

Appropriatezza degli esami di immunogenetica

Luca Mascaretti

Dipartimento di Medicina Trasfusionale
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste

Summer School AIBT
Pesaro, Giugno 2016

Indice

- Tre domande (a quiz)
- Lo scenario in cui viviamo
- Appropriatezza
- Esempi di appropriatezza in ambito sanitario
- Appropriatezza e immunogenetica
- Il decreto appropriatezza e gli esami di immunogenetica

Indice

- Tre domande (a quiz)
- Lo scenario in cui viviamo
- Appropriatezza
- Esempi di appropriatezza in ambito sanitario
- Appropriatezza e immunogenetica
- Il decreto appropriatezza e gli esami di immunogenetica

A quanto ammontava il Prodotto Interno Lordo Italiano nel 2014?

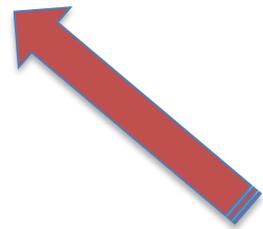
- 1040 miliardi di Euro
- 1540 miliardi di Euro
- 2130 miliardi di Euro

A quanto ammontava il Prodotto Interno Lordo Italiano nel 2014?

1040 miliardi di Euro

1540 miliardi di Euro

2130 miliardi di Euro



Questo è il debito pubblico!

Qual è stata per il 2014 la spesa sanitaria pubblica corrente?

- 352 miliardi di Euro
- 151 miliardi di Euro
- 111 miliardi di Euro

Qual è stata per il 2014 la spesa sanitaria pubblica corrente?

- 352 miliardi di Euro
- 151 miliardi di Euro
- 111 miliardi di Euro

Rispetto agli altri paesi Europei e agli USA, quanto spende l'Italia per il proprio sistema sanitario?

- di meno
- uguale
- molto di più

Rispetto agli altri paesi Europei e agli USA, quanto spende l'Italia per il proprio sistema sanitario?



di meno

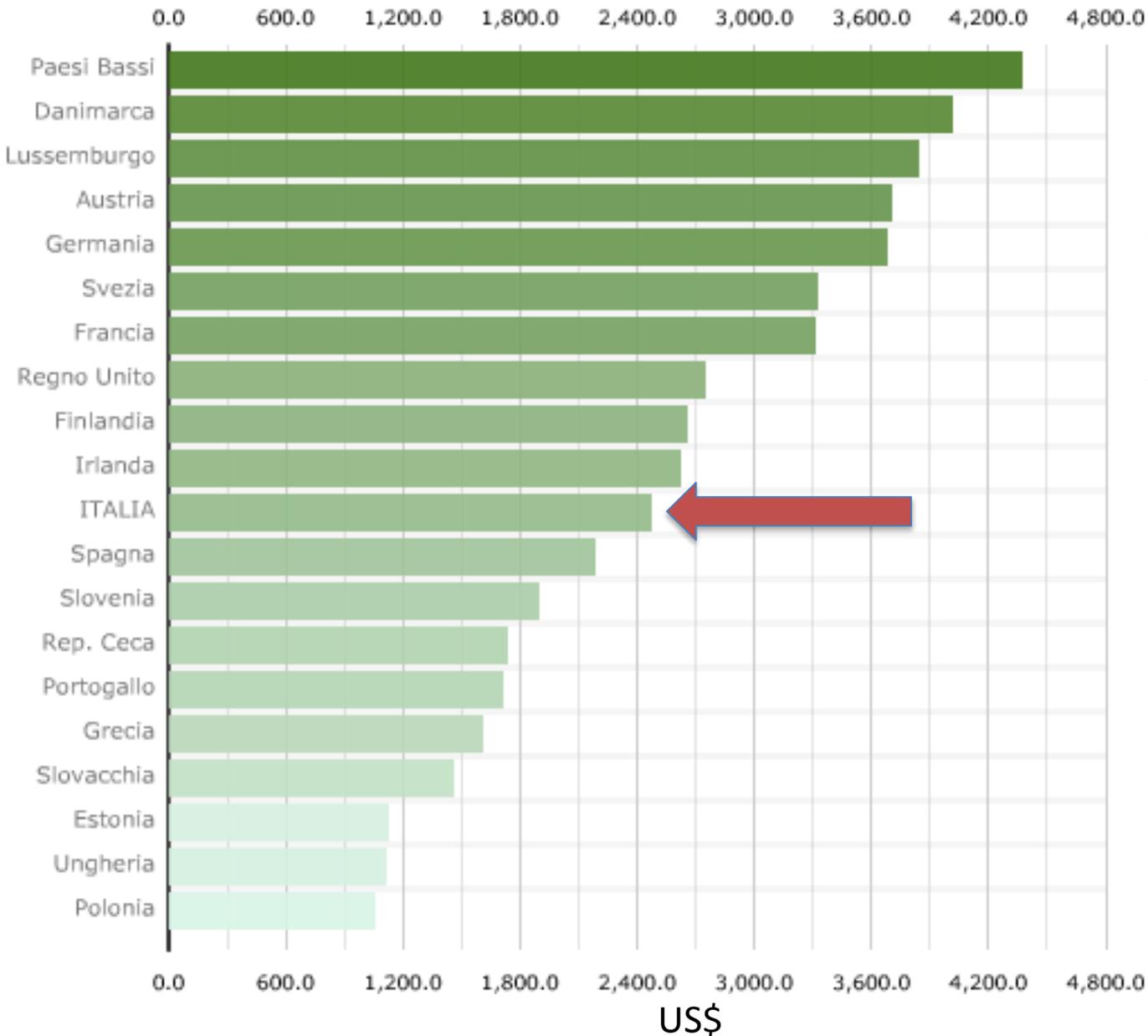


uguale



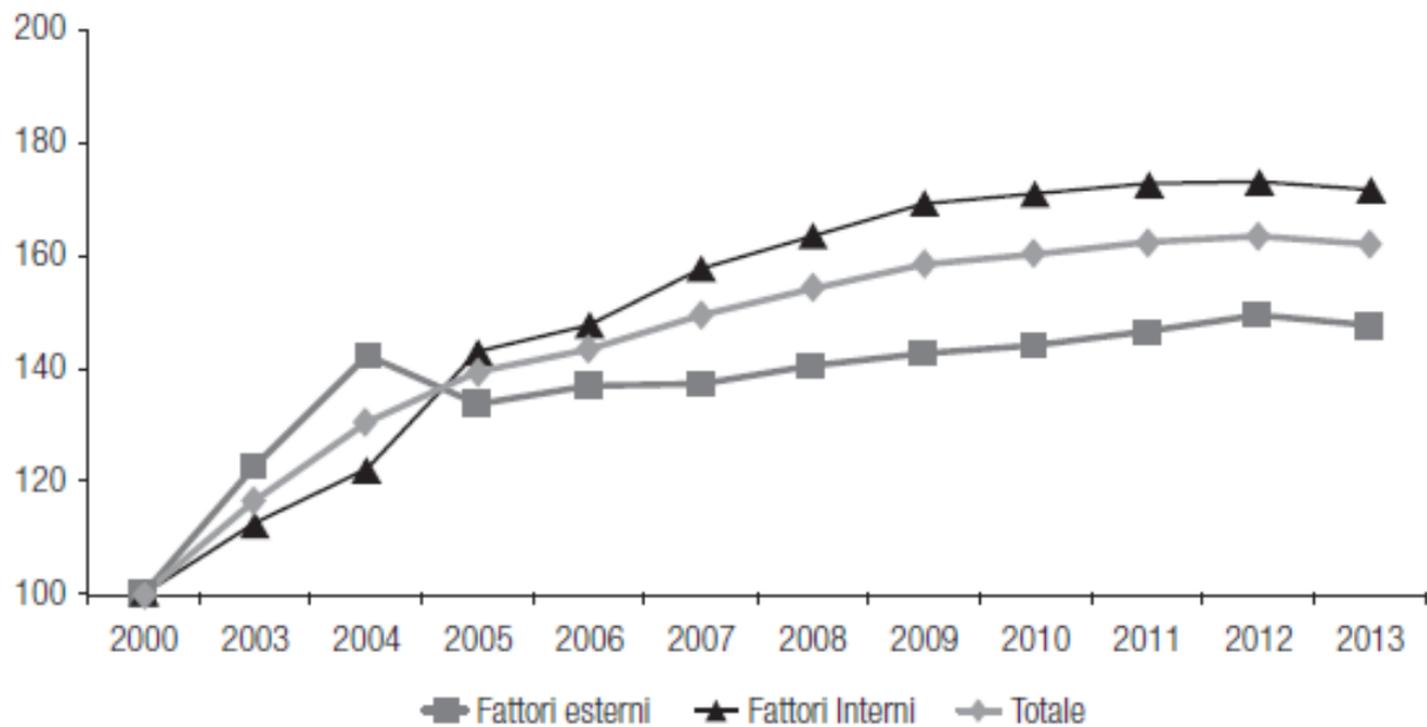
molto di più

Spesa sanitaria pubblica [a]



La spesa sanitaria pubblica misura quanto viene destinato per soddisfare il bisogno di salute dei cittadini in termini di prestazioni sanitarie. La spesa sanitaria pubblica corrente dell'Italia ammonta nel 2012 a circa 111 miliardi di euro, pari al 7 per cento del Pil e a **1.867** euro annui per abitante.

Figura 2 Spesa sanitaria pubblica per la gestione corrente, per fattori interni (personale e beni e servizi) ed esterni (altri fattori della produzione) 2000-2013, (numeri indice con base 100, anno base 2000)



Fonte: elaborazione OASI su dati Ministero della Salute

- Invecchiamento della popolazione e l'innovazione tecnologica sono due fattori alla base dell'accelerazione della spesa sanitaria

L'organizzazione del SSN

- Il numero di dipendenti è in riduzione
- Il n. di posti letto è sceso progressivamente negli anni
- Il numero di ricoveri e le giornate di degenza sono diminuiti
- Le prestazioni specialistiche (attività clinica, di laboratorio, diagnostica per immagini e strumentale) delle strutture pubbliche e accreditate sono in calo.

La spesa sanitaria

- Nel 2014 la spesa sanitaria è stata di **111 miliardi**, pari al **6,9%** del PIL
- La media UE è stata **7,5%**
- Rispetto al picco del 2010, si è ridotta del **1,8%**
- In tutta Europa dal 2003 ed il 2013, la spesa sanitaria pubblica ha registrato un tasso annuo medio di crescita di quasi il **5%** **contro il +2,8%** segnato dal PIL

La ricerca dell'appropriatezza

- La dirigenza del Servizio Sanitario pubblico si trova sottoposta a pressioni che orientano in direzioni opposte:
dare di più ma spendere di meno
- E' necessario individuare un metodo di approccio a questo complicato contesto che consenta equilibrate scelte di politica sanitaria
- La strada non può che essere la ricerca dell'appropriatezza degli interventi sanitari

Indice

- Tre domande (a quiz)
- Lo scenario in cui viviamo
- **Appropriatezza**
- **Esempi di appropriatezza in ambito sanitario**
- Appropriatezza e immunogenetica
- Il decreto appropriatezza e gli esami di immunogenetica

Appropriatezza in sanità

L'appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi

- *Piano Sanitario Nazionale 1998-2000*
- *Livelli Essenziali di Assistenza (D.Lgs 229/99)*

Studio/Fonte	Paese	Elementi chiave della definizione	Prospettiva
Woodward et al (1984)	USA	Effetti positivi attesi per il paziente	Paziente
Hopkins (1993)	UK	Maggiore probabilità di ottenere gli esiti di salute attesi dal singolo paziente Accettabilità delle modalità dell'intervento da parte del paziente Scelta dell'intervento appropriato coinvolgendo il paziente e tenendo conto non solo degli esiti di salute ma anche dei rischi Deve tenere conto delle risorse disponibili, del contesto sociale e culturale	Paziente Sistema sanitario Società
Sharpe et al. (1996)	USA	Benefici clinici attesi per il paziente. Rapporto costi-benefici tale da consentire l'erogazione dei servizi in uno (specifico) contesto di risorse limitate.	Paziente Società
Zanetti et al. (1996)	Italia	Accettabilità e pertinenza rispetto a persone, circostanze e luogo, conoscenza	Paziente Sistema sanitario Società
Morosini (1999) Morosini, Perraro (2001)	Italia	Benefici attesi superiori alle conseguenze negative. Deve tenere conto dei costi. Inerente il processo decisionale, chiama in gioco il giudizio clinico Livello organizzativo di effettuazione dell'intervento più gradito dall'utente e/o meno costoso	Paziente Sistema sanitario Società
RAND (2000)	USA, WHO Europe	Benefici attesi superiori alle possibili conseguenze negative	Paziente
Berti et al. (2004)	Italia	Beneficio effettivo per il paziente in ragione delle condizioni cliniche Quantità di risorse impiegate Contesto organizzativo dell'intervento	Paziente Sistema sanitario
Vasselli et al. (2005)	Italia	Erogazione dell'intervento secondo il quadro clinico del paziente e anche variabili non strettamente cliniche (qualità di vita) Erogazione dell'intervento nel momento giusto e secondo il regime organizzativo adeguato Deve tenere conto del contesto culturale e organizzativo del paziente e dell'operatore; deve tenere conto delle risorse	Paziente Operatore Sistema sanitario Società
Cinotti et al. (2005)	Italia	Intervento efficace per il singolo paziente Rispetto delle preferenze individuali e dei valori culturali e sociali Livello organizzativo di assistenza più idoneo	Paziente Sistema sanitario Società
Kelley, Hurst (2006)	OECD	Rilevanza rispetto ai bisogni clinici	Paziente
Ministero salute (2006)	Italia	Intervento correlato al bisogno del paziente o della collettività Erogazione dell'intervento secondo modi e tempi adeguati Bilancio positivo tra benefici, rischi e costi	Paziente Collettività Sistema sanitario
Tonelli (2008)	Italia	Compendia in sé efficacia ed efficienza ed è al tempo stesso considerata accettabile da chi riceve e da chi eroga le cure.	Paziente Sistema sanitario



Ti trovi in: [CONFERENZA STATO REGIONI - Home](#) - [Dettaglio Documento](#)

Conferenze

- » Conferenza Stato Regioni
- » Conferenza Unificata



La Conferenza Stato Regioni

- » La Presentazione
- » I Componenti
- » L'Organizzazione
- » L'Attività

[testo completo da stampare](#)

[Visualizza documento pdf](#)

▣ **Accordo tra il Governo le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, le Province i Comuni e le Comunità montane sul documento concernente "Linee di indirizzo per la promozione ed il miglioramento della qualità della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo"**

Rep. Atti n. 137/CU del 16 dicembre 2010

1) Misure di politica sanitaria e di accreditamento (Allegati 1a - 1b – 1c, parti integranti del presente Accordo)

- razionalizzazione/riduzione progressiva dei punti nascita con numero di parti inferiore a 1000/anno, prevedendo l'abbinamento per pari complessità di attività delle U.U.O.O. ostetrico-ginecologiche con quelle neonatologiche/pediatrie, riconducendo a due i precedenti tre livelli assistenziali;
 - attivazione, completamento e messa a regime del sistema di trasposto assistito materno (STAM) e neonatale d'urgenza (STEN);
- adozione, laddove già non previsto dalle normative regionali in materia, di procedure di autorizzazione ed accreditamento istituzionale delle strutture sulla base dei criteri di individuazione dei requisiti relativi ai differenti livelli di assistenza ostetrica e neonatale, compreso la definizione delle risorse umane sulla base dei carichi di lavoro, per le varie figure professionali coinvolte nel processo assistenziale;

COMUNI: TRIESTE GORIZIA MONFALCONE MUGGIA GRADO DUINO-AURISINA CERVIGNANO TUTTI I COMUNI ▾

HOME CRONACA SPORT TEMPO LIBERO **NORDEST ECONOMIA** ITALIA MONDO FOTO VIDEO RISTORANTI ANNUNCI LOCALI ▾ PRIMA

SI PARLA DI **COMUNALI '16** PORTO VECCHIO REGENI FERRIERA ANIMALI AUSTRIA TRIESTINA TERRORISMO BASKET WARTSILA PIAZZA UNITÀ

Sei in: TRIESTE > CRONACA > PUNTO NASCITA, NO AL PRESIDIO A GORIZIA

SANITÀ FVG

Punto nascita, no al presidio a Gorizia

Il primario: «Pronto soccorso saturo». Telesca: «Partorire in ambulanza? Può succedere. A Venezia si nasce in vaporetto»
di Francesco Fain

SANITÀ FVG **PUNTO NASCITA** **PARTI** **L OSPEDALI**

24 marzo 2015



Una protesta contro la chiusura del Punto nascita in una foto di archivio

SCOPRI IL NUOVO SITO  Casa di vita  

500 parti/anno

14 gen
2016

SEGNALIBRO | ☆

FACEBOOK

TWITTER

TAG

Farmaci

Regioni

Prestazioni
sanitarie

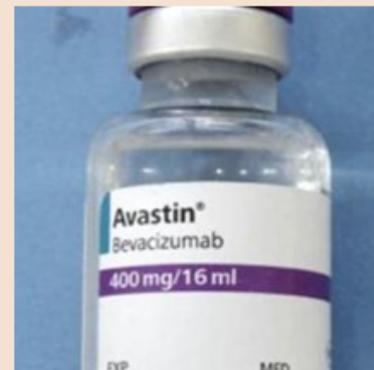
AZIENDE E REGIONI

Avastin-Lucentis, il Tar Lazio respinge ricorso Novartis. E.Romagna: «Risparmiati 12 mln in 5 anni»

Utilizzando Avastin, dal 2009 spesi dalla Regione 450 mila euro: se si fosse utilizzato un altro farmaco, la spesa sarebbe stata di 12 milioni di euro.

«Apprendo con soddisfazione che, ancora una volta, sono confermate la sicurezza e l'efficacia dell'uso del medicinale Bevacizumab-Avastin, utilizzato per la cura della degenerazione maculare correlata all'età. Questa sentenza conferma una volta di più quanto di buono fatto dalla Regione Emilia-Romagna, come impegno e come rigore, per il migliore utilizzo delle risorse pubbliche». Così l'assessore regionale alle Politiche per la salute, Sergio Venturi, dopo la sentenza del Tar del Lazio pubblicata il 13 gennaio che ha respinto il ricorso di Novartis contro il provvedimento con cui Aifa (l'Agenzia italiana del farmaco) nel 2014 dispose l'inserimento del medicinale per la cura di questa malattia nell'elenco dei farmaci a carico del Servizio sanitario nazionale.

Fin dal 2009 la Regione Emilia-Romagna, prima in Italia, ha intrapreso una battaglia per utilizzare tale farmaco dal costo più di venti volte inferiore a quello di altri medicinali disponibili per la medesima patologia, a garanzia di un più efficiente uso delle risorse finanziarie e a tutela della salute dei cittadini.





*DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE E DELL'ORDINAMENTO
DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE*

*DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA
Ufficio III ex D.G.PROGS*

Manuale di formazione per il governo clinico:

Appropriatezza



Luglio 2012



Indice

- Tre domande (a quiz)
- Lo scenario in cui viviamo
- Appropriatezza
- Esempi di appropriatezza in ambito sanitario
- **Appropriatezza e immunogenetica**
- **Il decreto appropriatezza e gli esami di immunogenetica**

Appropriatezza HLA e associazioni malattie

- Studi pubblicati
- Linee guida internazionali
- Raccomandazioni AIBT HLA e malattie
- UpToDate
- Meta analisi



ASSESSMENT OF APPROPRIATENESS OF CLINICAL REQUESTS FOR HLA AND DISEASE ASSOCIATION STUDIES: PRELIMINARY STEPS

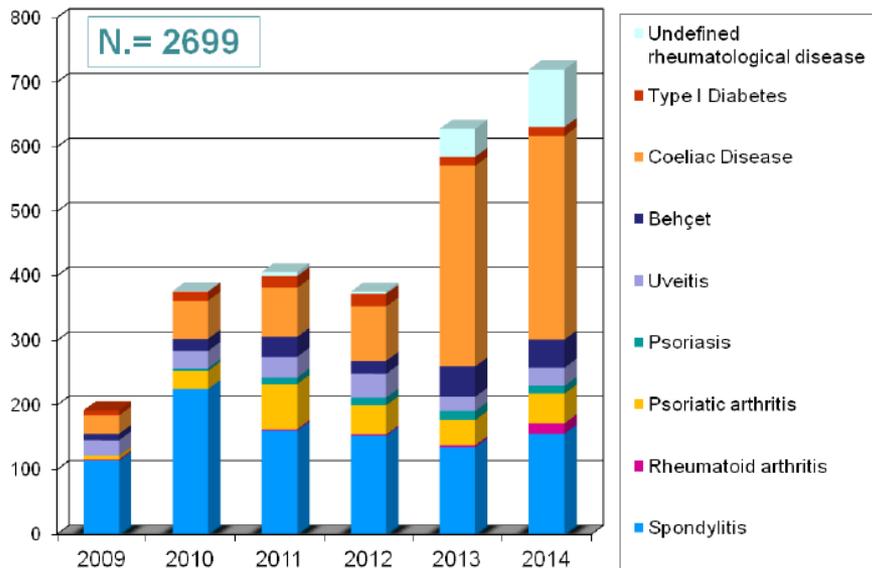
Elena Bevilacqua¹, Gianna Pellis¹, Cristian Michelazzi¹, Paola Tomietto², Luca Mascaretti¹

¹ HLA Typing Laboratory, Transfusion Medicine Department, University Hospital, Trieste

² Internal Medicine Department, University Hospital, Trieste

Table I. Clinical requests for HLA and disease association studies (July 2009 – December 2014)

Figure 1. HLA - Disease association studies in Trieste



Diseases	Common HLA specificities, alleles, haplotypes	Estimated Relative Risks	N. requests	N. requests positive for associated HLA specificities (%)
Anchylosing spondylitis	B*27	>200	944	155 (16.4)
Coeliac disease	DQA1*05, DQB1*02 - DQA1*03, DQB1*03:02	>200	873	422 (48.3)
Psoriatic arthritis	B*27, B*38, B*39, C*06	N.A.	234	114 (48.7)
Behçet disease	B*51	N.A.	171	45 (26.3)
Uveitis	B*27, B*51, DRB1*15	>20	170	61 (35.9)
Undefined rheumatological disease	B*27, B*38, B*39, B*51, C*06 + Shared epitope (SE)	N.A.	142	77 (54.2)
Type I Diabetes	DRB1*03, DQA1*05, DQB1*02- DRB1*04, DQA1*03, DQB1*03:02	8-25	88	65 (73.9)
Psoriasis	C*06:02	7	52	21 (40.4)
Rheumatoid arthritis	SE: DRB1*04:01, 04:04, 04:05, 04:08, 10:01, 14:02, 01:01, 01:02	4-9	25	8 (32.0)

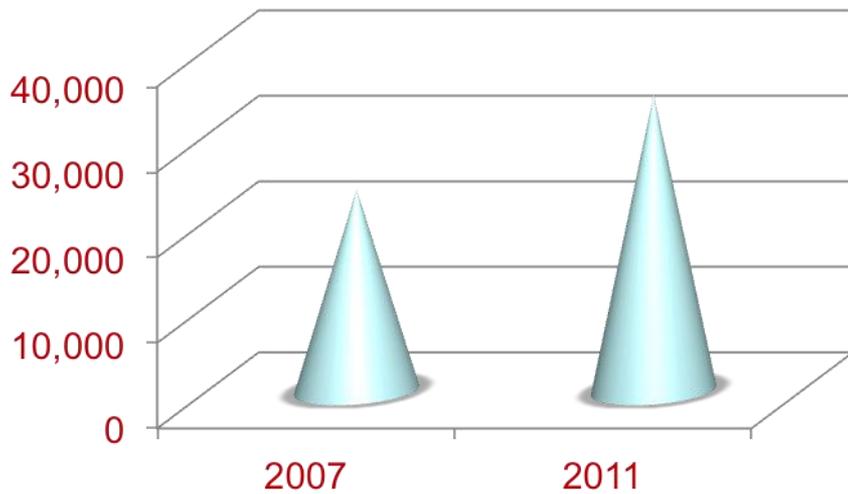
CONCLUSION

Our results are in agreement with previously published data [2], which seem to indicate appropriateness of clinical requests for some diseases (Type I Diabetes and Coeliac disease) and less for others. Although difficult to measure, appropriateness of requests is an important issue for HLA laboratories which are increasingly faced with reduction of resources. The use of guidelines and systems for evaluating appropriateness should be implemented, and we believe that these preliminary data may provide a contribution in this direction.

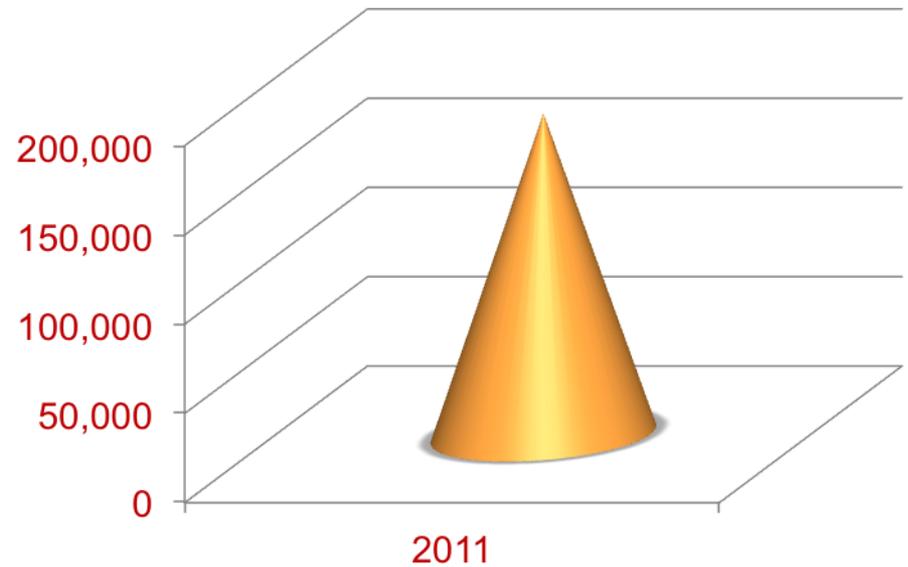
REFERENCES

1. Gruppo di studio AIBT – Associazioni HLA e malattia, 2010
2. M. Guarene, C. Capittini, A. De Silvestri et al. Targeting the Immunogenetic diseases with the appropriate HLA Molecular Typing: Critical appraisal on 2666 patients typed in one single center. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/904247>

Un problema solo Italiano?



Popolazione 60,7 milioni



Popolazione UE-28 = 507 milioni

D.M. 22-7-96 Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del SSN e relative tariffe

Conferenza Stato Regioni 2-7-15

Si prevede un DM per individuare condizioni di erogabilità e indicazioni prioritarie per la prescrizione di prestazioni specialistiche ambulatoriale ad alto rischio di inappropriately

D.L. 19-6-2015 n. 78

Disposizioni urgenti in materia di enti territoriali. Disposizioni per garantire la continuità dei dispositivi di sicurezza e di controllo dei territori.
Razionalizzazione delle spese del SSN...

((Art. 9 quater

Riduzione delle prestazioni inappropriate

1. Con decreto del Ministro della salute, da adottare entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore della legge di conversione del presente decreto, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono individuate le condizioni di erogabilità e le indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale, di cui al decreto del Ministro della sanità 22 luglio 1996, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 216 del 14 settembre 1996, e successive modificazioni.

2. Le prestazioni erogate al di fuori delle condizioni di erogabilità previste dal decreto ministeriale di cui al comma 1 sono a totale carico dell'assistito.

**Parere del Consiglio Superiore di Sanità
14-9-15 e 25-9-15**



**Conferenza Stato
Regioni 26-11-15**

20-1-2016

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

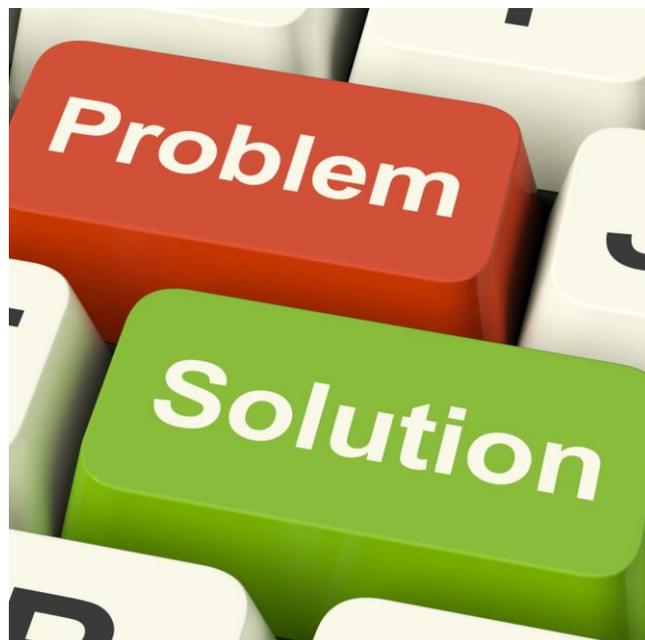
Serie generale - n. 15

DECRETO 9 dicembre 2015.

Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale.

DECRETO 9 dicembre 2015.

Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale.



DECRETO 9 dicembre 2015.

Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale.

Condizioni di erogabilità: specifiche circostanze riferite

- allo stato clinico o personale del destinatario
- alla particolare finalità della prestazione (terapeutica, diagnostica, prognostica o di monitoraggio di patologie o condizioni)
- al medico prescrittore
- all'esito di procedure o accertamenti pregressi

in assenza delle quali la prestazione specialistica risulta **inappropriata** e non può essere erogata **a carico del SSN**

DECRETO 9 dicembre 2015.

Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale.

Indicazioni di appropriatezza prescrittiva: specifiche circostanze riferite

- allo stato clinico o personale del destinatario
- alla particolare finalità della prestazione
- al medico prescrittore
- all'esito di procedure o accertamenti pregressi
- Alla coerenza con indicazioni nazionali/internazionali (all.1)

in assenza delle quali la prestazione comunque erogabile nell'ambito e a carico del SSN, risulta ad alto rischio di inappropriata

DECRETO 9 dicembre 2015.

Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale.

Specialista: il medico che, in relazione al rapporto di lavoro in essere, ha titolo per erogare le prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale per conto del SSN

DECRETO 9 dicembre 2015.

Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale.

Allegato 1: prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale cui sono associate condizioni di erogabilità o indicazioni di appropriatezza prescrittiva

Allegato 2 (colonne A-E): colonna D: patologie e condizioni per le quali è appropriata l'esecuzione di prestazioni di immunogenetica, a seguito di indagini (biochimiche, ematologiche, morfologiche) e valutazioni specialistiche, contrassegnate da un codice alfanumerico (Fxxx) che il medico è tenuto a riportare sulla ricetta, di seguito alla prescrizione prescritta

Allegato 3: prestazioni di odontoiatria

Allegato 1

numero nota	note dm 1996	codice prestazione	PRESTAZIONI DI SPECIALISTICA AMBULATORIALE	CONDIZIONI DI EROGABILITA'	INDICAZIONI DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA
84		90.57.3	ANTIGENI HLA (Ciascuno)	Prescrivibile A) in vista di trapianto B) per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	

Medico deve riportare sulla ricetta

Trapianto: sempre erogabile

Patologie/condizioni: erogabilità 'filtrata' dall'allegato Genetica (colonna D)

Allegato 1

numero nota	note dm 1996	codice prestazione	PRESTAZIONI DI SPECIALISTICA AMBULATORIALE	CONDIZIONI DI EROGABILITA'	INDICAZIONI DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA
99	R	90.78.2	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-A	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
100	R	90.78.3	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-A MEDIANTE SEQUENZIAMENTO DIRETTO	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
101	R	90.78.4	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-B	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
102	R	90.78.5	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-B MEDIANTE SEQUENZIAMENTO DIRETTO	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
103	R	90.79.1	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-C	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
104	R	90.79.2	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-C MEDIANTE SEQUENZIAMENTO DIRETTO	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
105	R	90.79.3	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-DP MEDIANTE SEQUENZIAMENTO DIRETTO	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
106	R	90.79.4	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-DPA1 AD ALTA RISOLUZIONE	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
107	R	90.79.5	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-DPB1 AD ALTA RISOLUZIONE	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
108	R	90.80.1	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-DQ MEDIANTE SEQUENZIAMENTO DIRETTO	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
109	R	90.80.2	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-DQA1 AD ALTA RISOLUZIONE	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
110	R	90.80.3	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-DQB1 A BASSA RISOLUZIONE	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
111	R	90.80.4	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-DQB1 AD ALTA RISOLUZIONE	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA

La lettera R indica le prestazioni erogabili solo in ambulatori dotati di particolari requisiti

Allegato 1

20-1-2016

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 15

numero nota	note dm 1996	codice prestazione	PRESTAZIONI DI SPECIALISTICA AMBULATORIALE	CONDIZIONI DI EROGABILITA'	INDICAZIONI DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA
112	R	90.80.5	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-DR MEDIANTE SEQUENZIAMENTO DIRETTO	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
113	R	90.81.1	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-DRB (DRB1 e DRB3,DRB4,DRB5) A BASSA RISOLUZIONE	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
114	R	90.81.2	TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-DRB (DRB1 e DRB3,DRB4,DRB5) AD ALTA RISOLUZIONE	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
115	R	90.81.3	TIPIZZAZIONE SIEROLOGICA HLA CLASSE I (Fenot. compl. loci A, B, C, o loci A, B)	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA
116	R	90.81.4	TIPIZZAZIONE SIEROLOGICA HLA CLASSE II (Fenot. compl. loci DR, DQ o locus DP)	A scopo di trapianto e per le patologie/condizioni riportate nell'allegato Genetica (colonna D), su prescrizione specialistica	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA



Home

- Attività**
- > Registrazione
 - > Sicurezza
 - > Farmaci falsificati, illegali e rubati
 - > Ispezioni
 - > Negoziazione e rimborsabilità
 - > Consumi e spesa farmaceutica
 - > Informazione indipendente
 - > Sperimentazione e ricerca
 - > Registri Farmaci sottoposti a monitoraggio
 - > Rapporti Internazionali
 - > Affari amministrativi
 - > Attività di HTA nel settore farmaceutico
 - > Amministrazione Trasparente

Farmacogenetica

Torna alla rivista
 BIF 4/2006

Allegati

- Farmacogenetica

188

Bif XIII N. 4 2006

PAROLE IN CROCE

Farmacogenetica

Le sperimentazioni cliniche tradizionali sono necessarie per lo sviluppo di farmaci che, superata la fase preclinica (su animali), devono dimostrare un profilo adeguato di sicurezza congiuntamente ad una valida efficacia clinica sull'uomo. Soggetti diversi possono però rispondere in maniera diversa allo stesso farmaco (somministrato alla stessa dose) in funzione delle differenze interindividuali per quanto riguarda l'assorbimento, il metabolismo e

Sanità ha chiaramente affermato che tra pochi anni i metodi genetici faranno parte integrante di molti aspetti della pratica medica e tra 20, quando tutti i geni umani saranno stati mappati e identificati, sarà possibile descrivere i meccanismi genetici di ogni malattia e la terapia genica sarà un metodo universale di prevenzione e di cura. **lif**

Bibliografia di riferimento

Allegato 1

numero nota	note dm 1996	codice prestazione	PRESTAZIONI DI SPECIALISTICA AMBULATORIALE	CONDIZIONI DI EROGABILITA'	INDICAZIONI DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA
170	R	91.36.1	CONSERVAZIONE DI CAMPIONI DI DNA O DI RNA	Per la diagnosi delle patologie e in presenza delle condizioni riportate nell'Allegato GENETICA (colonna A, B e C) , su prescrizione specialistica. In colonna A, per l'individuazione dei singoli geni, si fa riferimento a quelli riportati nella Banca dati Orphanet con valore diagnostico	Gli immunogenetisti non possono conservare il DNA (neanche per tx?)
174	R	91.36.5	ESTRAZIONE DI DNA O DI RNA (nucleare o mitocondriale) Da sangue periferico, tessuti, colture cellulari, villi coriali	Per la diagnosi di malattie genetiche e per le patologie e condizioni riportate nell'Allegato GENETICA (colonna E) è obbligatoria la prescrizione specialistica.	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA

Gli immunogenetisti fanno le tipizzazioni genomiche **SENZA** estrarre DNA!



Allegato 2

ALLEGATO 2 - GENETICA COLONNA "D": IMMUNOGENETICA

Patologie e condizioni per le quali è appropriata l'esecuzione di prestazioni di Immunogenetica, a seguito di indagini (biochimiche, ematologiche, morfologiche) e valutazioni specialistiche, su prescrizione specialistica

CODICE	PATOLOGIA/CONDIZIONE	GENE DI RIFERIMENTO DA INDAGARE	CONDIZIONI DI EROGABILITA'
F001	Artrite Giovanile	B27	
F002	Artrite in corso di malattie croniche intestinali	B27	
F003	Artrite psoriasica	B27	
F004	Artrite reattiva	B27	
F005	Artrite Reumatoide	HLA-DRB1	Per l'accertamento della natura genetica della patologia nel soggetto affetto; eseguibile anche nei familiari di I grado
F006	Bechet, Malattia di	HLA-B51 e HLA-B27	
F007	Corioretinopatia tipo Birdshot	HLA-A29	
F008	Diabete Mellito Tipo 1	HLA-DRB1 e HLA-DQA1 e HLA-DQB1	Per l'accertamento della natura genetica della patologia nel soggetto affetto; eseguibile anche nei familiari di I grado
F009	Malattia Celiachia	HLA-DQA1 e HLA-DQB1	Previa visita specialistica in caso di elevato sospetto clinico con indagini sierologiche di I livello non dirimenti; eseguibile anche nei familiari di I grado di affetto
F010	Narcolessia	HLA-DQB1*06.02	
F011	Reiter, Sindrome di	B27	
F012	Sacroileite	B27	
F013	Sclerosi multipla	HLA-DRB1	Per l'accertamento della natura genetica della patologia nel soggetto affetto; eseguibile anche nei familiari di I grado
F014	Spondilite Anchilosante	HLA-B27	
F015	Uveite	B27	

Specialisti autorizzati a prescrivere (?):

- pediatri
- reumatologi
- oculisti
- gastroenterologi
- diabetologi
- neurologi
- Internisti
- ortopedici
- altri?

‘mancano’ all’appello miastenia e psoriasi

ALLEGATO 2 - GENETICA COLONNA "D": IMMUNOGENETICA

Patologie e condizioni per le quali è appropriata l'esecuzione di prestazioni di Immunogenetica, a seguito di indagini (biochimiche, ematologiche, morfologiche) e valutazioni specialistiche, su prescrizione specialistica

CODICE	PATOLOGIA/CONDIZIONE	GENE DI RIFERIMENTO DA INDAGARE	CONDIZIONI DI EROGABILITA'
F001	Artrite Giovanile	B27	
F002	Artrite in corso di malattie croniche intestinali	B27	
F003	Artrite psoriasica	B27	
F004	Artrite reattiva	B27	
F005	Artrite Reumatoide	HLA-DRB1	Per l'accertamento della natura genetica della patologia nel soggetto affetto; eseguibile anche nei familiari di I grado
F006	Bechet, Malattia di	HLA-B51 e HLA-B27	
F007	Corioretinopatia tipo Birdshot	HLA-A29	
F008	Diabete Mellito Tipo 1	HLA-DRB1 e HLA-DQA1 e HLA-DQB1	Per l'accertamento della natura genetica della patologia nel soggetto affetto; eseguibile anche nei familiari di I grado
F009	Malattia Celiachia	HLA-DQA1 e HLA-DQB1	Previa visita specialistica in caso di elevato sospetto clinico con indagini sierologiche di I livello non dirimenti; eseguibile anche nei familiari di I grado di affetto
F010	Narcolessia	HLA-DQB1*06.02	
F011	Reiter, Sindrome di	B27	
F012	Sacroileite	B27	
F013	Sclerosi multipla	HLA-DRB1	Per l'accertamento della natura genetica della patologia nel soggetto affetto; eseguibile anche nei familiari di I grado
F014	Spondilite Anchilosante	HLA-B27	
F015	Uveite	B27	

Applicazione del decreto tra polemiche e ripensamenti (1)

Lettera Direzione Centrale Salute FVG 1-2-16

- A decorrere dal 5-2-16, in caso di prescrizione di una o più prestazioni di cui all'all. 1, il medico prescrittore **DEVE** indicare nella ricetta rossa la **condizione di erogabilità** e tenere conto delle **indicazioni di appropriatezza prescrittiva** indicate; in mancanza l'erogatore può erogare la prestazione solo a totale carico dell'utente.
- La condizione di erogabilità e l'indicazione di appropriatezza prescrittiva devono essere contrassegnate sulla ricetta rossa con la/le lettera/e indicata/e nelle tabelle degli allegati 1 e 2, per ogni specifica condizione/indicazione.
- Le prestazioni di Immunogenetica e di genetica molecolare Anatomico-patologica possono essere prescritte solo dallo specialista con l'indicazione del Codice e della patologia per la quale si chiede l'indagine, nonché del criterio di erogabilità, secondo quanto indicato rispettivamente nelle colonne D ed E dell'all. 2. Il genetista (!) indagherà i geni di riferimento indicati nelle rispettive tabelle, in base al quesito diagnostico.

26 mar
2016

SEGNALIBRO | ☆

FACEBOOK | f

TWITTER | t

DAL GOVERNO

Appropriatezza, stop al decreto nell'uovo Pasqua di Lorenzin a medici e pazienti. Ora si sperimenta. E niente sanzioni ai dottori

di r.tu.

TAG

Ricetta medica

Prestazioni
sanitarie

Livelli essenziali di
assistenza - LEA

Odontoiatra



La circolare del ministero della Salute

L'appropriatezza può attendere. Nell'uovo di Pasqua i medici (e i pazienti) trovano la sorpresa della ministra **Beatrice Lorenzin**: stop al decreto taglia-prestazioni. E stop alle sanzioni ai camici bianchi. Prima si sperimenta e si «monitora» per capire l'effetto che fa. E pazienti oncologici, cronici e invalidi saranno esclusi dal taglia-prestazioni. Poi si riscriveranno le regole. E intanto si adegueranno i sistemi informatici. Questo il senso della circolare inviata ieri dal ministero della Salute alle Regioni e diffusa solo questa mattina, la vigilia di Pasqua.



Troppe incertezze, nuova stagione?

Troppe le incertezze applicative, troppa la babele burocratica, troppe le proteste e i disagi per gli assistiti, troppe le lamentele dei medici, troppe le loro paure. C'era dietro un po' troppo che non andava, insomma. E la ministra, che ha imboccato la strada del dialogo e della concertazione in una trattativa con i medici a tutto campo, ha deciso d'accordo con le categorie e i governatori di fermare le lancette dell'applicazione del decreto che taglia 200 e più prestazioni sull'altare della buona spesa e di risparmi attesi intanto per poco più di un centinaio di milioni. I rischi stavano diventando troppi. E non a caso tutti, davvero tutti i sindacati e l'Ordine, la FnomGeo che ha

Applicazione del decreto tra polemiche e ripensamenti (2)

Lettera Direzione Centrale Salute FVG 16-3-16

- Per evitare disagi all'utente, fino al 1 aprile le prescrizioni su "ricetta rossa cartacea" prive di condizione di erogabilità vengono accettate dagli erogatori nella presunzione che si tratti di mera dimenticanza del prescrittore e non di assenza della condizione di erogabilità. Successivamente l'utente, con una prescrizione su ricetta rossa cartacea senza note ai sensi del DM, deve essere avvisato che tale prestazione è a completo suo carico; dopo essere stato informato, può decidere se tornare dal medico prescrittore o accedere alle prestazioni come pagante in proprio.
- Il DM agisce sul prescrittore al quale pone una serie di vincoli di verificati appropriatezza della richiesta. Il sistema CUP accoglie le richieste, allerta gli operatori e prenota le prescrizioni in base alle condizioni di erogabilità. L'erogatore è tenuto ad accettare le prestazioni come prenotate dal CUP e ad organizzare le proprie attività evitando che l'attività istituzionale interferisca, soprattutto allungando i tempi d'attesa, con quella dei paganti in proprio. Non possono essere imputate agli erogatori mancanze del sistema di prescrizione e di prenotazione.

06013 40107316393

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE 060A01004353090
REGIONE AUTONOMA FRIULI-VENEZIA GIULIA

Form fields: NON ESENTE, CODICE ESENZIONE, REDDITO, FIRMA AUTOCERTIFICANTE, SIGLA PROVINCIA, CODICE ASL

FERRITINA [P] + ESTRAZIONE DNA o RNA nucleare
IgA - [S] + TIPIZZAZIONE GENOMICA
ANTICORPI ANTI TRANSLUTAMINASI (ITG) (IgA) HLA D-QA1 ad alta risoluzione

EMOCROMO COMPLETO CON FORMULA E PIASTRINE + TIPIZZAZIONE GENOMICA HLA-DQB1 a base nucleare
quesito: familiarità malattia celiaca I GRADO

Grid of boxes for CODICE and NUMERO, and a section for DATA SPEZIONE / TIMBRO STRUTTURA ERGOANTE

06015 40098292453

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE REGIONE AUTONOMA FRIULI-VENEZIA GIULIA

Form fields: NON ESENTE, CODICE ESENZIONE, REDDITO, FIRMA AUTOCERTIFICANTE, SIGLA PROVINCIA, CODICE ASL

Anticorpi anti Transglutaminasi IgG sangue - 90.53.6 ;
Tipizzazione genomica HLA-DQB1 bassa risoluzione LR - 90.80.3 ;
Tipizzazione genomica HLA-DQA1 ad alta risoluzione - 90.80.2 ;
Estrazione di DNA o di RNA nucleare o mitocondriale sangue - 91.36.5
sospetta celiachia in deficit totale di IgA

Form fields: CODICE ESENZIONE, REDDITO, FIRMA AUTOCERTIFICANTE, SIGLA PROVINCIA, CODICE ASL

Grid of boxes for CODICE and NUMERO, and a section for DATA SPEZIONE / TIMBRO STRUTTURA ERGOANTE

IRCCS BURLO GAROFOLO - TRIESTE
U.C.O. Clinica Pediatrica
Dott.ssa Irene Berti

06015 40098664715

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE REGIONE AUTONOMA FRIULI-VENEZIA GIULIA

Form fields: NON ESENTE, CODICE ESENZIONE, REDDITO, FIRMA AUTOCERTIFICANTE, SIGLA PROVINCIA, CODICE ASL

Emocromo completo, IgG totali anticorpi anti HLA DQA1, ETA
HLA per celiachia nota 100/111
codice F009 Mito celiachia

Form fields: CODICE ESENZIONE, REDDITO, FIRMA AUTOCERTIFICANTE, SIGLA PROVINCIA, CODICE ASL

Grid of boxes for CODICE and NUMERO, and a section for DATA SPEZIONE / TIMBRO STRUTTURA ERGOANTE

06015 40093206182

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE REGIONE AUTONOMA FRIULI-VENEZIA GIULIA

Form fields: NON ESENTE, CODICE ESENZIONE, REDDITO, FIRMA AUTOCERTIFICANTE, SIGLA PROVINCIA, CODICE ASL

ANTICORPI ANTI TRANSLUTAMINASI (ITG) (IgA)
IgA - [S]
FERRITINA [P]
TIREOTROPINA (TSH) - [S]
TIROXINA LIBERA (FT3) - [S]
ANTIGENI HLA DQ2 e DQ8 (suscettibilità alla celiachia) (nota 84F009)

Form fields: CODICE ESENZIONE, REDDITO, FIRMA AUTOCERTIFICANTE, SIGLA PROVINCIA, CODICE ASL

Grid of boxes for CODICE and NUMERO, and a section for DATA SPEZIONE / TIMBRO STRUTTURA ERGOANTE

IRCCS BURLO GAROFOLO - TRIESTE
U.C.O. Clinica Pediatrica
Dott.ssa Irene Berti

Allegato 2

ALLEGATO 2 - GENETICA COLONNA "D": IMMUNOGENETICA			
Patologie e condizioni per le quali è appropriata l'esecuzione di prestazioni di Immunogenetica, a seguito di indagini (biochimiche, ematologiche, morfologiche) e valutazioni specialistiche, su prescrizione specialistica			
CODICE	PATOLOGIA/CONDIZIONE	GENE DI RIFERIMENTO DA INDAGARE	CONDIZIONI DI EROGABILITA'
F001	Artrite Giovanile	B27	

È consentito
tipizzare il locus B?

Raccomandazioni AIBT

La tabella seguente sintetizza le principali associazioni riportate in letteratura.

Sottotipo AIG	Alleli HLA predisponenti	Alleli HLA protettivi
Sistemica		
Poliarticolare FR positiva	DRB1*04, DQA1*03, DQB1*03	
Poliarticolare FR negativa	DRB1*08; DPB1*03	
Oligoarticolare	HLA-A*02; DRB1*01, *08,*11,*13; DPB1*02; DQB1*04	DRB1*04, *07
Artrite psoriasica	DRB1*01; DQA1*0101	
Artrite associata ad entesite	HLA-B*27	

La tabella mette in evidenza una notevole eterogeneità dell'associazione tra HLA ed i diversi sottotipi di artrite giovanile. Attualmente non sembra che la tipizzazione HLA possa svolgere un ruolo essenziale nella diagnostica della malattia.

Studio Pavia (dati preliminari artrite giovanile)

Authors, Primary	Title Primary	HLA studied genes	susceptibility allelic groups	susceptibility alleles	protection allelic groups
Berntson,L.;DamgÃ¥rd,M.;Andersson-GÃ¥re,B.;Herlin,T.;Nielsen,S.;Nordal,E.;Rygg,M.;Zak,M.;Fasth,A.	HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with Juvenile idiopathic arthritis	HLA-B	B27	NA	NA
Berntson,L.;Nordal,E.;Aalto,K.;Peltoniemi,S.;Herlin,T.;Zak,M.;Nielsen,S.;Rygg,M.	HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year followup cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis	HLA-B	B27	NA	NA
Ferucci,E. D.;Majka,D. S.;Parrish,L. A.;Moroldo,M. B.;Ryan,M.;Passo,M.;Thompson, S. D.;Deane,K. D.;Rewers,M.;Arend,W. P.;Glass,D. N.;Norris,J. M.;Holers,V. M.	Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis	HLA-DRB1	DRB1*04 Associato a anti-CCP in pz con JRA a esordio poliarticolare	NA	NA
Flato,B.;Hoffmann-Vold,A. M.;Reiff,A.;Forre,O.;Lien,G.;Vinje,O.	Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study	HLA-B, DRB1, DPB1 (solo per alcuni gruppi allelici)	B27 -> suscettibilitÃ a ERA; DR8 -> no remissione ERA, malattia + invalidante	NA	DPB1*02 protettivo per ERA
Flato,B.;Lien,G.;Smerdel,A.;Vinje,O.;Dale,K.;Johnston,V.;Sorskaar,D.;Moum,T.;Ploski,R.;Forre,O.	Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years	HLA-B, DRB1,DPB1	DRB1*08 -> persistent disease.DRB1*08+B27-> joint erosions. DRB1*01-> joint erosions in pauciarticular type	NA	DPB1*02 PROTECTIVE ON RISK OF JOINT EROSIONS
FlatÃ;,B.;Lien,G.;Smerdel-Ramoya,A.;Vinje,O.	Juvenile psoriatic arthritis: Longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis	HLA-B, DRB1, DPB1	DRB1*11/12 -> psoriatic arthritis	NA	NA
Flato,B.;Smerdel,A.;Johnston,V.;Lien,G.;Dale,K.;Vinje,O.;Egeland,T.;Sorskaar,D.;Forre,O.	The influence of patient characteristics, disease variables, and HLA alleles on the development of radiographically evident sacroiliitis in juvenile idiopathic arthritis	HLA-B, DRB1, DPB1 (solo per alcuni gruppi allelici)	B27, DR8 -> suscettibilitÃ a JIA DR4>suscettibilitÃ a sacroileite in pz con JIA	-	DPB1*02 protettivo per sacroileite in JIA
Garavito,G.;Yunis,E. J.;Egea,E.;Ramirez,L. A.;Malagon,C.;Iglesias,A.;De La Cruz,O. F.;Uribe,O.;Navarro,E.;Martinez, P.;Jaraquemada,D.	HLA-DRB1 alleles and HLA-DRB1 shared epitopes are markers for juvenile rheumatoid arthritis subgroups in Colombian mestizos	HLA-DRB1,DQB1	DRB1*16, DRB1*11	DRB1*16:02 -> SYSTEMIC JRA DRB1*11:04 -> PAUCI	DRB1*15:01, DRB1*14:02
Haas,J. P.;Nevinny-Stickel,C.;Schoenwald,U.;Truckenbrodt,H.;Suschke,J.;Albert,E. D.	Susceptible and protective major histocompatibility complex class II alleles in early-onset pauciarticular juvenile chronic arthritis	HLA-DRB1, DQB1,DQA1	HAPLOTYPES DRB1*11;DQA1*05:01;DQB1*03:01, and DRB1*08;DQA1*04:01;DQB1*04:02 associated with susceptibility of early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis		DRB1*07 and DQA1*02:01
Haas,J. P.;Truckenbrodt,H.;Paul,C.;Hoza,J.;Scholz,S.;Albert,E. D.	Subtypes of HLA-DRB1*03, *08, *11, *12, *13 and *14 in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA) with and without iridocyclitis	DRB1	DRB1*08, DRB1*11	DRB1*08:01; DRB1*11:04.	DRB1*04; DRB1*07.

UpToDate®

Artrite reattiva

HLA-B27 in casi selezionati e per DD

HLA e diabete di tipo I

Artrite giovanile

Uveite

Malattia di Behcet

Miastenia Gravis

Narcolessia

Psoriasi

Tipizzazione HLA
NON
è raccomandata per la diagnosi
o prognosi

Allegato 2

F002	Artrite in corso di malattie croniche intestinali	B27	
F003	Artrite psoriasica	B27	
F004	Artrite reattiva	B27	} =
F011	Reiter, Sindrome di	B27	
F012	Sacroileite	B27	
F014	Spondilite Anchilosante	HLA-B27	

Le Spondiloartriti (spondyloarthritis, SpA)

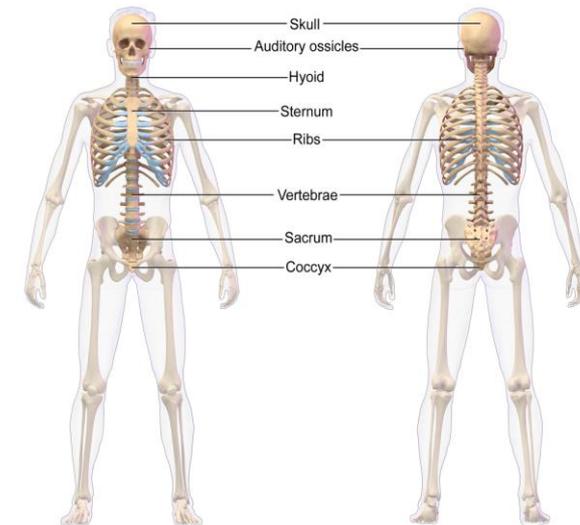
La 'famiglia' delle spondiloartriti (SpA) può essere suddivisa in base alla tipologia del coinvolgimento articolare, ovvero in spondiloartriti assiali o spondiloartriti periferiche.

SPONDIOARTRITI ASSIALI (Axial SpA)

- Spondilite anchilosante (Ankylosing Spondylitis, AS)
- Spondilite assiale senza segni radiologici (Non-radiographic axial SpA, nr-axSpA)

SPONDIOARTRITI PERIFERICHE (Peripheral SpA)

- Spondiloartrite associata a psoriasi (o artrite psoriasica)
- Spondiloartrite associata a malattia infiammatoria intestinale (Morbo di Crohn o colite ulcerosa)
- Artrite reattiva (Sindrome di Reiter)
- Spondiloartrite a insorgenza giovanile



The Axial Skeleton

Riscontri laboratoristici e radiologici caratteristici delle SpA

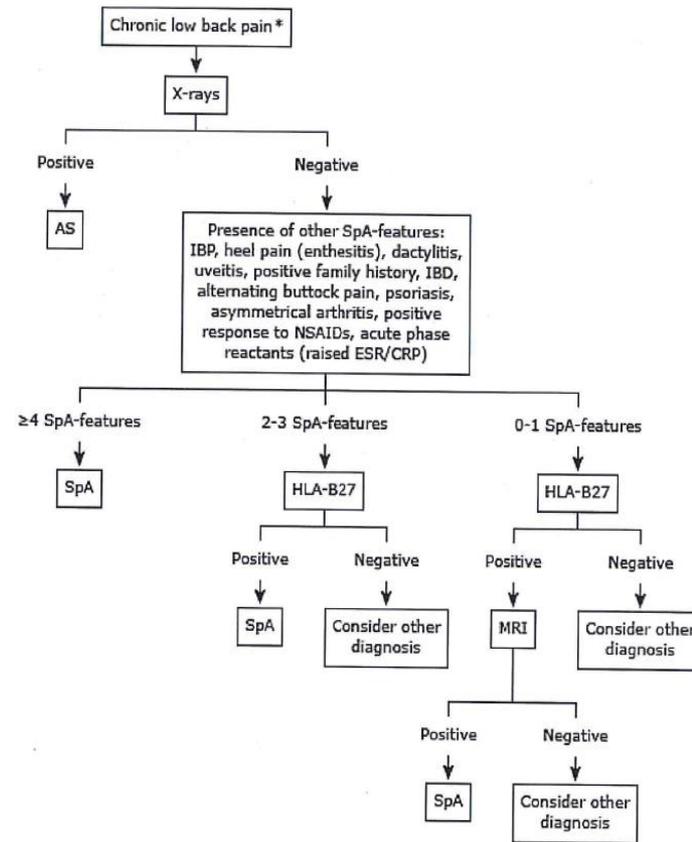
HLA-B27	<p>Nella maggioranza dei gruppi etnici, più del 90% dei pazienti affetti da AS e il 50 - 70% dei pazienti con altre forme di SpA, presentano la specificità HLA-B27.</p> <p>Solitamente viene richiesta la tipizzazione HLA nei pazienti con sospetto di SpA, tuttavia la presenza di HLA-B27 non è di per sé diagnostica di una spondiloartrite, in quanto HLA-B27 è frequente nella popolazione generale.</p> <p>La diagnosi di una SpA assiale va messa in dubbio qualora il paziente non presenti HLA-B27 o segni radiologici (risonanza magnetica) di sacroileite.</p>
Segni di laboratorio della reazione di fase acuta	<p>VES elevata e aumento della Proteina C Reattiva si riscontrano nel 35-50% dei pazienti affetti da SpA.</p> <p>Valori elevati di PCR sono correlati alla progressione radiologica e alla buona risposta ai farmaci anti-TNF.</p>
Segni radiologici	<p>Radiografie tradizionali: molti pazienti con coinvolgimento assiale in fase iniziale non presentano alterazioni radiologiche, che invece sono più frequenti in malattie croniche di lunga durata.</p> <p>Radiografie assiali: l'unico riscontro specifico per SpA sono le immagini riferibili a sacroileite, che tuttavia compaiono a distanza di anni dall'insorgenza della malattia.</p> <p>Un segno specifico della AS (< 5% dei casi) sono i sindesmofiti, ossificazione che origina dai legamenti intervertebrali e che creano un 'ponte' tra i corpi vertebrali.</p> <p>Radiografie delle articolazioni periferiche e entesi: variazione di grado e tipologia di modificazioni radiologiche nelle diverse forme di SpA. Nei pazienti con SpA assiale, il coinvolgimento delle articolazioni del bacino è frequente.</p> <p>Risonanza magnetica: può evidenziare modifiche compatibili con SpA, tra cui sacroileite e alterazioni a livello della colonna vertebrale. Non è necessaria se sono presenti segni con la radiologia classica. Può invece essere importante nell'evidenziare sacroileite nelle SpA senza segni radiologici.</p>

Spondiloartriti e HLA

HLA	Spondiloartriti assiali		Spondiloartriti periferiche			
	Spondilite anchilosante	Spondilite assiale senza segni radiologici	Artrite psoriasica	Artrite reattiva	SpA associata a malattie infiammatorie intestinali	Spondiloartrite a insorgenza giovanile
<p>HLA-B27</p> <p>HLA-B27 è presente in circa l'8% della popolazione generale</p> <p>Solo il 5% dei soggetti HLA-B27+ sviluppa AS</p>	<p>90-95% dei pazienti +</p> <p>Alleli associati:</p> <p>B*27:05 (caucasici)</p> <p>B*27:04 (cinesi e giapponesi e altre forme di SpA)</p> <p>Alleli HLA-B27 NON associati</p> <p>B*27:06</p> <p>B*27:09</p>	<p>75-85% dei pazienti +</p>	<p>< 50% dei pazienti positivi</p>	<p>30-50% dei pazienti +</p> <p>Tuttavia, c'è ampia variabilità. In ambito ospedaliero dove sono ricoverati i casi più gravi, 60-80% dei pazienti è positivo</p>	<p>< 50% dei pazienti positivi</p>	
<p>Altre specificità HLA</p>			<p>HLA-C*06</p> <p>HLA-B*38</p> <p>HLA-B*39</p>			

	UpToDate®
HLA e spondilite anchilosante (SA)	<ul style="list-style-type: none">- RR elevato per HLA-B27- Tutti i pazienti con sospetto di SA dovrebbero essere tipizzati

ASAS modification of the Berlin algorithm



IBP is deleted as obligatory entry criterion and implemented as an additional SpA feature.

Starting point is the presence of chronic back pain longer than three months with an onset of back pain before the age of 45.

SpA: spondyloarthritis; AS: ankylosing spondylitis; x-rays: plain radiographs of the pelvis graded according to the modified New York criteria; IBP: inflammatory back pain; IBD: inflammatory bowel disease; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; HLA: human leukocyte antigen; MRI: magnetic resonance imaging.

* >three months, onset <45.

Reproduced from *Annals of the Rheumatic Diseases*, van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, et al, Vol. 72, pages 1646-53, Copyright © 2013, with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

UpToDate®

Artrite reattiva

HLA-B27 in casi selezionati e per DD

HLA e diabete di tipo I

Artrite giovanile

Uveite

Malattia di Behcet

Miastenia Gravis

Narcolessia

Psoriasi

Tipizzazione HLA

NON

è raccomandata per la diagnosi
o prognosi

F005	Artrite Reumatoide	HLA-DRB1	Per l'accertamento della natura genetica della patologia nel soggetto affetto; eseguibile anche nei familiari di I grado
------	--------------------	----------	--



Raccomandazioni AIBT

4.4 Supporto del laboratorio HLA al clinico

In base a quanto emerge da questi studi, si suggerisce in prima istanza di eseguire la tipizzazione HLA-DRB1 a bassa risoluzione con approfondimento ad alta risoluzione (livello allelico) nel caso il paziente risulti portatore dei gruppi allelici DRB1*01, *04, *11, *13 o *14. Le informazioni derivanti dall'analisi dell'assetto HLA (presenza o meno delle sequenze SE o RAP) dovrebbero essere integrate con i risultati dell'analisi sierologica per gli anticorpi anti-CCP.

UpToDate®

HLA e artrite reumatoide

Diagnosi e screening: i marcatori genetici NON sono utili, poiché nella popolazione caucasica:

DRB1	RR
*04:01	5-11
*04:04	5-14
*01:01	1-2
*10	2,3

Stimare la prognosi: la tipizzazione HLA NON è raccomandata

Tuttavia

- Per i soli fini di ricerca, il dato di tipizzazione potrebbe essere utile:
 - ✓ Per valutare la prognosi
 - ✓ Nel prevedere la risposta alle terapie
- Considerare sempre l'etnicità

F006	Behcet, Malattia di	HLA-B*51 e HLA-B*27	
------	---------------------	---------------------	--

Raccomandazioni AIBT

Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, di fronte ad un sospetto di malattia di Behçet, consigliamo ai clinici di richiedere per il paziente la tipizzazione del locus HLA-B in sierologia o in biologia molecolare a basso livello di risoluzione. E' pure possibile prescrivere la tipizzazione HLA genomica mirata al solo allele HLA-B*51 anche se pochi laboratori d'istocompatibilità hanno a disposizione un kit in bassa risoluzione HLA-B*51 specifico.

UpToDate®

Artrite reattiva

HLA-B27 in casi selezionati e per DD

HLA e diabete di tipo I

Artrite giovanile

Uveite

Malattia di Behcet

Miastenia Gravis

Narcolessia

Psoriasi

Tipizzazione HLA

NON

è raccomandata per la diagnosi
o prognosi

Human Molecular Genetics, 2014, Vol. 23, No. 22 6081–6087
 doi:10.1093/hmg/ddu307
 Advance Access published on June 22, 2014

A genome-wide association study identifies a functional *ERAP2* haplotype associated with birdshot chorioretinopathy

Jonas J.W. Kuiper^{1,2,†}, Jessica Van Setten^{3,†}, Stephan Ripke^{6,7}, Ruben Van 'T Slot³, Flip Mulder³,

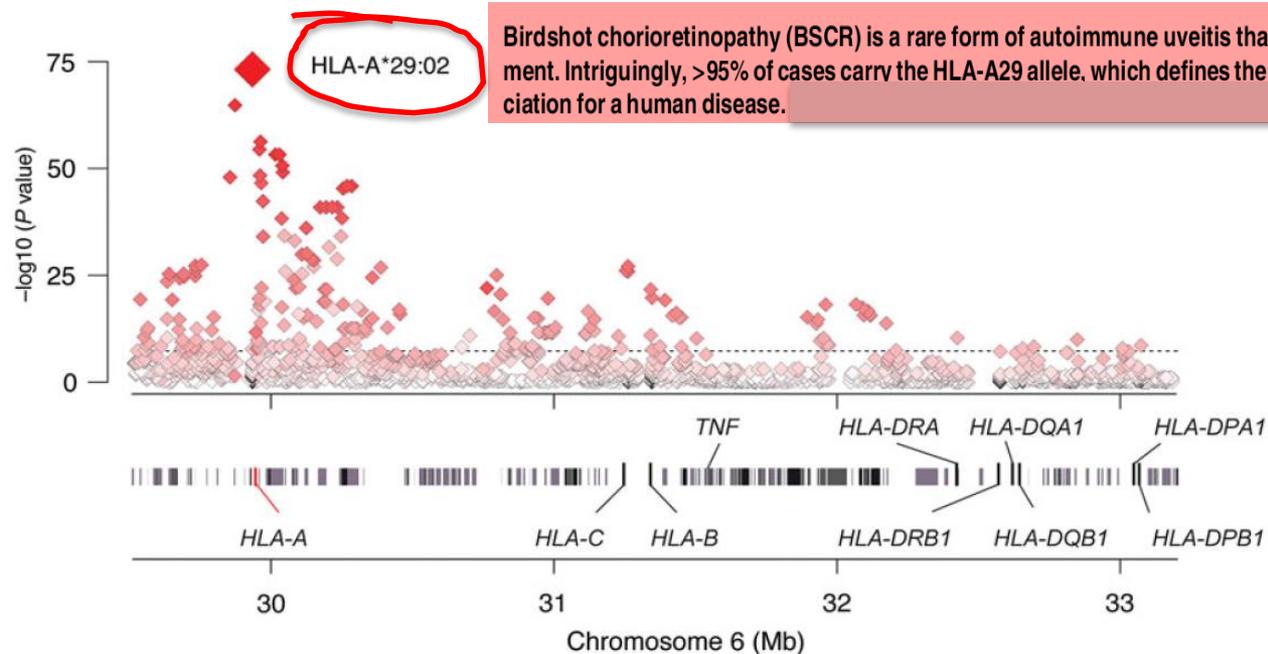


Figure 1. Association tests within the MHC region to birdshot chorioretinopathy. The strongest MHC signal mapped to HLA-A*29:02 allele. The shading depicts the strength of the correlation (r^2) between HLA-A*29:02 (red diamond) and the SNPs tested in the region. Gene positions are obtained from the human genome build 37 (GRCh37/hg19).

Raccomandazioni AIBT

8.4 Supporto del laboratorio HLA al clinico

La tipizzazione HLA fornisce uno strumento al clinico per individuare le forme di uveite unicamente localizzate nell'occhio che non sono HLA, da quelle di tipo sistemico come la vasculite di Behcet che è associata all'antigene HLA-B51.

Come già sottolineato nel testo, è utile la tipizzazione degli antigeni HLA-B27 nell'uveite anteriore acuta, dell' HLA-A29 nella corioretinopatia di Birdshot.

F008	Diabete Mellito Tipo 1	HLA-DRB1 e HLA-DQA1 e HLA-DQB1	Per l'accertamento della natura genetica della patologia nel soggetto affetto; eseguibile anche nei familiari di I grado
------	------------------------	--------------------------------	--

Raccomandazioni AIBT

3.4 Supporto del laboratorio HLA al clinico

Per quel che riguarda le tipizzazioni necessarie per poter essere di supporto al clinico, emerge che è bene fare DQA1 e DQB1 ad alta risoluzione, mentre per il DRB1 può essere sufficiente la bassa risoluzione, in considerazione anche dei costi elevati. Si può ritenere una buona soluzione segnalare la presenza di aplotipi che conferiscono 'forte suscettibilità' o 'moderata suscettibilità' seguendo la tabella qui riportata. Sicuramente più delicata è la posizione nei confronti degli aplotipi protettivi, per i quali si può anche pensare di omettere un commento. Solo in apparenza più complessa è la valutazione dei 'diplotipi': di fatto quasi tutti i diplotipi in tabella sono costituiti da almeno un aplotipo 'fortemente suscettibile' (sottolineati in tabella) e infatti, tranne il diplotipo DRB1*0101-DQB1*0501 / DRB1*0404-DQB1*0302 che presenta un OR di 0.56, tutti gli altri hanno un OR che li classifica come FS o MS. Sicuramente prematuro e quindi attualmente irrilevante il typing per alleli di Classe I HLA-A e HLA-B.

ORDINATI PER EFFETTO SU T1D				
DRB1*	DQA1*	DQB1*	OR	Effetto su T1D
0405	0301	0302	11.37	FS
0401	0301	0302	8.39	
0301	0501	0201	3.64	
0402	0301	0302	3.63	
0408	0301	0304	1.98	MS
0404	0301	0302	1.59	
0401	0301	0201	1.48	
0404	0301	0402	1.48	
0405	0301	0201	1.48	
0801	0401	0402	1.25	RN
1302	0102	0604	0.87	
0804	0401	0402	0.74	
1404	0101	0503	0.74	

UpToDate®

Artrite reattiva

HLA-B27 in casi selezionati e per DD

HLA e diabete di tipo I

Artrite giovanile

Uveite

Malattia di Behcet

Miastenia Gravis

Narcolessia

Psoriasi

Tipizzazione HLA

NON

è raccomandata per la diagnosi
o prognosi

F009	Malattia Celiachia	HLA-DQA1 e HLA-DQB1	Previa visita specialistica in caso di elevato sospetto clinico con indagini sierologiche di I livello non dirimenti; eseguibile anche nei familiari di I grado di affetto
------	--------------------	---------------------	--

Raccomandazioni AIBT

Le linee guida per la diagnosi ed il follow-up della celiachia prevedono il test HLA come saggio di II livello da utilizzare nei casi dubbi, quando i dosaggi anticorpali e/o la biopsia abbiano dato risultati incerti o tra loro discrepanti. Il risultato del test modifica significativamente la probabilità di ammalarsi con un gradiente: DQB1*02/*02 o DQB1*02/*0302 > DQ2 > DQ8 > DQB1*02 (DQA1*05 negativo) >> DQ2/DQ8/DQB1*02 negativo. Il test non è tuttavia diagnostico perché DQ2/DQ8/DQB1*02 sono presenti in più del 30% della popolazione; la positività al test è perciò indicativa di suscettibilità alla celiachia ma non implica lo sviluppo della malattia che deve essere verificata con dosaggi sierologici e biopsia intestinale. Il test HLA ha soprattutto valore predittivo negativo e viene utilizzato per escludere la celiachia in quanto la negatività DQ2/DQ8 indica una bassissima probabilità di celiachia.

Il test HLA è anche previsto nei familiari di I grado degli affetti per decidere se continuare il follow-up in caso di sierologia negativa.

La tipizzazione **deve** includere:

- gli alleli DQA1*05, DQB1*02 e DQB1*0302.
- controlli negativi e positivi.

La tipizzazione, per maggiore completezza, **dovrebbe** anche prendere in esame:

- gli alleli DQA1*02, DQA1*03 e DRB1*03, *04, *07, *11, *12

Dovrebbe essere prevista la determinazione dello stato DQB1*02 omozigote.

UpToDate®

HLA e malattia celiaca (MC)

- Tipizzare per DQ2/DQ8 è utile negli individui con istologia dubbia
- I pazienti a dieta con sierologia negativa dovrebbero essere tipizzati; se negativi per DQ2/DQ8, la MC viene esclusa
- Tipizzare i pazienti con sintomatici ma con sierologia negativa

Raccomandazioni AIBT

12.4 Supporto del laboratorio HLA al clinico

La tipizzazione genomica del locus DQB1 può essere eseguita in una prima fase in bassa-media risoluzione per valutare la presenza o meno della specificità DQB1*06 utilizzando le tecniche attualmente disponibili nei Laboratori (PCR-SSP, PCR-SSOreverse, PCR-Luminex).

Qualora sia presente la specificità DQB1*06, è necessario continuare lo studio in alta risoluzione per individuare la presenza dell'allele DQB1*0602 associato alla narcolessia. La tipizzazione in bassa-media risoluzione può dare ulteriormente informazioni sulla presenza della specificità DQB1*03 che dovrà essere valutata in alta per individuare l'allele DQB1*0301 che rappresenta l'ulteriore allele di suscettibilità alla narcolessia.

L'estensione completa dello studio aplo-tipico prevede anche la tipizzazione del locus DRB1 e DQA1 per individuare le specificità alleliche DRB1*1501 e DQA1*0102. Anche in questo caso la tipizzazione può essere inizialmente in bassa-media risoluzione e solo successivamente in alta risoluzione qualora con la tipizzazione si riscontrino le specificità in causa.

La tecnica che permette una tipizzazione in alta risoluzione e in breve tempo è la PCR-SSP. Alternative che richiedono però una indagine più laboriosa sono la tipizzazione mediante sequenza o la PCR-Luminex.

A new neurological disorder associated with HLA DRB1*10 haplotype (EFI 2016-98)

Guadalupe Ercilla*, Carles Gaig#, Eduard Palou*, Lidia Sabater#, Alex Iranzo#, Josep Dalmau#, Francesc Graus#, Ellen Gelpi**, Joan Santamaria#,

*Immunology Dept. CDB. # Dept Neurology. Hospital Clinic. ** Neurological Tissue Bank of the Biobanc-Hospital Clinic-IDIBAPS. Barcelona. Spain.

Introduction

Many HLA Class II alleles have been described associated with diseases known as autoimmune mediated, and with disorders suspicious of an autoimmune pathology. HLA DRB1*03, has been described associated with Autoimmune Hepatitis, Diabetes type 1, Grave's Disease; while DRB1*04 is associated with Vogt Koyanagi Harada disease, Rheumatoid Arthritis, Diabetes type 1. HLA DRB1*10:01, an uncommon allele in many populations, has been described associated at low strength only to RA in some Mediterranean populations.

A new neurological syndrome characterized by a distinctive sleep disorder, accompanied by variable symptoms of brainstem involvement, abnormal tau deposits in the brain and the presence of association antibodies directed to a neuronal cell adhesion protein named IgLONS autoantibody, has been described.

This study shows a strong association of DRB1*10:01, DQB1*05:01 haplotype with this new neurological disorder.

Sabater L et al. *Lancet Neurol* 2014; 13: 575-586.

Approaches for Autoantibody Identification

1- Immunohistochemistry on rat brain sections

A) The presence of a autoantibody in serum and CSF was identified by immunohistochemistry on rat brain. B) The reactivity was more intense in the molecular layer and synaptic bulbs of the granular of the cerebellum.



2- Immunoprecipitation experiments, followed by peptide characterization with mass spectrometry.

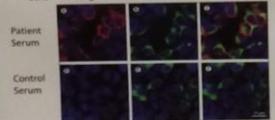
Protein name	Peptide sequence	Mass (kDa)	Abundance	Mass (kDa)	Abundance
HEX293 member 1	LVKLVK	29.5	1.0	HEX293 member 1	LVKLVK
HEX293 member 2	LVKLVK	29.5	1.0	HEX293 member 2	LVKLVK
HEX293 member 3	LVKLVK	29.5	1.0	HEX293 member 3	LVKLVK
HEX293 member 4	LVKLVK	29.5	1.0	HEX293 member 4	LVKLVK
HEX293 member 5	LVKLVK	29.5	1.0	HEX293 member 5	LVKLVK

The target of the Ab reactive with rat brain was identified by Mass spectrometry.

A representative immunoprecipitation experiment with rat hippocampal neurons, identified several sequences matching with predicted peptide sequences from the rat IgLONS family member 5.

3- If with cultures of neurons and HEX293 cells transfected

Cells anti IgLONS anti GFP both



The specificity of the autoantibodies was confirmed using HEX293 cells transfected with plasmids encoding each of the five members of the ION family.

4- Specific Immunodetection with IgLONS



After abolition of IgLONS positive patient sera with HEK cells transfected with IgLONS (right panels) or without (left panels), only sera incubated with IgLONS did not react with the neuropil of rat brain.

Analysis with the IgLONS cell-based assay in serum or CSF in 298 controls showed reactivity only in one individual, without sleep disturbances and DRB1*10:01, DQB1*05:01 negative.

HLA Typing and Results

HLA TYPING

From the 8 patients I included in the clinical study, only 4 were Available for typing. HLA class I (A,B,C) and class II (DRB1, DQB1, DQA1) alleles were defined at high resolution level combining PCR-SSO and PCR-SBT methods.

RESULTS

Pt1 HLA- A*11:01, *66:01; B*27:05, *35:01; C*01:02, *04:01; DRB1*10:01, *11:01; DQB1*05:01, *03:01; DQA1*01:02, *05:01

Pt2 HLA- A*01:01, *29:02; B*27:05, *37:01; C*01:02, *06:02; DRB1*10:01, *11:01; DQB1*05:01, *03:01; DQA1*01:05, *05:05

Pt3 HLA- A*32:01, *68:01; B*27:05, *37:01; C*02:02, *06:02; DRB1*10:01, *13:01; DQB1*05:01, *06:01; DQA1*01:03, *01:05

Pt4 HLA- A*01:01, *24:02; B*08:01, *15:01; C*03:03, *15:01; DRB1*10:01, *11:01; DQB1*05:01, *03:01; DQA1*01:02, *05:01

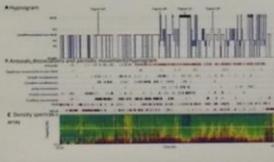
Two additional cases were published sharing the same HLA alleles Simabukuro, MM (1) DRB1*10:01; DQB1*05:01 Hagi B (2) DRB1*10:01; DQB1*05:01

- (1) *Neural Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; e:3136; doi:10.1212
- (2) *Lancet* 2015; 385:1590

The DRB1*10:01 frequency in Spanish population is 1.6% (Bola A et al 2011; 77:45) and 2.0% in our control population registries. In this cohort all DRB1*10:01 were also DQB1*05:01. In this same control group, HLA-B*27 was present in 7.7%. However, any subject shared the haplotype association HLA-B*27, DRB1*10:01. None of the 38 individuals B*15:01 positive carried the DRB1*10:01 haplotype. Another Spanish cohort (n 1940) reported the association of B*27 and DRB1*10 in a frequency of 2,7 per 10000. DRB1*10 was not present in subject carrying B*08 nor B*15. (Alcocer A et al. *Tissue Antigens* 2011; 78:249)

Disorder Characteristics

Patients present a neurological disorder characterized by a unique non-REM and REM parasomnia with sleep breathing dysfunction, variable features of gait instability and brainstem symptoms.



Summary of video polysomnographic characteristics

- Total sleep time and sleep efficiency are moderately reduced.
- A distinctive temporal sequence of sleep stages and behaviors takes place from most abnormal at the beginning of the night to more normal at the end.
- Rapid periodic leg movements during wakefulness are often present, and they continue briefly after sleep onset.
- Initiation of sleep and re-entering of sleep awakening are abnormal with undifferentiated non-REM sleep or poor structural stage R2 sleep with frequent arousals, stereotyped repetitive upper limb movements, or ballistic behavior.
- Normal reduced R3 sleep is infrequent. Normal R4 sleep is rare. Disruptive delta activity is present and associated with frequent arousals.
- REM sleep is present but only in the form of REM sleep behavior disorder.
- Sleep breathing disorder is characterized by snore and obstructive apnea.

Prediction of IgLONS binding with HLA DRB1*10:01

Peptide binding affinity for HLA DRB1*10:01 allele was predicted using the 4/17/2013 NetMHCIIpan software <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHCIIpan-3.0>. (Karosiene E et al. *Immunogenetics* 2013; 65:711)

Panels of 15-20 mer peptides overlapping the sequence of IgLONS protein (REF SEQ NM001101.372.1) was used to identify the HLA-DRB1*10:01 binding motifs, and 9-10 mer for B*27:05. The highest binder motif to B*15:01 was shown.

Core peptide	1-log50k(aff)	Affinity(nM)	#
DRB1*10:01			
LRLAAAAA (9 mer)	0.762-0.778	11.04-23.87	n=6
NHVFPARIV (9 mer)	0.643-0.684	30.40-47.61	n=4
B*27:05			
RRLAAAAA (10 mer)	0.747	15.51	n=1
LRLAAAAA (9 mer)	0.655	41.60	n=1
RRVLTVTVY (9mer)	0.608	69.82	n=1
B*15:01			
LLINTPEEF (9mer)	0.693	27.8	n=1

number of overlapping peptides containing the core sequence.

The theoretical prediction of binding IgLONS with DRB1*10:01 showed one strong binder motif LRLAAAAA, when both 15-mer and 20-mer overlapping sequences were analyzed. Furthermore, a second motif NHVFPARIV was also assigned as strong binder, in sequences of 15 mer.

Table I DRB1*10:01 pocket binding motifs

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
Main residue*	EP	E	R	PA	R	RY	PLS		
Secondary Residue	LL	EL	VA	LV	G	VLS	AV	HLK	GV
		AE	AT	G	N	FLK	K	M	
						V			
Main residue**	EP		LM	AP			SLN		L
Secondary Residue									AV
									MLF

* Alvarez J et al. *Arthritis Rheum* 2008; 50:1630

** James EA et al. *Arthritis Rheum* 2010; 52:2909

Table II B*27:05 pocket binding motifs

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
Main residue*	R	R	R	G					
Secondary Residue	G		VQ	GP	V	UK	V	NLT	FA
			W						

Lopez de Castro et al. *Tissue Antigens* 2004; 63:424

The predicted motifs in Pocket 4 and Pocket 6, the most relevant for class II alleles, are in agreement with the experimental findings in two independent studies (table 1). DRB1*10:01 P4 pocket is mainly integrated by the interaction of the 713 residue with an uncharged, aliphatic or polar residue in the protein, as Leucine.

The B*27:05 allele binds Arginine at the Pocket 2, and Leucine at the pocket 9 being the canonical motif. The highest binder of IgLONS for B*27:05 is a 10mer sharing the same sequence than the highest binder for DRB1*10:01. The highest binder motif predicted in IgLONS for HLA-B alleles in patient 4 is not related with the core LRLAAAAA motif.

Summary

A novel HLA associated autoimmune disease associated with sleep dysfunction has been identified. The disorder is characterized by a 1) Differentiated sleep behavior, identified as characteristic in the polysomnographic registry 2) Developing antibodies (mainly IgG4) to IgLONS, a adhesion membrane molecule 3) The presence of the HLA-DRB1*10:01, DQB1*05:01 haplotype associated with HLA-B*27 in all patients analyzed.

This is the stronger description of the HLA-DRB1*10:01 haplotype association to any autoimmune disease. Furthermore, the predictive algorithm for IgLONS binding motifs to HLA-DRB1*10:01 showed a main core 15 mer peptide as strong binder. Intriguingly, the same core peptide is a strong binder for B*27:05.

Our observation suggests that the involvement of HLA-DRB1-IgLONS-TCR interaction is critical for the activation of a specific immune response. However the association of HLA-B*27 in 3 patients, in cis or trans, can also participate in the effector response, although the participation of other B27 associated genes would also contribute to the pathology of this disorder.

F013	Sclerosi multipla	HLA-DRB1	Per l'accertamento della natura genetica della patologia nel soggetto affetto; eseguibile anche nei familiari di I grado
------	-------------------	----------	--

Raccomandazioni AIBT

10.4 Supporto del laboratorio HLA al clinico

Il supporto del laboratorio nello studio della SM dovrebbe prevedere la tipizzazione HLA-DRB1 a bassa risoluzione, seguita da tipizzazione ad alta risoluzione nei soggetti che presentino il gruppo allelico DRB1*15; nel caso fosse confermata la presenza dell'allele HLA-DRB1*1501 si dovrà estendere la tipizzazione ai loci HLA-DQB1 e HLA-DQA1. Poiché abbiamo visto che esistono gruppi in cui l'associazione con gli alleli HLA si discosta da quella riscontrata nella maggior parte della popolazione (vedi popolazione sarda), occorrerà anche prendere in considerazione l'origine etnica del paziente prima di procedere alle indagini.

Qualora il ruolo delle cellule NK sulla SM venisse definito più chiaramente, si potrebbe ipotizzare lo studio dei geni KIR in diverse popolazioni di pazienti affetti da SM.

Raccomandazioni AIBT

Tabella 1: HLA, uveite e malattie sistemiche

Uveite e malattie sistemiche	HLA	Localizzazione/forme
Uveite anteriore acuta	B27	Anteriore, unilaterale, ad esordio improvviso
Malattia di Behçet	B51	Anteriore, acuta, posteriore acuta o cronica
Corioretinopatia tipo Birdshot	A29	Posteriore, cronica, bilaterale
Parsplanite	DR15	Intermedia, bilaterale, cronica, ricorrente
Uveite correlata ad artrite giovanile	DPB1*0202	Anteriore, cronica, bilaterale
Uveite correlata a tubulonefrite interstiziale (TINU)	DRB1*0102,DQA1*01	Anteriore, cronica, bilaterale, ricorrente o ad esordio improvviso
Vogt-Koyanagi-Harada	DR1,DR4	Panuveite bilaterale acuta seguita da uveite anteriore cronica

UpToDate®

Artrite reattiva

HLA-B27 in casi selezionati e per DD

HLA e diabete di tipo I

Artrite giovanile

Uveite

Malattia di Behcet

Miastenia Gravis

Narcolessia

Psoriasi

Tipizzazione HLA
NON
è raccomandata per la diagnosi
o prognosi

Impatto del decreto sull'operatività di Laboratorio: l'esempio di Trieste

Tipizzazioni HLA e malattia: pazienti studiati	2015 (gennaio- maggio)	2016 (gennaio – maggio)	2016-2015	Delta %
				(2016- 2015/2016*100)
Artrite reattiva e spondilite	72	56	-16	-22.2
Artrite psoriasica	54	37	-17	-31.5
Artrite reumatoide	22	5	-17	-77.3
Artropatia antibiotico resistente in pz con m. Lyme	9	0	-9	-100.0
Psoriasi	5	4	-1	-20.0
Behçet	59	54	-5	-8.5
Uveite	8	1	-7	-87.5
Celiachia	128	118	-10	-7.8
Diabete di tipo I	5	11	6	120.0
Ipersensibilità all'Abacavir	12	10	-2	-16.7
Ipersensibilità alle carbamazepine	2	0	-2	-100.0
Altro	15	3	-12	-80.0
TOTALE	391	299	-92	-23.5

Il decreto
sull'appropriatezza delle
prestazioni ambulatoriali
è *appropriato*?

Considerazioni (1)

- Il decreto elenca la maggior parte delle patologie contenute nelle Raccomandazioni AIBT
- Presenta diverse inesattezze
- E' generico rispetto alla farmacogenetica
- Per 10 patologie su 15, fornisce indicazioni sulla specificità da tipizzare e non è chiaro se è *'consentito'* tipizzare il locus
- E' necessario che i prescrittori siano adeguatamente formati

- Probabilmente porterà alla riduzione del numero di tipizzazioni per studi di associazioni

- Le Raccomandazioni AIBT sono ancora sostanzialmente valide

Considerazioni (2)

- AIBT può proporre delle modifiche?
- Il decreto può essere un'occasione di miglioramento:
 - ✧ *se inseriamo nei nostri data base i codici delle malattie (ad es. artrite giovanile = F001) e mettiamo insieme i dati di tutti i laboratori Italiani, possiamo monitorare l'appropriatezza su scala nazionale*

Gentile Signora Ministro,

Siamo un gruppo di professionisti che da alcune decadi si occupano di istocompatibilità e immunogenetica.

In uno spirito costruttivo, ci permettiamo di fare alcune osservazioni sul Decreto Ministeriale 9 dicembre 2015 " Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriali erogabili nell'ambito del SSN".

Nell'allegato segnaliamo diverse imprecisioni che le chiediamo di far correggere.

Vorremmo essere coinvolti in future stesure affinché il prossimo decreto rispecchi le più recenti e aggiornate acquisizioni scientifiche dell'immunogenetica.

Grati per l'attenzione, porgiamo distinti saluti

Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti

Grazie a tutti per l'attenzione

