I.F.I.):	<b>Positivo 1:640</b>		Negativo: < 1:80
	<b>Punteggiato finissimo</b>		
<b>* Ab anti DNA</b>			
Anti-nDNA IgG/IgM (E.I.A.):	<b>250.0</b>	IU/ml	< 30 : Negativo 30 - 50 : Dubbio > 50 : Positivo
<b>* Anti-nDNA IgG (I.F.I.) :</b>	<b>Positivo 1:40</b>		
<b>* ENA (screening) :</b>	<b>Positivo</b>		
JO1:	<b>Inferiore a 12.5</b>	U.I./ml	< 25
La(SSB) :	<b>Inferiore a 12.5</b>	U.I./ml	< 25
Ro(SSA) :	<b>80.0</b>	U.I./ml	< 25
<b>* Scl-70 :</b>	<b>Inferiore a 12.5</b>	U.I./ml	< 25
Sm :	<b>Inferiore a 12.5</b>	U.I./ml	< 25
Sm/RNP :	<b>Inferiore a 12.5</b>	U.I./ml	< 25
SP			
<b>Referto Completo</b>			
<b>Risultati validati.</b>			

Se richiesta ANA Reflex



Arrivo richiesta in Laboratorio

Se richiesta ANA → STOP

Esame	Esito	U.M.	Intervalli Riferimento
ANA:			
Ab anti Nucleo (I.F.I.):	Negativo		Negativo: < 1:80
	Si segnala punteggiatura citoplasmatica >1:640		



Esame	Esito	U.M.	Intervalli Riferimento
ANA:			
Ab anti Nucleo (I.F.I.):	Negativo		Negativo: < 1:80
	Si segnala punteggiatura citoplasmatica 1:640		
Ab anti MITOCONDRI (E.I.A.):	Positivo		
ENA (screening) :	Negativo		
SP			
Referto Completo			
Risultati validati.			

\*  
\*

Se richiesta ANA Reflex

**Tabella I.** Information Technology e appropriatezza in medicina di laboratorio: settori di intervento.

**1) Appropriatelyzza nella richiesta di esami**

- Barriere informatiche, IHE e LOINC
- Repertorio degli esami
- Profili mirati
- Duplicazione della richiesta
- Gating policy
- Linee guida

**2) Appropriatelyzza del processo analitico**

- Ottimizzazione dei flussi operativi e riduzione del TAT
- check-in e tracciabilità
- reflex testing
- validazione analitica e medica
- assicurazione della qualità analitica (EQA)

**3) Appropriatelyzza della fase post-analitica**

- Referto
- Comunicazione immediata dei valori di panico
- Commento interpretativo
- Consulenza interpretativa

Esame al **giusto paziente**

**Scelta appropriata** dell'esame

Esame al **tempo adeguato**



Risultato esatto, nella giusta espressione

Corretta interpretazione

Chiaro approccio su cosa fare una volta ottenuto il risultato

Information Technology, automazione e appropriatezza:  
le logiche organizzative e le logiche diagnostiche



## SISTEMI DI SUPPORTO DECISIONALE

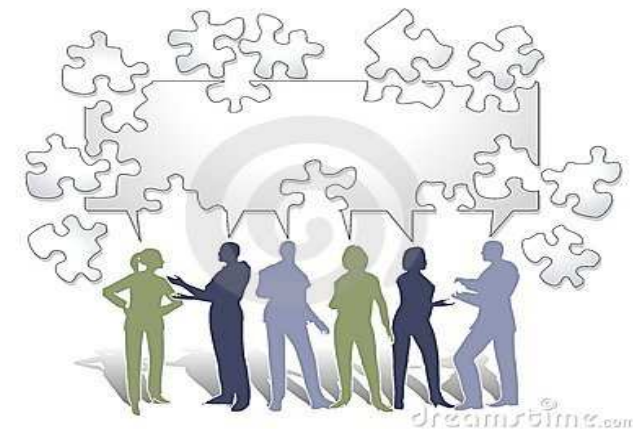
In fase di Order Entry, verifica di:

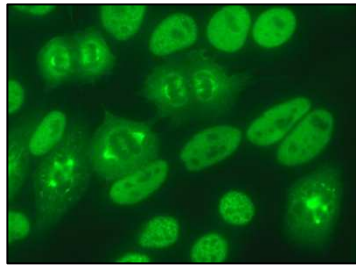
- ⇒ Coerenza con il quesito diagnostico
- ⇒ Compatibilità tra test
- ⇒ Controlli di invarianza biologica dei test
- ⇒ Congruenza con i dati anagrafici del paziente

- ⇒ La fase di richiesta degli esami di Laboratorio rientra a pieno titolo nel tema dell'appropriatezza (esami giusti, alle persone giuste, nei tempi giusti)
  - ⇒ L'implementazione di corrette strategie di richiesta rappresenta uno degli aspetti più importanti nello sviluppo della Medicina di Laboratorio:
    - Linee Guida
    - Utilizzo di sistemi esperti (Information Technology)
- REFLEX TEST = chiedere il minimo per ottenere il massimo**

### *dal dato all'informazione*

Vero "motore di appropriatezza" : formazione, confronto, rete di rapporti professionali ed interdisciplinari





*Grazie per l'attenzione*

