

# 97 Ri VIEW

Dr. Risch entra a far parte  
della più grande  
rete di laboratori svizzera

Clinical Laboratory  
Problem Solving

**ANTICORPI ETEROFILI**  
**CAMPYLOBACTER UPSALIENSIS**

# INDICE

- 3** Editoriale  
Nulla è durevole quanto il cambiamento
- 4** Dr. Risch entra a far parte della  
più grande rete di laboratori svizzera  
  
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA  
Dr. med. Martin Risch, FAMH  
Dr. sc. nat. Gert Risch
- 6** Anticorpi eterofili,  
ovvero perché il valore di laboratorio  
non concorda con la clinica.  
  
Dr. sc. nat. Andreas Hemmerle  
FAMH chimica clinica, ematologia (MC)
- 8** *Campylobacter upsaliensis* –  
un caso da detective per il laboratorio  
  
Faina Wehrli, candidata FAMH microbiologia medica  
Kassem Ziad, specializzando clinica medica  
Nadia Wohlwend, FAMH microbiologia medica
- 12** S-gene target failure  
Monitoraggio della pandemia di Covid-19  
sulla base di un'unica mutazione  
  
Dominique Hilti, candidato FAMH microbiologia medica  
Nadia Wohlwend, FAMH microbiologia medica
- 16** Genotipizzazione di KIR e HLA-C  
Rilevanza e opportunità nell'infertilità  
  
Sarah Parejo, candidata FAMH genetica medica  
Prof. Dr. rer. nat. Christoph Gassner
- 20** Medicina avveniristica con  
l'ausilio delle cellule staminali  
Scorci nella vision di SSCB  
Swiss Stem Cells Biotech  
  
Gabriela Villalba, Business Development and Operations
- 22** Analisi di laboratorio nelle persone sane  
  
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA, Chief Medical Officer
- 24** La nuova Ordinanza svizzera relativa ai  
dispositivi medico-diagnostici in vitro ODIV  
  
Bernhard Bichsel, Executive MBA HSG, Dipl. El.-Ing. FH/STV. Co-CEO
- 26** Prescrizioni successive elettroniche –  
funzionalità ampliate in RiPortal  
  
Sarah Walser, Product Manager Digital Services
- 28** Open day nel laboratorio Dr. Risch  
  
Communications & Marketing
- 30** Recensione 28 Diagnostik Symposium  
Diagnostic stewardship  
  
Manuel Hug, Corporate Communications Manager
- 32** Upcoming Events  
  
Communications & Marketing
- 34** Il vostro servizio corriere Labexpress  
Una novità assolutamente unica nella medicina di  
laboratorio in Svizzera e nel Liechtenstein  
  
Arsim Ahmeti, Responsabile della logistica

## RiVIEW 97 – Giugno 2024

### Colophon

Responsabili del contenuto di questo numero:

Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA

Dr. med. Martin Risch, FAMH

### Layout/concezione

IDconnect design solutionsid-connect.com

Dr. Risch, Communications & Marketing, Vaduz



SN EN ISO / IEC 17025:2018

ISO / IEC 17025:2017

Accreditato da SAS \*

# NULLA È DUREVOLE QUANTO IL CAMBIAMENTO

Cara lettrice,  
caro lettore

Con visione, coraggio e grande passione il 15 maggio 1970 nostro padre, Gert Risch, fondò il «Laboratorio medico Dr. G. Risch». Da allora ci impegniamo al massimo a favore della salute umana e della società e oggi siamo tra i laboratori leader in Svizzera e nel Liechtenstein.

## IL GRANDE VANTAGGIO DEL NETWORKING

Tuttavia, nell'ultimo triennio sono subentrati grandi cambiamenti nel settore dei laboratori svizzeri. La carenza di personale specializzato, le crescenti regolamentazioni e diverse riduzioni delle tariffe pongono grossi ostacoli alla redditività dei laboratori. Dopo un attento esame di queste sfide nuove e multiformi siamo giunti alla seguente conclusione: per poter operare con successo e in modo sostenibile nel campo della medicina di laboratorio bisogna avere volumi d'ordini elevati e unire le forze.

A fronte di questo scenario abbiamo pertanto deciso di far entrare il gruppo Dr. Risch nella rete di laboratori di punta in Svizzera Sonic Suisse. La massima priorità rimane l'eccellenza del servizio, tale da assicurare ai pazienti la miglior assistenza possibile. In quest'ottica continuiamo ad attribuire grande importanza a relazioni personali durature.

Siamo convinti che il sodalizio fra i quattro partner – Medisupport, Medisyn (ex Synlab), Medica e Dr. Risch – riuniti sotto la ragione sociale Sonic Suisse porterà grandi vantaggi per tutta la clientela. Oltre a una prima presentazione del nuovo network troverà, come sempre finora, articoli a tema clinico-diagnostico.

## TANTI TEMI INTERESSANTI

In questo numero vi sono, inoltre, due nuovi casi della nostra serie «Clinical Laboratory Problem Solving». Nel primo riveliamo come mai qualche volta il valore di laboratorio degli anticorpi eterofili non concorda con la clinica. Nell'altro faremo luce sul caso da detective per il laboratorio del «Campylobacter Upsaliensis».

Inoltre ci addenteremo nella genotipizzazione di KIR ed HLA-C e ne spiegheremo la rilevanza e le opportunità nell'infertilità. Un altro articolo è dedicato alla medicina avveniristica delle cellule staminali. Anche la nuova Ordinanza svizzera relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (ODIV) e altri contributi interessanti sono parte di questo numero. Completano questa edizione della nostra rivista per i clienti una recensione dell'Open day del laboratorio Dr. Risch e del 28. Diagnostik Symposium.

La prossima RiView, incentrata sul tema di Sonic Suisse, uscirà a ottobre 2024.

Per concludere vi lasciamo con una citazione di Eraclito: «Nulla è durevole quanto il cambiamento». E noi siamo lieti di farci portatori di questo cambiamento, passo dopo passo, rimanendo sempre al vostro fianco.

Vi auguriamo una piacevole lettura della RiView 97

Il Gruppo Dr. Risch



Dr. med. Martin Risch, FAMH



Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA

Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA

Dr. med. Martin Risch, FAMH

Dr. sc. nat. Gert Risch

Gruppo Dr. Risch

Il Gruppo Dr. Risch si unisce a Sonic Suisse, la rete di laboratori di punta in Svizzera, rinforzando sostanzialmente il gruppo di laboratori. Obiettivo comune è la garanzia a lungo termine di un eccellente servizio di assistenza su tutto il territorio svizzero.

Negli ultimi 54 anni, Dr. Risch si è sviluppata a tal punto da trasformare un laboratorio regionale in un gruppo di laboratori di punta in Svizzera. Tuttavia, negli ultimi tre anni la situazione del settore dei laboratori in Svizzera ha subito dei cambiamenti significativi. La carenza di personale specializzato, la sempre maggiore regolamentazione e più riduzioni delle tariffe, accompa-

# DR. RISCH ENTRA A FAR PARTE DELLA PIÙ GRANDE RETE DI LABORATORI SVIZZERA



**SONIC SUISSE**  
La rete dei laboratori regionali



**MEDISUPPORT**



**MEDISYN**



**MEDICA**



**Dr Risch**

gnate da nuove modalità previste dalle disposizioni d'ordinanza, come ad esempio per quanto riguarda la determinazione del livello di vitamina D, creano sempre più difficoltà a tutti i laboratori svizzeri in termini di redditività.

### **UN NUOVO CAPITOLO PER LA MEDICINA DI LABORATORIO IN SVIZZERA**

Alla luce di quanto esposto, un elevato volume di ordini e un'unione di forze sono fattori decisivi per poter operare con successo e in modo sostenibile nel campo della medicina di laboratorio. «Come famiglia Risch», sostiene il Dr. sc. nat. Gert Risch, fondatore dell'azienda e membro del CdA, «abbiamo quindi deciso di portare il Gruppo Dr. Risch nella rete svizzera dei laboratori regionali – Medisupport, Medica e Medisyn – riuniti sotto il nuovo nome «Sonic Suisse»». Martedì 19 marzo 2024 si è conclusa la vendita; in forza dello scambio di azioni che accompagna questa operazione la famiglia Risch può partecipare finanziariamente. «Mi fa molto piacere che io e mio fratello Lorenz assumeremo un ruolo attivo nel gruppo di laboratori Sonic Suisse», sottolinea il Dr. med. Martin Risch, CEO del Gruppo Dr. Risch.

### **QUATTRO FORTI PARTNER PER UN GRUPPO DI LABORATORI PIONIERISTICO**

Facendo questo passo, tutti i laboratori partecipanti garantiranno nel lungo termine un eccellente servizio di assistenza regionale, perfettamente in linea con l'obiettivo della migliore assistenza possibile per i pazienti. Con la sua aspirazione alla leadership nel settore della medicina di laboratorio Sonic Suisse porterà avanti su tutto il territorio nazionale lo sviluppo di soluzioni con carattere pionieristico. Accanto alle opportunità imprenditoriali, fattori importanti per la scelta dei partner sono stati l'attenzione ai valori e la filosofia aziendale. «Per quanto ci riguarda, conosciamo e stimiamo lo spirito imprenditoriale, la cultura scientifica, l'approccio regionale come pure le attività di formazione e perfezionamento professionali offerte complessivamente dai nostri nuovi partner», spiega il Prof. Dr. med. Lorenz Risch, Chairman of the Board of Directors di Dr. Risch.

### **AVVICINAMENTO GRADUALE CON UN CHIARO OBIETTIVO**

È nostro comune obiettivo quello di sfruttare i punti di forza di ognuno e farli confluire nell'impresa comune. In questo modo si creeranno delle solide fondamenta sulle quali continuare a sviluppare i servizi nell'interesse sia della clientela che dei pazienti. «È nostra convinzione che questo passo importante aprirà la strada a nuove opportunità molto promettenti per tutti i soggetti coinvolti.», dichiara la famiglia Risch guardando con ottimismo al futuro. Provvederemo a informarla tempestivamente sulle novità e, se ha domande, non esiti a rivolgersi al Suo delegato medico/alla Sua delegata medica personale.



**MEDICI**

## CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

# ANTICORPI ETEROFILI, OVVERO PERCHÉ IL VALORE DI LABORATORIO NON CONCORDA CON LA CLINICA.

Dr. sc. nat. Andreas Hemmerle  
FAMH chimica clinica, ematologia (MC)  
Gruppo Dr. Risch  
andreas.hemmerle@risch.ch

Vi è mai capitato di ottenere un risultato di laboratorio assolutamente non concordante con il quadro clinico del paziente? In questi casi viene spontaneo pensare che il laboratorio abbia commesso un errore nella misurazione. La mossa successiva è quella di prendere in mano il telefono e di chiamare il laboratorio che, a sua volta, controlla il campione e ripete l'esame. L'esito di questa seconda misurazione, tuttavia, è in linea con il primo. È al più tardi a questo punto che dovrete contattare un esperto del laboratorio e illustrargli la discrepanza tra la clinica e il risultato di laboratorio. A seconda del metodo di prova usato, andrebbero valutati gli anticorpi eterofili. Ma cosa sono gli anticorpi eterofili e cos'hanno a che fare con i vostri risultati degli esami di laboratorio?

### UN CASO ESEMPLIFICATIVO <sup>1</sup>:

Un uomo di 55 anni si presenta dal suo medico di base per un check-up annuale. Oltre a diversi esami, viene eseguita per la prima volta anche un'esplorazione rettale digitale (ERD) e viene misurato il PSA. L'ERD non evidenzia alcun'anomalia, mentre il PSA fornisce un valore di 42.4 µg/L (riferimento: <3.1 µg/L). Le ripetizioni del PSA nel corso del tempo danno valori costantemente

elevati (mentre l'ERD continua a essere normale). Anche una tomografia computerizzata (TC) successivamente prescritta dà un esito normale. Dato il sospetto di un carcinoma alla prostata si parte con una terapia ormonale. Dopo tre mesi il testosterone nel siero non è più rilevabile e la prostata non è più palpabile. Per contro il PSA rimane molto alto. A questo punto si adotta un metodo alternativo per il dosaggio del PSA e questa volta il risultato fornisce un valore normale. La terapia è stata quindi interrotta e nel successivo decorso i valori di PSA nel siero sono rimasti normali per almeno altri due anni.

Ma allora come mai si è verificata questa discrepanza nella misurazione? Può essere che il primo laboratorio abbia commesso un errore che abbia portato a valori di PSA così anomali? O forse era sbagliato il metodo di misurazione? La causa di questa discrepanza si deve alla presenza di anticorpi eterofili.

Gli anticorpi eterofili sono anticorpi in grado di legarsi agli anticorpi animali. La loro comparsa può avere tante cause, come ad es. l'esposizione ad animali e prodotti di origine animale, immunizzazioni, trasfusioni di sangue, malattie

#### Marker cardiologici

- Troponina T-hs, CK-MB, BNP

#### Marker tumorali

- PSA, CEA, CA 19-9, CA 125
- AFP, β-hCG
- Calcitonina, tiroglobulina, cromogranina A

#### Test endocrinologici

- FSH, LH, prolattina, estradiolo, progesterone, testosterone
- TSH, FT3, FT4, ACTH, cortisolo, PTH, inibina A

#### Diversi

- Digossina, triptasi, mioglobina, anticorpi antifosfolipidi

autoimmuni e molte altre ancora. Come mai gli anticorpi eterofili causano problemi quando andiamo a eseguire la misurazione del PSA, come nel nostro caso esemplificativo? Per determinare diversi parametri si usano anticorpi (saggi immunologici) che si legano all'analita cercato (in questo caso il PSA). A seconda del metodo vi possono essere addirittura due anticorpi diversi

che si legano allo stesso analita (saggio a sandwich, vedere la Figura 1). Questi anticorpi vengono prodotti mediante immunizzazione di pecore, topi o altri animali. In generale gli anticorpi eterofili possono interferire con tutti i saggi immunologici, tuttavia ve ne sono alcuni per cui questo fenomeno è già stato descritto (Tabella 1). Nei marker tumorali che vengono misurati mediante saggi immunologici gli anticorpi eterofili compaiono nello 0.2 - 3.7% dei casi e falsano il risultato della misura<sup>2</sup>. Gli anticorpi eterofili possono portare a ottenere valori più bassi della norma oppure, come nei test competitivi, più alti (vedere Figura 2).

### COME POSSIAMO AIUTARVI NOI DAL LABORATORIO QUANDO I VALORI DI MISURA NON CONCORDANO CON LA CLINICA?

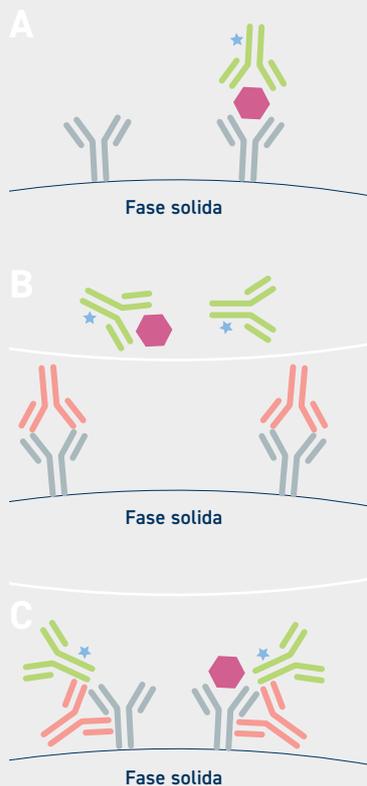
In generale è importante che contattiate l'esperto del laboratorio. Poiché succede in rarissimi casi che noi abbiamo a disposizione i dati clinici del paziente, possiamo eseguire l'interpretazione dei valori di laboratorio solo in misura estremamente limitata e di norma non siamo in grado di identificare quando si verifica una discrepanza. Nel caso il test sia un saggio immunologico possiamo procedere in diversi modi per evidenziare l'influenza degli anticorpi eterofili e quindi fornirvi un risultato corretto.

- Quando c'è interferenza degli anticorpi eterofili, la misurazione di un campione sottoposto a diluizione seriale manca di linearità.
- Vi è la possibilità di bloccare gli anticorpi eterofili e di rieseguire la misurazione senza il fattore interferente.
- L'esame può essere ripetuto con un sistema di analisi di un altro produttore.

### CONCLUSIONI

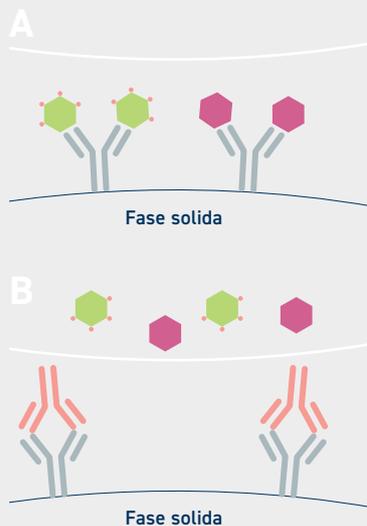
Nel caso riceviate valori di laboratorio non conciliabili con la clinica del paziente, contattateci e insieme vedremo di scoprirne la causa.

**FIGURA 1: SAGGIO A SANDWICH**



- A** Nel saggio a sandwich l'analita (rosa) si lega all'anticorpo fissato (grigio) e l'anticorpo marcato (verde) all'analita. Questo principio viene utilizzato nei test per gli analiti di grandi dimensioni, in quanto servono due diversi punti di legame degli anticorpi, posti a sufficiente distanza l'uno dall'altro affinché entrambi gli anticorpi si possano legare contemporaneamente. Quanto maggiore la presenza di analita nel campione tanti più anticorpi marcati verranno fissati. Un segnale di misurazione elevato corrisponde a un'alta concentrazione di analita.
- B** Gli anticorpi eterofili (arancioni) bloccano i punti di legame degli anticorpi fissati. Ciò porta a ottenere un segnale di misurazione basso e conseguentemente una concentrazione di analita falsamente bassa.
- C** Gli anticorpi eterofili si legano contemporaneamente agli anticorpi fissati e agli anticorpi marcati. In questo modo l'anticorpo marcato è fissato a prescindere dall'analita e ciò porta a ottenere un segnale di misurazione più alto e conseguentemente una concentrazione di analita falsamente elevata.

**FIGURA 2: SAGGIO COMPETITIVO**



- A** Nei saggi competitivi l'analita del campione (rosa) concorre con gli analiti marcati del kit del test (verde) per i punti di legame sugli anticorpi fissati (grigi). Quanto più analita è presente nel campione, tanto meno analita marcato può legarsi. Pertanto un segnale di misurazione basso (è misurata solamente la fase solida) corrisponde a una concentrazione di analita elevata nel campione.
- B** Gli anticorpi eterofili (arancioni) bloccano i punti di legame degli anticorpi fissati. Ciò porta a ottenere un segnale di misurazione basso e conseguentemente una concentrazione di analita falsamente bassa.



Figure 1 e 2 adattate da Ghazal et al.<sup>3</sup>

### Referenze

- 1 Morton A.; When lab tests lie ... heterophile antibodies. *Aust Fam Physician*. 2014 Jun;43(6):391-3. PMID: 24897990.
- 2 Preissner CM., Dodge LA., O'Kane DJ., Singh RJ., Grebe SK.; Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. *Clin Chem*. 2005 Jan;51(1):208-10. doi: 10.1373/clinchem.2004.040501. PMID: 15613712.
- 3 Ghazal K., Brabant S., Prie D., Piketty ML.; Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. *Ann Lab Med*. 2022 Jan 1;42(1):3-23. doi: 10.3343/alm.2022.42.1.3. PMID: 34374345; PMCID: PMC8368230.

## CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

# CAMPYLOBACTER UPSALIENSIS

## UN CASO DA DETECTIVE PER IL LABORATORIO

Faina Wehrli

Candidata FAMH microbiologia medica

Gruppo Dr. Risch

faina.wehrli@risch.ch

Kassem Ziad

Specializzando clinica medica

Kantonsspital Glarus AG, Glarona

ziad.kassem@ksgl.ch

Nadia Wohlwend

FAMH microbiologia medica

Gruppo Dr. Risch

nadia.wohlwend@risch.ch

I pazienti immunosoppressi si ammalano di infezioni più di frequente e in parte più gravemente rispetto alle persone immunocompetenti. Ad esempio mentre nei soggetti immunocompetenti le enteropatie infettive tendono ad avere un decorso autolimitante, nei pazienti immunodeficienti possono causare quadri gravi. Presentiamo il caso di una paziente sotto ampia terapia immunosoppressiva con diarrea persistente. A seguito della diagnostica di approfondimento eseguita dopo il ricovero della paziente immunosoppressa con persistenti sintomi gastrointestinali è stato possibile identificare come agente patogeno causa dell'infezione *Campylobacter upsaliensis*.

## SINTOMI TIPICI



Dolori addominali e  
crampi all'addome

Diarrea

Nausea e vomito



Figura 1:  
Campilobatteriosi

## IL PATOGENO

*C. upsaliensis* è un batterio spiraliforme Gram-negativo, strettamente imparentato con le principali specie patogene umane *C. jejuni* e *C. coli* (Figura 2). Le specie di *Campylobacter* sono ubiquitarie in natura e colonizzano quali commensali l'intestino di molti animali. Negli esseri umani le infezioni sono solitamente provocate dal consumo di alimenti di origine animale contaminati, più raramente dal contatto (infezioni da contatto diretto) con animali e persone malate e possono avere un decorso asintomatico oppure manifestarsi quale enterite acuta con diarrea<sup>1</sup>. In rari casi sono stati descritti anche batteriemie<sup>2</sup> e ascessi<sup>3</sup>. La malattia può durare fino a una settimana e di norma è autolimitante. Decorsi più lunghi si osservano principalmente nelle persone immunodepresse. Complicazioni note della campilobatteriosi sono l'artrite reattiva e la sindrome di Guillain-Barré<sup>4</sup>. L'accertamento di *C. upsaliensis* può essere difficile, in quanto i metodi standard (coltura e PCR) sono ottimizzati per *C. jejuni* e *C. coli*. Pertanto la prevalenza di questo germe è probabilmente sottostimata. Uno studio ha dimostrato che *C. upsaliensis* potrebbe essere responsabile di fino al 10% di tutti i casi di diarrea associati a *Campylobacter*<sup>5</sup>.

## DESCRIZIONE DEL CASO

Una paziente settantaquattrenne si era presentata al medico ospedaliero per una diarrea persistente. Lamentava diarrea da pastosa ad acquosa con elevata frequenza delle scariche (fino a 10 per notte). Non menzionava dolori addominali. Dopo quattro giorni si è recata in pronto soccorso per un aggravamento della sintomatologia e febbre di recente insorgenza (38,6°C). La paziente – in cattive condizioni generali, disidratata e con un deterioramento acuto della funzione renale – è stata ricoverata per l'ulteriore diagnostica e il trattamento.

## PATOLOGIE DI BASE

Per la paziente è nota un'insufficienza renale cronica (CKD G3b-4 A3) causata da una glomerulonefrite membranoproliferativa, che aveva richiesto un trattamento immunosoppressivo attivo (micofenolato mofetile, glucocorticoidi). Poiché il micofenolato mofetile può frequentemente causare effetti collaterali gastrointestinali, inizialmente si era ipotizzato che la causa fosse questa e la terapia era stata sospesa. Inoltre sono note da prima anche un'ipertensione arteriosa, un'ipogammaglobulinemia IgG e IgA di eziologia non chiara e un'anemia renale cronica. Alla paziente vengono regolarmente somministrate immunoglobuline e stimolanti di eritropoiesi.

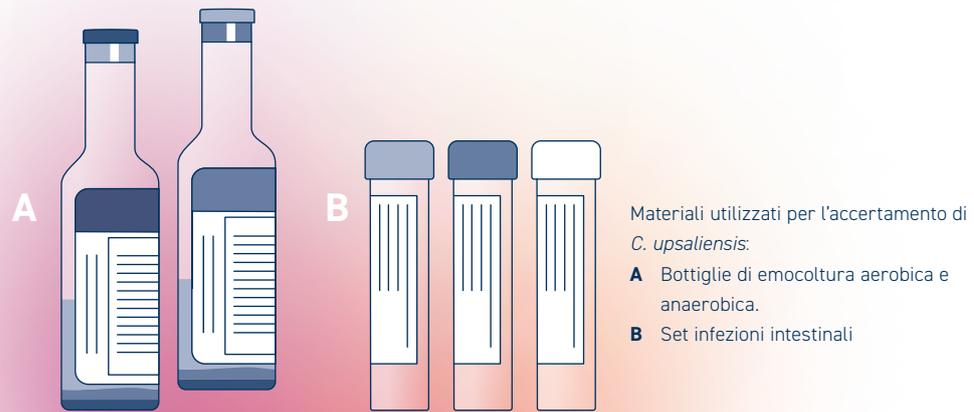


Figura 2: *Campylobacter*, SEM<sup>6</sup>.

### ANALITICA DI LABORATORIO

A fronte della diarrea persistente è stato prescritto un esame delle feci, in modo da escludere i principali patogeni batterici della diarrea (batteriologia generale). Il test di biologia molecolare (PCR) di *Salmonella* spp., *Shigella* spp./*Escherichia coli* enteroinvasivo (EIEC), *Campylobacter* spp. (*jejuni* e *coli*) ed *E. coli* produttori di Shiga tossina (EHEC, STEC) ha dato esito negativo.

Al contempo è stato rilevato un valore di calprotectina nelle feci di 935 µg/g (> 160 µg/g aumentata), quindi indicativo di un processo infiammatorio nel tratto gastrointestinale. A fronte dell'esacerbazione della sintomatologia e del sospetto di un'infezione gastrointestinale in un quadro di immunodeficienza è stata prescritta una diagnostica più ampia. In laboratorio è stato quindi eseguito il pannello gastrointestinale multiplex, che copre contemporaneamente 22 agenti patogeni. Il risultato è stato positivo per *Campylobacter* spp. Per contro, la coltura delle feci non aveva rilevato il *Campylobacter*.

Pertanto vi era una discrepanza tra i diversi metodi. Poiché le feci costituiscono una matrice non omogenea e i metodi sono diversi per sensibilità/specificità, a questo punto la diagnosi non era chiara sul fronte del laboratorio. Tuttavia vi era un'indicazione di una possibile infezione da *C. upsaliensis*.

Data la febbre sono state inoltre eseguite delle emocolture della paziente. Una delle bottiglie aerobiche è diventata positiva al termine dell'incubazione (7 giorni). È stato possibile isolare *C. upsaliensis*. È stato richiesto un antibiogramma e non sono emerse resistenze agli antibiotici testati (Tabella 1). La sensibilità all'Azitromicina è ricavata dall'Eritromicina in base ai breakpoint per *C. jejuni/coli* (EUCAST).

### TERAPIA E DECORSO

Prima che i risultati di laboratorio fossero disponibili non era stata iniziata alcuna terapia empirica. Dopo l'esito positivo di *Campylobacter* spp. è stata avviata una terapia antibiotica orale (Azitromicina 500 mg, in totale 4 dosi). I disturbi sono notevolmente migliorati e dopo pochi giorni la paziente è stata dimessa. A un controllo ambulatoriale del decorso ha segnalato disturbi recidivanti di entità più lieve. Dopo un nuovo trattamento ambulatoriale con Azitromicina 500 mg per 3 giorni, la paziente ha riferito assenza di disturbi completa e protratta.

## DISCUSSIONE

Non è stato possibile identificare l'origine esatta di questa infezione. La paziente ha negato contatti con animali domestici o da reddito.

Il caso in esame evidenzia come per i pazienti immunosoppressi sia importante pensare anche ad agenti patogeni più rari. Un'analisi più ampia e precise indicazioni cliniche sono, per il laboratorio, elementi essenziali per una diagnostica completa con applicazioni cliniche.

### MESSAGGI PRINCIPALI

- In particolare nei pazienti immunosoppressi vanno presi in considerazione i patogeni rari, che vengono rilevati mediante una diagnostica più completa
- Le indicazioni cliniche sono della massima importanza per una diagnosi più rapida e corretta.

**TABELLA 1: RISULTATI DELL'ANTIBIOGRAMMA**

Antibiotico	MIC* (mg/l)
Ciprofloxacina	0.032
Eritromicina	0.016
Tetraciclina	0.023

\* La minima concentrazione inibente (MIC) è la concentrazione più bassa di un antibiotico in grado di inibire completamente la crescita di un determinato microorganismo.

**TABELLA 2: C. UPSALIENSIS VS. C. JEJUNI/COLI: CLINICA E DIAGNOSTICA A CONFRONTO**

	<i>C. upsaliensis</i>	<i>C. jejuni/coli</i>
<b>Presentazione clinica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Spesso sintomi più sfumati</li> <li>— Diarrea acquosa</li> <li>— Può essere associato a crampi addominali e febbre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Possono causare sintomi gravi, compresi diarrea sanguinolenta, dolori addominali, febbre, nausea, vomito e disidratazione</li> </ul>
<b>Metodi diagnostici</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— L'isolamento dalle feci è difficile</li> <li>— I terreni selettivi per <i>Campylobacter</i> non sono adatti per <i>C. upsaliensis</i></li> <li>— Accertamento mediante metodi di biologia molecolare*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Possibile individuazione mediante coltura delle feci</li> <li>— I test di biologia molecolare sono più sensibili e veloci</li> </ul>

\* Non tutti i metodi sono in grado di rilevare *C. upsaliensis*

## Referenze

- Couturier BA., Hale DC., Couturier MR.; Association of *Campylobacter upsaliensis* with persistent bloody diarrhea. *J Clin Microbiol.* 2012 Nov;50(11):3792-4. doi: 10.1128/JCM.01807-12. Epub 2012 Aug 22. PMID: 22915607; PMCID: PMC3486253
- Nakamura I., Omori N., Umeda A., Ohkusu K., Matsumoto T.; First case report of fatal sepsis due to *Campylobacter upsaliensis*. *J Clin Microbiol.* 2015 Feb;53(2):713-5. doi: 10.1128/JCM.02349-14. Epub 2014 Nov 19. PMID: 25411172; PMCID: PMC4298521
- Ohkoshi Y., Sato T., Murabayashi H., Sakai K., Takakuwa Y., Fukushima Y., Nakajima C., Suzuki Y., Yokota SI.; *Campylobacter upsaliensis* isolated from a giant hepatic cyst. *J Infect Chemother.* 2020 Jul;26(7):752-755. doi: 10.1016/j.jiac.2020.02.015. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32199791
- Hall G., Vally H., Kirk M.; Foodborne Illnesses: Overview, Editor(s): Harald Kristian (Kris) Heggenhougen, International Encyclopedia of Public Health, Academic Press, 2008, Pages 638-653, ISBN 9780123739605
- Buss JE., Cresse M., Doyle S., Buchan BW., Craft DW., Young S.; *Campylobacter* culture fails to correctly detect *Campylobacter* in 30% of positive patient stool specimens compared to non-cultural methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Jun;38(6):1087-1093. doi: 10.1007/s10096-019-03499-x. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30783889; PMCID: PMC6520473
- David Gregory & Debbie Marshall. Attribution 4.0 International (CC BY 4.0). Source: Wellcome Collection. <https://wellcomecollection.org/works/jjv6j83s>

# S-GENE TARGET FAILURE

## MONITORAGGIO DELLA PANDEMIA DI COVID-19 SULLA BASE DI UN'UNICA MUTAZIONE

Dominique Hilti

Candidato FAMH microbiologia medica

Gruppo Dr. Risch

[dominique.hilti@risch.ch](mailto:dominique.hilti@risch.ch)

Nadia Wohlwend

FAMH microbiologia medica,

Gruppo Dr. Risch

[nadia.wohlwend@risch.ch](mailto:nadia.wohlwend@risch.ch)

In Svizzera il primo caso di Covid-19 è stato accertato il 25 febbraio 2020<sup>1</sup>. A quel punto i laboratori medici hanno iniziato a eseguire i test, trovandosi di fronte a sfide importanti imposte dalla gran mole di campioni. Oltre agli screening diagnostici, durante la pandemia i laboratori hanno svolto un ruolo di rilievo anche nell'ambito della sorveglianza epidemiologica. Grazie all'accesso a dati primari, hanno supportato operatori regionali e globali nella valutazione della prevalenza delle diverse varianti. In tale contesto il nostro laboratorio ha avuto un ruolo particolare in quanto, grazie al nostro test PCR standard di routine, eravamo in grado di distinguere le varianti predominanti da quelle emergenti in un unico passaggio<sup>2</sup>. In questo modo abbiamo potuto mettere a disposizione dati epidemiologici e far luce sulla dinamica del SARS-CoV-2 in Svizzera, il tutto in tempo reale.

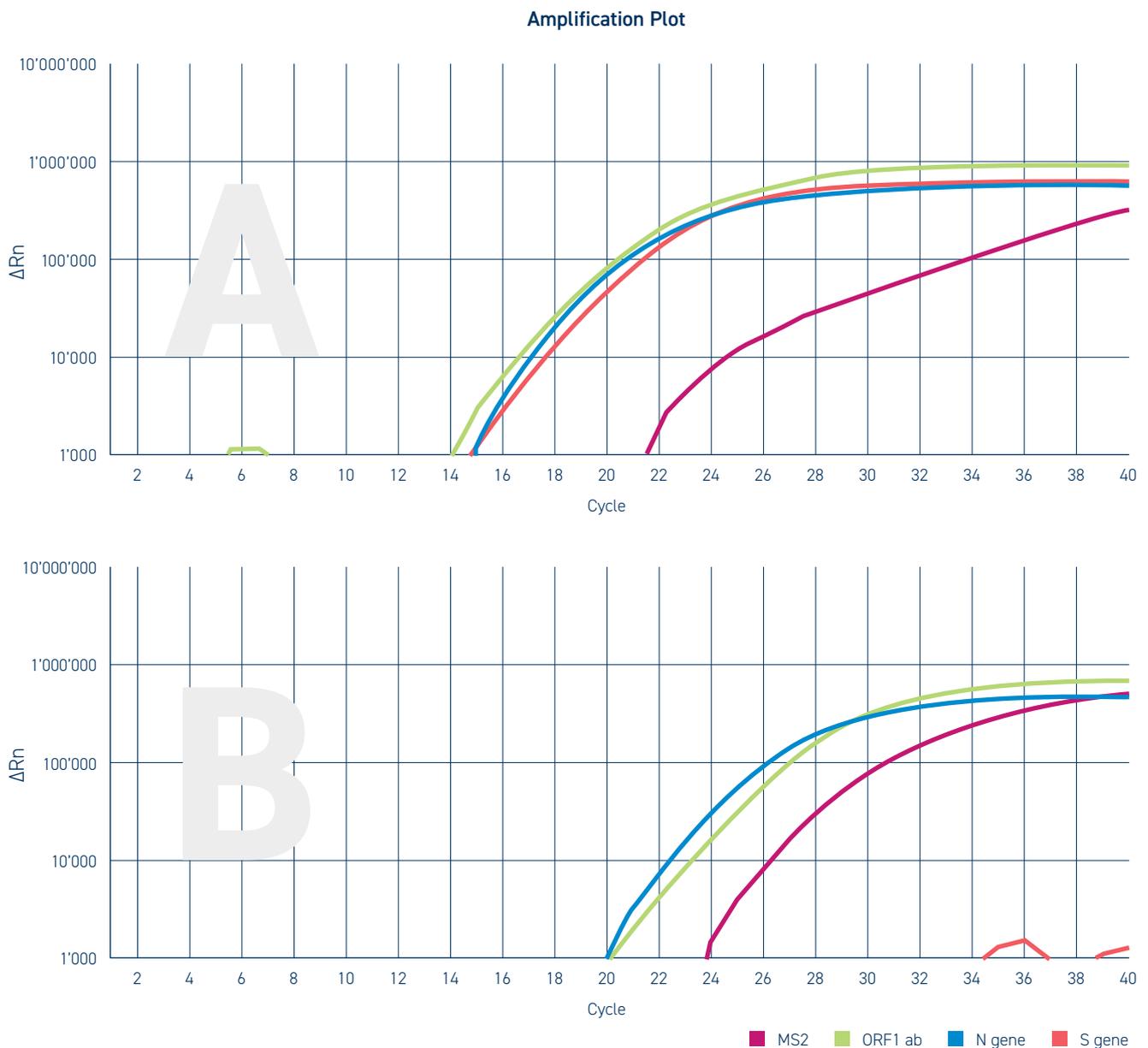


Figura 1. Esempi di curve di amplificazione del TaqPath-PCR Kit con valori di Cycle threshold (CT) sull'asse x e intensità del segnale sull'asse y.

**A Amplificazione normale**

Vengono amplificati tutti i tre geni del SARS-CoV-2 (ORF1ab, N e S) nonché lo standard interno (MS2).

**B S-gene target failure (SGTF)**

L'amplificazione del gene S non è visibile. A causa della delezione  $\Delta H69/V70$  la reazione non riesce a svolgersi correttamente per il gene S.

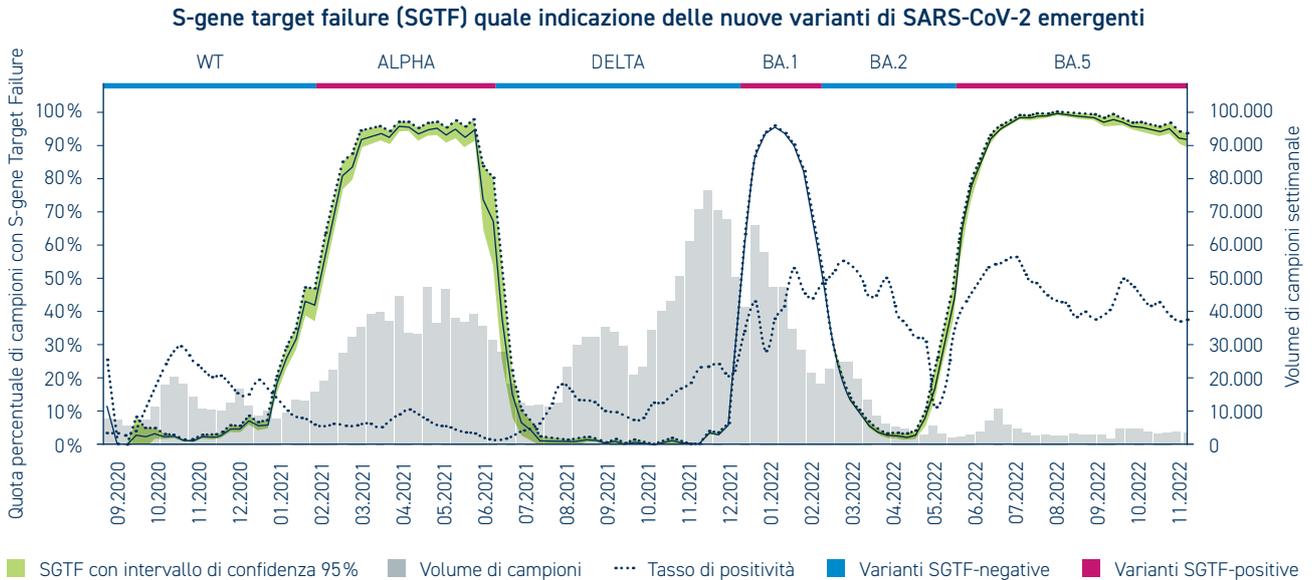


Figura 2. Frequenza dei campioni con SGTF nel TaqPath-Kit su un periodo di 2 anni.

La frequenza di SGTF è stata usata per stimare la quota delle nuove varianti di SARS-CoV-2 emergenti. Linea tratteggiata: frequenza dei campioni SGTF con intervallo di confidenza del 95% quale area ombreggiata in verde. Linea punteggiata nera: tasso di positività settimanale. Barre gialle: quantità di campioni settimanali.

### S-GENE TARGET FAILURE

In epidemiologia le mutazioni sono utilizzate per la tassonomia e la differenziazione delle diverse varianti di una specie<sup>3</sup>. Oltre al possibile significato clinico, come un aumento dell'idoneità del virus o lo sviluppo di resistenze, le mutazioni possono essere rilevanti anche dal punto di vista diagnostico. Una di tali mutazioni è stata la delezione nella posizione H69/V70 ( $\Delta$ H69/V70) della proteina spike (=S-gene Target failure). È stata identificata per la prima volta alla comparsa della variante Alfa in Inghilterra<sup>4</sup>.  $\Delta$ H69/V70 fa sì che il gene della spike non venga più rilevato da un comune test PCR multiplex, il TaqPath™ COVID-19 CE-IVD RT-PCR Kit (ThermoFisher, Lucerna, Svizzera). Di norma, per un risultato positivo, questo test rileva tre target ovvero: l'ORF1ab, il nucleocapside (N) e il gene spike (S). Tuttavia, a causa della delezione, il target gene S non può più essere amplificato e rimane negativo (Figura 1). Questo fenomeno è stato denominato S-gene target failure (SGTF)<sup>4</sup>. Le varianti con una delezione nella posizione H69/V70 sono SGTF-positive, mentre quelle con la costellazione wild type sono SGTF-negative. La presenza del SARS-CoV-2 è accertata se vengono rilevati due dei tre target. Pertanto SGTF non ha portato a ottenere risultati falso-negativi.

### ALTERNANZA DI SGTF - PURO CASO O SELEZIONE NATURALE?

La delezione  $\Delta$ H69/V70 è stata identificata nelle varianti dominanti Alpha, Omicron BA.1 e Omicron BA.5, mentre la Delta e la Omicron BA.2 presentavano la costellazione wild type e pertanto erano SGTF-negative. È interessante notare che nel corso della pandemia è stato osservato un pattern alternante di varianti dominanti SGTF-positive ed SGTF-negative. Le ragioni per cui l'evoluzione virale ha favorito tale pattern alternato sono a tutt'oggi ignote. In base alla quota relativa di campioni SGTF-positivi e SGTF-negativi rispetto al volume dei campioni è stato possibile generare un indicatore oscillante (vedere Figura 2), che ha permesso di effettuare una stima della prevalenza delle varianti predominanti nella popolazione testata. Benché SGTF non sia specifico per le varianti, di norma la frequenza era correlata alla variante dominante o emergente, in quanto le altre varianti presentavano una prevalenza estremamente scarsa.

### SGTF È ALTAMENTE SPECIFICO PER IL RILEVAMENTO DELLA DELEZIONE $\Delta$ H69/V70

Per l'identificazione delle varianti, alla comparsa di una nuova variante i campioni positivi venivano analizzati mediante sequenziamento dell'intero genoma o PCR specifica per la mutazione. Complessivamente abbiamo esaminato con queste modalità 17'724 campioni. La coincidenza tra SGTF e la determinazione della variante è stata pari al 98.2% [IC 95%, 97.9%, 98.4%] con una specificità del 98.9% [98.6%, 99.1%]. Ciò significa che nel 98.2% dei casi una variante con  $\Delta$ H69/V70 non presentava alla PCR alcun segnale per il gene S o ne presentava uno ridotto.

Regressione logistica delle ondate di varianti in settimane basata sui dati di SGTF

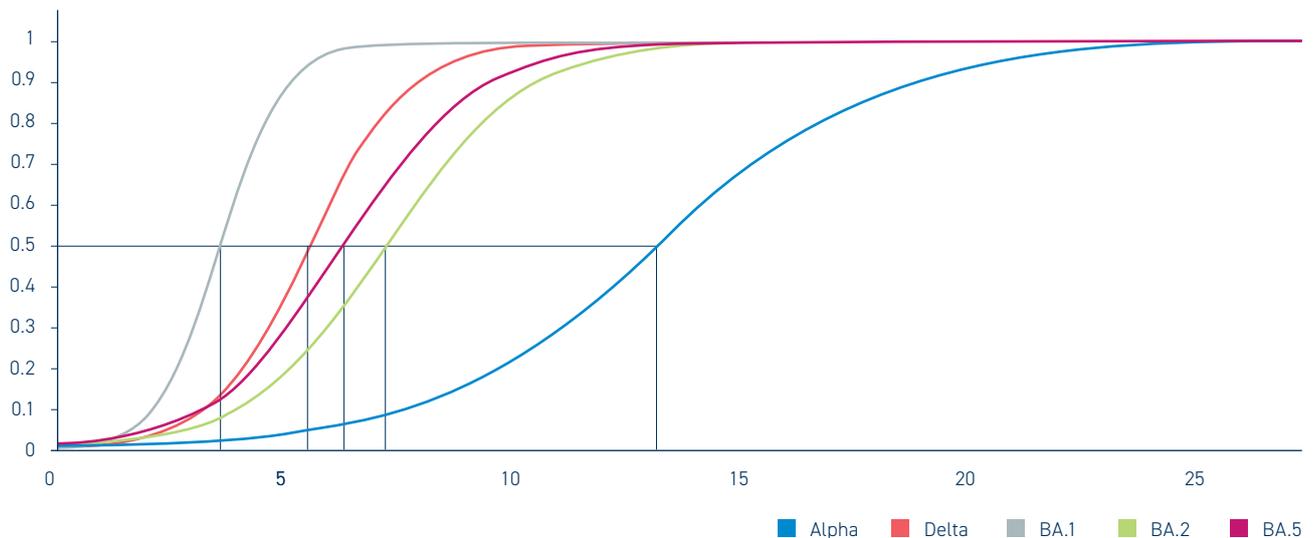


Figura 3. Curve sigmoidali di tutte le ondate di varianti ottenute mediante regressione logistica. Le curve mostrano il contributo relativo di una variante a tutti i contagi nel corso del tempo. Tutte le curve vengono inizializzate nello stesso punto, in modo da mostrare le differenze relative. Linee punteggiate nere: prevalenza del 50% delle relative varianti.

### L'ANALISI DEI DATI RELATIVI A SGTF CONSENTE UNA STIMA SIGNIFICATIVA DELLA PREVALENZA IN TEMPO REALE

GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) è un database globale contenente i dati di sequenziamento del virus dell'influenza e del SARS-CoV-2 e, in quanto tale, probabilmente costituisce la base più precisa per la stima della prevalenza<sup>5</sup>. Un confronto della frequenza di SGTF con GISAID ha mostrato in questo senso un'ottima concordanza per tutte le varianti dominanti. Oltre a ciò, l'approssimazione di una funzione di regressione logistica alla frequenza di SGTF rende possibile il calcolo di diversi parametri che fanno luce sulla dinamica del SARS-CoV-2. In questo modo abbiamo potuto calcolare ad esempio il tempo impiegato da ciascuna variante per diventare dominante (responsabile di oltre il 50% di tutti i contagi in un dato lasso di tempo). Espresso in settimane, si è osservato che la Alfa è stata la più lenta, impiegando 13 settimane a diventare dominante, mentre la Omicron BA.1 è stata la più veloce con sole 3.5 settimane. Delta, Omicron BA.2 e Omicron BA.5 hanno avuto bisogno di, rispettivamente, 5.5, 7.1 e 6.3 settimane per raggiungere una prevalenza del 50% (vedere Figura 3).

### CONCLUSIONI

Con l'ausilio di S-gene target failure è stato possibile seguire e riprodurre tutte le ondate di varianti in Svizzera e nel Liechtenstein, il tutto in tempo reale. Il pattern alternante di varianti dominanti SGTF-positive ed SGTF-negative nonché l'alta sensibilità di SGTF alla delezione  $\Delta H69/V70$  hanno reso possibile una chiara distinzione tra varianti presenti nello stesso momento.

### MESSAGGI PRINCIPALI

- S-gene target failure è altamente specifico per il rilevamento della delezione  $\Delta H69/V70$  nella proteina spike del SARS-CoV-2.
- In base alla frequenza di SGTF è stato possibile determinare in tempo reale la prevalenza delle varianti dominanti e riprodurre la dinamica del SARS-CoV-2 in Svizzera.
- Finora non sono noti i motivi dell'alternanza della presenza della delezione  $\Delta H69/V70$  nelle varianti dominanti.

### Referenze

- 1 <https://www.bag.admin.ch>, Nuovo coronavirus COVID-19: primo caso confermato in Svizzera (consultato il 18.03.2024)
- 2 Hilti D., Wehrli F., Berchtold S., Bigler S., Bodmer T., Seth-Smith HMB., Roloff T., Kohler P., Kahlert CR., Kaiser L., Egli A., Risch L., Risch M., Wohlwend N.; S-Gene Target Failure as an Effective Tool for Tracking the Emergence of Dominant SARS-CoV-2 Variants in Switzerland and Liechtenstein, Including Alpha, Delta, and Omicron BA.1, BA.2, and BA.4/BA.5. *Microorganisms*. 2024 Feb 3;12(2):321. doi: 10.3390/microorganisms12020321. PMID: 38399725; PMCID: PMC10892681
- 3 Rambaut A., Holmes E.C., O'Toole Á., Hill V., McCrone J.T., Ruis C., Du Plessis L.; Pybus, O.G. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat. Microbiol.* 2020, 5, 1403-1407
- 4 Walker A.S., Vihta K.-D., Gethings O., Pritchard E., Jones J., House T., Bell I., Bell J.I.m Newton J.N., Farrar J.; et al. Tracking the Emergence of SARS-CoV-2 Alpha Variant in the United Kingdom. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 2582-2585
- 5 Shu Y. and McCauley J.; (2017) GISAID: from vision to reality. *EuroSurveillance*, 22(13) doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494 PMCID: PMC5388101

# GENOTIPIZZAZIONE DI KIR E HLA-C

## RILEVANZA E OPPORTUNITÀ NELL'INFERTILITÀ

Sarah Parejo

Candidata FAMH genetica medica

Gruppo Dr. Risch

sarah.parejo@risch.ch

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Gassner

Università privata nel Principato del Liechtenstein

Direttore «Istituto di Medicina Traslazionale»

christoph.gassner@ufl.li

Il numero di trattamenti di procreazione medicalmente assistita è in costante aumento in Svizzera. Secondo l'Ufficio federale di statistica nel 2021 sono state 6'934 le donne che si sono sottoposte a un trattamento FIV (fecondazione in vitro)<sup>1</sup>. Il desiderio non soddisfatto di avere figli, disturbi della fertilità e aborti spontanei ripetuti comportano stress enormi per le coppie interessate. Si parla di infertilità quando dopo un anno di regolari rapporti non protetti non si è ancora ottenuta una gravidanza<sup>2</sup>. Le cause sono tante ed estremamente diverse. Di norma vengono indagate le possibili cause fisiche e ormonali e vengono effettuati esami dello sperma e analisi genetiche. Tuttavia spesso, nonostante i tanti accertamenti, non si riesce a identificare una causa univoca. Molte coppie decidono di intraprendere un percorso di FIV. Le possibilità di successo dipendono da tanti fattori eppure, a volte, nonostante i presupposti favorevoli, possono verificarsi ripetuti fallimenti di impianti (recurrent implantation failure, RIF) e aborti spontanei. Ciò può avere anche cause immunologiche: oltre alle più note incompatibilità tra gruppi sanguigni, anche un'incompatibilità di origine genetica tra madre e feto (ovvero i suoi componenti di origine paterna) può ostacolare l'impianto dell'embrione nell'utero e il progredire della gravidanza, in quanto processi soggetti a controllo immunologico<sup>3,4</sup>.

### IL RUOLO DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Durante la gravidanza si verifica un fenomeno peculiare: il sistema immunitario materno sviluppa una tolleranza all'embrione «estraneo» pur preservando la propria funzione difensiva, in modo da poter combattere agenti patogeni come virus e batteri. Questa tolleranza immunitaria è fondamentale affinché la gravidanza possa essere portata a termine ed è mediata da complessi meccanismi e interazioni tra il tessuto fetale e il sistema immunitario materno<sup>5</sup>.

In questo processo un ruolo fondamentale è svolto dalle cellule Natural Killer dell'utero (uNK) materno. Si tratta di una popolazione specifica di cellule immunitarie che è presente soltanto nella mucosa uterina. Diversamente da quanto avviene per le cellule NK nella risposta immunitaria ai patogeni, le cellule uNK non hanno effetti citotossici. La loro funzione è quella di rilasciare citochine e fattori di crescita che promuovono l'impianto dell'embrione e lo sviluppo della placenta. Inoltre, svolgono un ruolo importante anche nel rimodellamento vascolare dell'utero, volto a garantire che il feto sia adeguatamente alimentato<sup>6,7</sup>. La funzione delle cellule uNK è controllata da segnali sia inibenti che attivanti, che sono mediati dalle interazioni con diversi recettori. Un ruolo importante in questi processi è svolto dai Killer-Cell Immunoglobulin-like Receptors (KIR), recettori che sono presenti sulla superficie delle cellule uNK. Essi interagiscono con determinati ligandi delle cellule fetali in modo da modulare la risposta immunitaria<sup>6</sup>.

In base alla loro funzione i geni KIR si suddividono in attivanti (*KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS4*, *KIR2DS5* e *KIR3DS1*) e inibenti (*KIR2DL1*, *KIR2DL2*, *KIR2DL3*, *KIR2DL5A*, *KIR2DL5B*, *KIR3DL1*, *KIR3DL2* e *KIR3DL3*). *KIR2DL4* ha funzione sia attivante che inibente.

### RECETTORI KIR

I recettori KIR sono proteine presenti sulla superficie delle cellule NK e di alcuni linfociti T. Assieme ad altri recettori i KIR regolano l'attività delle cellule immunitarie identificando i segnali prevalentemente delle molecole MHC di classe I sulle cellule target. La reattività delle cellule NK è determinata dall'equilibrio tra segnali attivanti e inibenti. I recettori KIR sono codificati da un gran numero di geni diversi e inoltre vi sono differenze individuali sia nel numero di geni che dovute a polimorfismi nei singoli geni. Pertanto ogni persona ha un pattern genetico KIR individuale.

La nomenclatura dei recettori KIR fa riferimento alla loro struttura: sono costituiti da domini extracellulari, da un dominio transmembrana e da una coda citoplasmatica. 2D o 3D significa che vi sono due o tre domini extracellulari. L (lungo) e S (corto) si riferisce alla lunghezza della parte citoplasmatica. I KIR inibenti appartengono in genere al gruppo L, mentre i KIR attivanti appartengono al gruppo S.

Nonostante i tanti geni KIR differenti e le rispettive varianti, in linea di massima è possibile distinguere due aplotipi KIR: A e B. Un aplotipo è definito come un gruppo di geni (e delle loro varianti, ossia gli alleli) presenti nella stessa sezione cromosomica materna o paterna e che vengono ereditati congiuntamente. Entrambi gli aplotipi hanno i geni *KIR3DL3*, *KIR3DP1*, *KIR2DL4* e *KIR3DL2*. Inoltre l'aplotipo A ha anche altri geni, principalmente di tipo L inibitori, e quindi tendenzialmente produce un effetto inibitorio sulla cellula NK. Per contro l'aplotipo B ha un maggior numero di geni prevalentemente di tipo S attivanti, presenta un maggior varietà e nel complesso espleta un effetto attivante sulla cellula NK<sup>4,8</sup>.

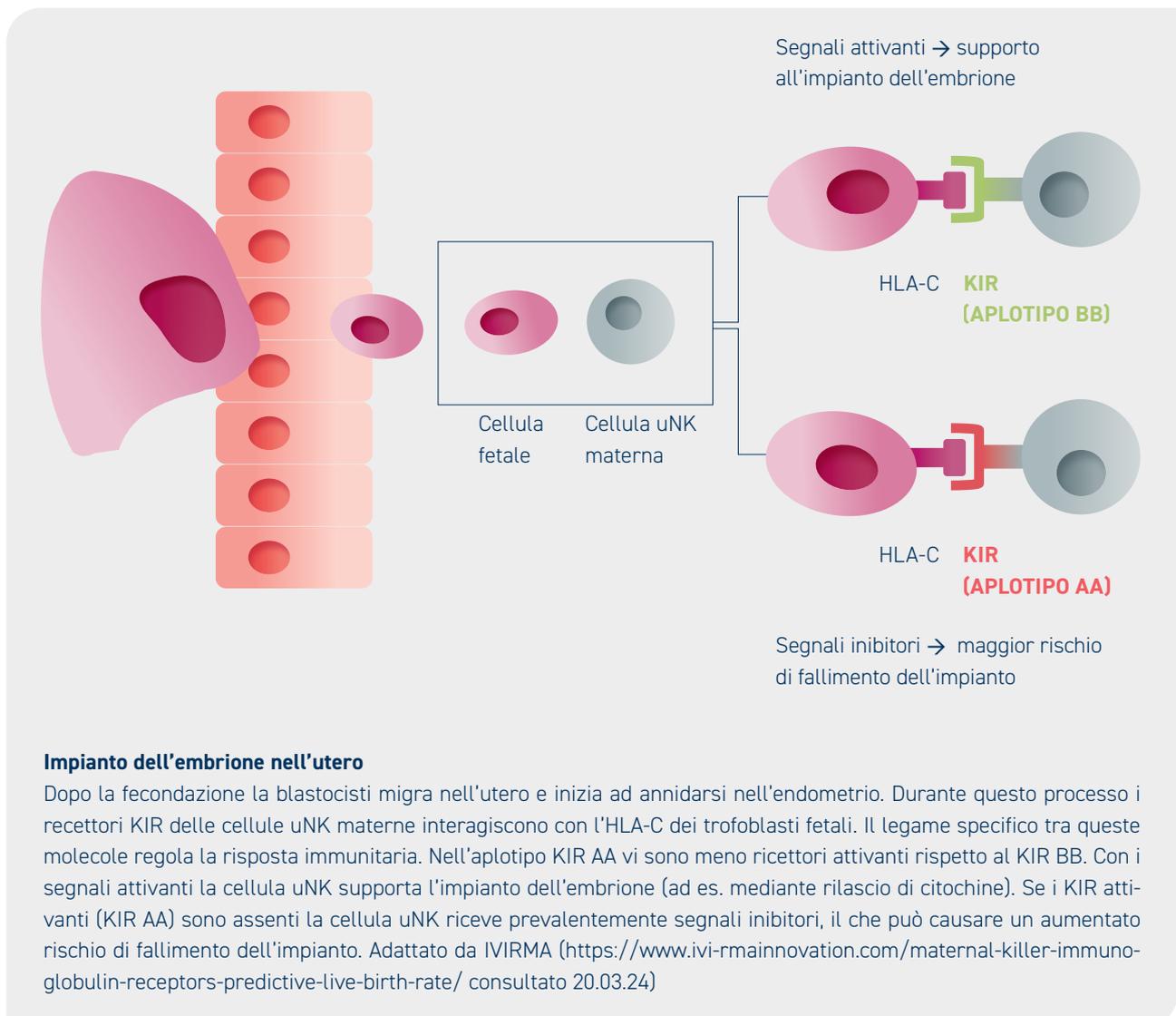
### INTERAZIONE TRA KIR E HLA-C IN GRAVIDANZA

I recettori KIR sulle cellule uNK interagiscono con le cellule fetali legandosi alle molecole MHC di classe I. In questo contesto è rilevante soprattutto l'Human Leucocyte Antigen (HLA)-C, che è fortemente polimorfico<sup>9</sup>. Tutti gli HLA-C possono essere suddivisi a grandi linee (dal punto di vista dei geni KIR) in due allotipi diversi: C1 e C2. I due allotipi sono riconosciuti da diversi recettori KIR. C2 si lega al recettore inibente *KIR2DL1* e al recettore attivante *KIR2DS1*, mentre C1 si lega ai due recettori inibenti *KIR2DL2* e *KIR2DL3*<sup>8</sup>. In laboratorio è possibile accertare mediante apposite analisi genetiche (genotipizzazione) quali geni KIR e quale HLA-C sono presenti in una persona.

L'elevata diversità dei recettori KIR materni e dei ligandi HLA-C fetali determina alcune combinazioni KIR/HLA-C che supportano meno bene l'evoluzione della gravidanza, il che può portare a complicazioni come aborti spontanei e preeclampsia. In particolare l'aplotipo KIR A e l'allotipo 2 di HLA-C (C2) sembrano essere una costellazione materno-fetale sfavorevole<sup>4</sup>.

È stato dimostrato che nelle donne con due alleli di aplotipo A (KIR AA) e feto HLA-C2-positivo si verificavano più frequentemente complicanze della gravidanza, come fallimento di impianto, aborto spontaneo, scarsa crescita e preeclampsia. Il rischio è ancora maggiore se il C2 fetale proviene dal lato paterno. Semplificando si può dire che in questa combinazione sono assenti i segnali alle cellule uNK attivanti il rilascio delle citochine e degli ormoni della crescita importanti per il progredire della gravidanza<sup>10-13</sup>. Per contro è stato dimostrato che in particolare il recettore attivante *KIR2DS1* in combinazione con feto HLA-C2 riduce il rischio di complicazioni della gravidanza<sup>14</sup>.

In un altro studio sui RIF sono state esaminate donne che dopo la FIV avevano avuto più di cinque fallimenti di impianto. Nel gruppo indagato i tre recettori attivanti 2DS1, 2DS3 e 3DS5 erano assenti nel 78% dei soggetti, il che significa che un'alta percentuale di pazienti presentava l'aplotipo KIR AA. Dopo il trasferimento dell'embrione le pazienti sono state trattate con Lenograstim, un analogo sintetico della citochina G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) e in questo modo si è riusciti a ottenere un maggior tasso di



gravidezze. Il trattamento con G-CSF sembra quindi promettente, in particolare nelle donne in cui sono assenti i KIR attivanti. Questo studio non ha tuttavia indagato l'HLA-C fetale ovvero paterno<sup>15</sup>.

In sintesi è possibile affermare che una tipizzazione genetica combinata di KIR e HLA-C può essere utile per le coppie con problemi di fertilità, in particolare in caso di aborti e di fallimenti di impianto ripetuti. Tuttavia, alcune questioni rimangono irrisolte. Molti degli studi in questo ambito hanno infatti una dimensione del campione limitata e in parte mancano di gruppi di controllo adeguati. Oltretutto i due sistemi genetici KIR e HLA sono estremamente complessi e le loro interazioni molto difficili da indagare<sup>10</sup>. Fondamentalmente, tuttavia, alcuni studi sono riusciti a dimostrare che vi sono combinazioni KIR/HLA-C che sono meno favorevoli per il decorso della gravidanza rispetto ad

altre. Una tipizzazione molecolare può quindi essere utile per valutare ulteriori trattamenti immunitari, per definire il numero ottimale di embrioni da trasferire o per selezionare donazioni di sperma o di ovuli idonee. Nel complesso, la tipizzazione di KIR e HLA-C è un ulteriore ausilio con cui supportare le coppie che desiderano un figlio lungo il loro percorso.

#### MESSAGGI PRINCIPALI

- 1 L'impianto dell'embrione nell'utero è un processo controllato tra l'altro dall'immunologia in cui i recettori KIR materni e l'HLA-C fetale svolgono un ruolo importante.
- 2 Alcune combinazioni di KIR/HLA-C possono causare complicanze quali fallimenti di impianto, aborto spontaneo e preeclampsia.
- 3 La genotipizzazione di KIR e HLA-C può essere utile nelle coppie con disturbi della fertilità.

#### Referenze

- 1 Ufficio federale di statistica. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/it/home/statistiche/salute/stato-salute/salute-riproduttiva/procreazione-medicalmente-assistita.html> (consultato il 20.03.24)
- 2 World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (consultato il 20.03.24)
- 3 Quraishy N, Sapatnekar S. Immunohematological testing and transfusion management of the prenatal patient. *Adv Clin Chem.* 2023;117:163-208. doi:10.1016/bs.acc.2023.08.002
- 4 Wasilewska A, Grabowska M, Moskaliuk-Kierat D, Brzoza M, Laudański P, Garley M. Immunological Aspects of Infertility-The Role of KIR Receptors and HLA-C Antigen. *Cells.* 2023;13(1):59. Published 2023 Dec 27. doi:10.3390/cells13010059
- 5 Moffett A, Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(8):584-594. doi:10.1038/nri1897
- 6 Xie M, Li Y, Meng YZ, et al. Uterine Natural Killer Cells: A Rising Star in Human Pregnancy Regulation. *Front Immunol.* 2022;13:918550. Published 2022 Jun 1. doi:10.3389/fimmu.2022.918550
- 7 Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy [published correction appears in *Nat Rev Immunol.* 2002;2(9):656-663. doi:10.1038/nri886
- 8 Hsu KC, Chida S, Geraghty DE, Dupont B. The killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genomic region: gene-order, haplotypes and allelic polymorphism. *Immunol Rev.* 2002;190:40-52. doi:10.1034/j.1600-065x.2002.19004.x
- 9 Sharkey AM, Gardner L, Hiby S, et al. Killer Ig-like receptor expression in uterine NK cells is biased toward recognition of HLA-C and alters with gestational age. *J Immunol.* 2008;181(1):39-46. doi:10.4049/jimmunol.181.1.39
- 10 Moffett A, Chazara O, Colucci F, Johnson MH. Variation of maternal KIR and fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(6):763-769. doi:10.1016/j.rbmo.2016.08.019
- 11 Piekarska K, Radwan P, Tarnowska A, et al. ERAP/HLA-C and KIR Genetic Profile in Couples with Recurrent Implantation Failure. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12518. Published 2022 Oct 19. doi:10.3390/ijms232012518
- 12 Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med.* 2004;200(8):957-965. doi:10.1084/jem.20041214
- 13 Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2008;23(4):972-976. doi:10.1093/humrep/den011
- 14 Hiby SE, Apps R, Sharkey AM, et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2 [published correction appears in *J Clin Invest.* 2011 Jan 4;121(1):455. Redman, Christopher C [corrected to Redman, Christopher W]]. *J Clin Invest.* 2010;120(11):4102-4110. doi:10.1172/JCI43998
- 15 Würfel W, Santjohanser C, Hirv K, et al. High pregnancy rates with administration of granulocyte colony-stimulating factor in ART-patients with repetitive implantation failure and lacking killer-cell immunoglobulin-like receptors. *Hum Reprod.* 2010;25(8):2151-2152. doi:10.1093/humrep/deq106

# MEDICINA AVVENIRISTICA CON L'AUSILIO DELLE CELLULE STAMINALI

## SCORCI NELLA VISION DI SSCB SWISS STEM CELLS BIOTECH



Gabriela Villalba  
Business Development and Operations  
Swiss Stem Cells Biotech AG  
gabriela.villalba@cellssolutions.com

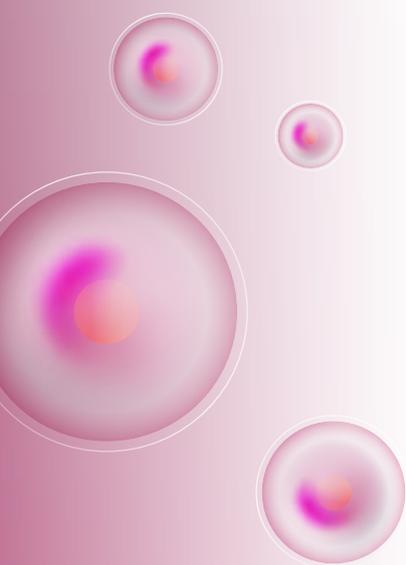
In collaborazione con SSCB Swiss Stem Cells Biotech, il gruppo Dr. Risch sensibilizza sulla possibilità di conservare le cellule staminali del sangue cordonale e del tessuto cordonale e sulle potenzialità della medicina rigenerativa. Questa partnership è un brillante esempio di innovazione e di impegno nel plasmare attivamente il futuro della medicina per dare in mano ai pazienti strumenti assolutamente nuovi.

### IL POTENZIALE DELLE CELLULE STAMINALI

La medicina moderna è alle soglie di progressi rivoluzionari, trainati dalle possibilità offerte dalle cellule staminali. In quest'ottica non è soltanto il sangue a essere importante: anche le cellule staminali del tessuto cordonale hanno un valore inestimabile per la medicina rigenerativa, in quanto possiedono la capacità di rigenerare i tessuti danneggiati. Tali cellule vengono utilizzate in misura crescente negli studi sul trattamento di una vasta gamma di condizioni, dalle patologie neurologiche a quelle di origine sportiva.

### L'IMPORTANZA DELLA CONSERVAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI: accesso a migliaia di trattamenti e di terapie future

La conservazione delle cellule staminali riveste un'importanza che va ben oltre quella di un puro e semplice servizio. Essa assicura, infatti, l'accesso alle migliaia di trattamenti attualmente disponibili<sup>1</sup>, come ad es. per l'autismo, l'anemia falciforme, l'arresto cardiaco (<https://parentsguidecordblood.org/en/diseases>) e dà il proprio contributo alla crescita esponenziale delle innovazioni mediche future. Le cellule staminali sono il fondamento della «medicina del futuro». La loro conservazione in condizioni di sicurezza apre la strada a trattamenti innovativi e mette in evidenza il ruolo proattivo che i singoli possono svolgere nella prevenzione a difesa della propria salute.



## «Innovative opzioni di conservazione per un futuro assicurato»

### UN'INIZIATIVA PUBBLICO-PRIVATO PER LA CONSERVAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI

Di norma le famiglie possono scegliere tra due opzioni: la conservazione presso determinate biobanche pubbliche, che mettono a disposizione le cellule per finalità terapeutiche in tutto il mondo, oppure presso biobanche private, che rendono possibile una prevenzione individuale per utilizzi medici futuri. SSCB, assieme alla Croce Rossa Svizzera (CRS) e a cliniche ostetriche selezionate, offre l'opportunità assolutamente unica e approvata dall'UFSP di effettuare una conservazione ibrida delle cellule staminali da cordone ombelicale (donazione mista).

Questa nuova variante permette ai genitori la conservazione privata e al contempo non preclude un'eventuale donazione delle cellule staminali.

### PERCHÉ SSCB?

Questa flessibilità è garantita dagli standard qualitativi di SSCB, che sono conformi ai requisiti pubblici. Benché anche altre aziende offrano servizi analoghi, SSCB è l'unico operatore che svolge le proprie attività al 100% a livello locale e che dispone dell'accreditamento FACT-NetCord – l'unica certificazione internazionale specifica per la conservazione delle cellule staminali da cordone ombelicale – nonché delle certificazioni svizzere GMP e GDP. SSCB garantisce che i campioni biologici siano trasferiti direttamente dalla sala parto al laboratorio e trattati in tempi rapidi. In particolare SSCB evita i tempi di trasporto, che possono compromettere la qualità delle cellule staminali. Grazie a questi elevati standard di sicurezza e al suo know-how scientifico SSCB è stata scelta come partner esclusivo per questo innovativo progetto pilota pubblico-privato.

Nella donazione ibrida il sangue cordonale viene depositato presso la banca delle cellule staminali private di SSCB immediatamente dopo il parto per l'uso proprio. Inoltre, analogamente a quanto avviene nelle donazioni pubbliche, viene eseguita la tipizzazione HLA (ossia delle caratteristiche dei tessuti) e la donazione è inserita in forma anonima nel Registro svizzero dei donatori di cellule staminali della CRS, accessibile pubblicamente. Il registro decide tra l'altro sulla base dei dati cellulari.

Nel caso le cellule staminali conservate dovessero risultare idonee per il trapianto in un paziente in qualunque parte del mondo, i genitori possono autorizzare l'uso del sangue cordonale del loro figlio per questo paziente e ottenere il rimborso dei costi del prelievo e della conservazione. Allo stesso modo possono anche decidere di conservare le cellule staminali del bambino per sé stessi e per i familiari. Inoltre, i costi della conservazione del sangue cordonale sono inferiori per i genitori rispetto a una conservazione privata.

### SINTESI

Per queste ragioni Dr. Risch e SSCB hanno optato per una partnership mirante a permettere l'accesso ai massimi standard di assistenza e ai progressi medici futuri – sia ai partner specialistici del settore medico che ai clienti finali.

## «Cellule staminali: La chiave dei trattamenti di domani»

Mediante un'opera di divulgazione congiunta e con il coinvolgimento del mondo degli specialisti desideriamo sensibilizzare i pazienti sulle possibilità offerte dalla conservazione delle cellule staminali. Ciò rende possibili decisioni fondate riguardo alla conservazione delle cellule staminali – un passo fondamentale verso terapie avveniristiche. Il nostro impegno per la divulgazione della conoscenza e la trasparenza costituisce il fondamento di questa partnership, sempre con l'obiettivo di tutelare il benessere dei pazienti e di plasmare assieme la medicina di domani.

### MESSAGGI PRINCIPALI

- **Insieme verso un futuro che passa attraverso il cordone ombelicale:** è questo il fine ultimo della partnership tra Dr. Risch e SSCB, ovvero quello di rendere accessibile la medicina rigenerativa per mezzo delle tecnologie associate alle cellule staminali in modo da dare nuove speranze ai pazienti.
- **SSCB – Un ponte innovativo tra scienza e applicazione:** SSCB è attiva da 20 anni e offre servizi anche in altri ambiti come il trattamento dei tessuti adiposi per l'isolamento della frazione stromale vascolare (SVF), la crioconservazione del lipoaspirato per trattamenti di ricostruzione, la crioconservazione del sangue adulto per eventuali riprogrammazioni future nonché produzioni per conto di terzi, inclusi CAR-T e altri prodotti autologhi.

### Referenze

- 1 Cured of Sickle Cell by Stem Cells from Brother, Cord Blood Rescue After Cardiac Arrest, Salvador's Story: Expanded Access for Autism: <https://parentsguidecordblood.org/en/news/salvadors-story-expanded-access-autism10.3389/fimmu.2022.918550>

# ANALISI DI LABORATORIO NELLE PERSONE SANE

Prof. Dr. med. Lorenz Risch  
Chief Medical Officer  
Gruppo Dr. Risch  
lorenz.risch@risch.ch

Le persone sane desiderano sempre più spesso check-up con esami di laboratorio. Ma per quali test sono effettivamente disponibili delle evidenze? Cosa consigliano le linee guida ufficiali e quand'è che un esame è appropriato?

Vi sono opinioni ampiamente concordanti riguardo agli esami di screening o di prevenzione che possono essere consigliati alle persone sane<sup>1,2</sup>. Oltre alle raccomandazioni internazionali in Svizzera è ampiamente diffuso il programma EviPrev. Aggiornato periodicamente, esso comprende raccomandazioni su visite profilattiche, screening ed esami di laboratorio, con un'attenzione specifica ai rischi di malattie cardiovascolari, infettive e oncologiche. Qui di seguito presentiamo le principali raccomandazioni con particolare riguardo alle patologie cardiocircolatorie e oncologiche.

## DIABETE MELLITO

L'incidenza del diabete mellito è in aumento. Se non adeguatamente trattata, questa condizione causa danni e malattie come infarto del miocardio, ictus, insufficienza renale o perdita della vista. In particolare nel diabete mellito di tipo 2 i valori glicemici anomali non sono percettibili, ragion per cui devono essere misurati. Per le persone sane le linee guida raccomandano i primi esami di laboratorio a partire dai 40 anni di età, a intervalli di 3 anni. Nei soggetti in sovrappeso con BMI >25 le analisi del diabete si dovrebbero eseguire già a partire dai 35 anni, con periodicità triennale. Se sono noti fattori di rischio delle malattie cardiovascolari come ipertensione, valori elevati dei lipidi sanguigni o sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), in determinate circostanze, sono consigliati intervalli di analisi più ravvicinati.

## VALORI DEI LIPIDI SANGUIGNI COLESTEROLO E LIPOPROTEINA (A)

La presenza di valori alti per i lipidi sanguigni è un fattore di rischio estremamente importante per le malattie cardiovascolari. Con il cosiddetto bilancio lipidi vengono dosati colesterolo, trigliceridi, colesterolo HDL e colesterolo LDL. Questo esame andrebbe eseguito dagli uomini sani per la prima volta all'età di 40 anni, dalle donne a partire dai 50 anni o all'inizio della menopausa. A partire dai 75 anni non vi sono più evidenze che l'esecuzione del bilancio lipidi porti dei vantaggi.

«L'esperienza dimostra che la presenza di valori Lp(a) critici può riscontrarsi fin nel 30% delle persone sane con rischio aumentato.»

Se sono noti fattori di rischio delle malattie cardiovascolari (ad es. ipertensione) o se una malattia cardiovascolare (ad es. infarto del miocardio) è già comparsa, i lipidi sanguigni vanno tenuti sotto controllo già prima dei limiti di età indicati in precedenza. È importante che i lipidi sanguigni non vengano valutati quali valori a sé stanti, bensì interpretati in combinazione con altri dati (età, sesso, tabagismo, pressione arteriosa, infarti nell'anamnesi familiare). Per questa valutazione è possibile utilizzare il **calcolatore con marcatura CE** del Gruppo di lavoro Lipidi e aterosclerosi (AGLA) della Società Svizzera di Cardiologia. In base a ciò andranno poi prese decisioni sulle terapie o il dosaggio dei medicinali.

La Società Europea di Aterosclerosi raccomanda di eseguire il dosaggio della lipoproteina (a) (Lp(a)) una volta nella vita.<sup>3</sup> La Lp(a) è un fattore di rischio cardiovascolare che, a differenza del colesterolo, è presente nella stessa concentrazione per tutta la vita e non può ancora essere controllato farmacologicamente. L'esperienza dimostra che la presenza di valori Lp(a) critici



può riscontrarsi fin nel 30 per cento delle persone sane con rischio aumentato. In questi casi occorre intervenire in maniera ottimale sugli altri fattori di rischio (colesterolo, pressione arteriosa, peso, esercizio fisico, tabagismo).

Un altro **calcolatore, anche questo disponibile online**, rappresenta l'aumento del rischio cardiovascolare derivante da un valore Lp(a) elevato. Lo strumento permette anche di illustrare l'effetto di un abbassamento variabile della pressione arteriosa e del colesterolo LDL per una determinata concentrazione di Lp(a). Ciò aiuta i medici curanti a definire gli obiettivi di trattamento in modo più differenziato in relazione ai fattori di rischio.

### DIAGNOSI PRECOCE DELLE PATOLOGIE TUMORALI

Mediante apposite analisi è possibile individuare precocemente alcune patologie tumorali nelle persone sane. Nelle persone senza predisposizione familiare e senza malattie intestinali pregresse è possibile scoprire in laboratorio ad es. il tumore al colon. A questo scopo si raccomanda di eseguire il test immunologico del sangue occulto nelle feci ogni due anni a partire dai 50 anni di età. Tuttavia, ha senso procedere all'esame soltanto se a eventuali risultati patologici viene poi fatta seguire una colonscopia per l'ulteriore accertamento. Diversi Cantoni in Svizzera hanno istituito appositi programmi di screening.

Per la diagnosi precoce dei carcinomi della cervice uterina il PAP test è consigliato alle donne sessualmente attive a partire dai 21 anni, mentre a partire dai 30 anni lo screening del papilloma virus umano (HPV) su striscio cervicale può fornire certezze ancora maggiori. Va tenuto presente che attualmente il test HPV non è compreso nelle prestazioni dell'assicurazione di base. Gli intervalli di analisi per la diagnosi precoce dei carcinomi della cervice uterina dipendono dalla valutazione degli specialisti ginecologi.

Al momento la diagnosi precoce del cancro alla prostata mediante dosaggio del PSA nel sangue è oggetto di controversie. Le linee guida EviPrev<sup>1</sup> consigliano per gli uomini senza fattori di rischio di età compresa tra 50 - 69 anni di eseguire un test del PSA ogni 1 - 2 anni. Ciò a condizione che il medico comunichi in maniera comprensibile - nell'ambito di un cosiddetto «shared decision making» - vantaggi e limiti del test, effetti collaterali, esami e trattamenti e tenga conto delle preferenze del paziente. Se è presente un aumentato rischio di cancro alla prostata (uomini con tumore alla prostata in un parente di primo grado di età inferiore a 65 anni e uomini di origine afro-americana) si raccomanda uno screening del PSA mirato, sempre a partire dai 50 anni oppure 10 anni prima dell'età in cui si è ammalato il parente.

### CONCLUSIONE: LESS IS MORE

Quanto esposto in queste righe dimostra che è possibile attuare una prevenzione efficace delle malattie cardiovascolari e tumorali nelle persone sane mediante un numero ristretto di esami di laboratorio. Pertanto, per quanto riguarda la prevenzione mediante analisi di laboratorio, anche per le persone sane vale la regola: less is more. Tuttavia, affinché questi test possano dispiegare appieno il loro effetto preventivo, è importante che vengano impiegati in modo sistematico. Ciò vale, a seconda della situazione, anche per le malattie infettive (ad es. epatiti e infezioni sessualmente trasmissibili), che però non sono state considerate in questo articolo. Il programma EviPrev fornisce raccomandazioni anche a questo proposito. In conclusione va rilevato che, anche nell'ambito della prevenzione, le conoscenze sono dinamiche e che le prassi possono cambiare nel corso del tempo.

### Referenze

- 1 Unisanté. EVIPREV Empfehlungen 2023. Consultato il 25.11.2023
- 2 Chmiel C, Huber F, Beise U. Check-up, versione revisionata del giugno 2023. Consultato il 25.11.2023
- 3 Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al.: Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022 Oct 14;43(39): 3925-3946.

Già pubblicato in: MEDINSIDE il 18 gennaio 2024

# LA NUOVA ORDINANZA SVIZZERA RELATIVA AI DISPOSITIVI MEDICO-DIAGNOSTICI IN VITRO

## ODIV

Bernhard Bichsel  
Executive MBA HSG  
Dipl. Ing. SUP/ATS Co-CEO  
ISS Integrated Scientific Services  
bernhard.bichsel@iss-ag.ch

### UN QUADRO A GRANDI LINEE DEI REQUISITI NORMATIVI IN MATERIA DI DIV IN SVIZZERA E NELL'UE

L'Ordinanza svizzera relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (RS 812.219, ODIV) regola la fabbricazione, la distribuzione e l'uso dei dispositivi medico-diagnostici in vitro in Svizzera. L'ordinanza è stata emanata nel maggio 2022 - assieme all'Ordinanza relativa ai dispositivi medici (RS 812.213, ODmed) - per assicurare l'equivalenza della regolamentazione in materia di dispositivi medici con l'UE. L'aggiornamento dell'Accordo sul reciproco riconoscimento, necessario in questo contesto per il libero accesso ai reciproci mercati, non è stato effettuato per ragioni politiche. L'ODIV è quindi ampiamente adattata al Regolamento relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro dell'Unione europea (UE 2017/746, qui di seguito abbreviato in UE-IVDR) ma contiene anche disposizioni integrative vigenti in maniera specifica per i prodotti sul mercato svizzero.

### CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO E PROCEDURA DI VALUTAZIONE DELLA CONFORMITÀ

L'ODIV prevede una classificazione dei DIV in quattro classi di rischio a seconda della loro destinazione d'uso e dei rischi che il prodotto comporta. Per la classificazione valgono regole corrispondenti a quelle dell'allegato VIII all'UE-IVDR. A seconda della classe di rischio l'ODIV prescrive delle procedure di valutazione della conformità, che i fabbricanti devono eseguire per dimostrare il rispetto dei requisiti generali di sicurezza e prestazione dell'allegato I all'UE-IVDR. A seconda della classe di rischio del prodotto tale procedura di valutazione della conformità comprende la certificazione da parte di un organismo notificato. La Svizzera può accreditare dei propri organismi notificati che possono eseguire le procedure di valutazione della conformità di prodotti venduti esclusivamente in Svizzera. Tuttavia, poiché attualmente non esistono organismi notificati in Svizzera, i fabbricanti svizzeri devono collaborare con organismi notificati dell'UE per poter commercializzare i loro prodotti sul mercato svizzero.

## INFORMAZIONE E IDENTIFICAZIONE DEL PRODOTTO

L'ODIV definisce, inoltre, le specifiche linguistiche per l'etichettatura e le istruzioni per l'uso e corrisponde all'UE-IVDR per quanto riguarda i requisiti per l'identificazione univoca dei dispositivi (UDI). UDI è l'acronimo di Unique Device Identifier ed è un codice univoco assegnato ai dispositivi medici che, essendo chiaro e inequivocabile, permette di identificarli durante l'intero ciclo di vita.

## SORVEGLIANZA POST-COMMERCIALIZZAZIONE

L'ODIV stabilisce i requisiti per la sorveglianza post-commercializzazione, come ad esempio la notifica di eventi indesiderati, l'attuazione di azioni preventive e correttive nonché la redazione e la trasmissione dei rapporti necessari a seconda della classe di rischio del prodotto. Anche questi requisiti concordano con l'UE-IVDR, tranne per il fatto che la notifica e la trasmissione dei rapporti devono venir effettuate a Swissmedic.

## SORVEGLIANZA E CONTROLLO DEL MERCATO

Per la sorveglianza del mercato in Svizzera Swissmedic ha avviato la realizzazione di un sistema informatico per la raccolta e l'elaborazione delle informazioni relative ai dispositivi medici disponibili in Svizzera e alle aziende interessate, il cosiddetto swissdamed – acronimo che sta per «Swiss Database on Medical Devices». Finché la banca dati non sarà disponibile i fabbricanti, importatori e mandatari svizzeri dovranno recapitare i propri dati a Swissmedic entro tre mesi dall'introduzione sul mercato dei loro prodotti.

## MANDATARIO SVIZZERO (CH-REP)

I fabbricanti che non hanno sede in Svizzera devono nominare un mandataro svizzero (CH-REP) per poter vendere i loro prodotti sul mercato svizzero. Il CH-REP funge da rappresentante del fabbricante che assicura la conformità del prodotto, tiene i rapporti con Swissmedic e svolge determinate attività della sorveglianza post-commercializzazione.

## IMPORTAZIONI DIRETTE DALL'ESTERO

Tutte le istituzioni sanitarie devono usare solamente prodotti dotati di un contrassegno di conformità valido e correttamente immessi in commercio sul mercato svizzero. Particolare cautela è d'obbligo quando i DIV vengono acquistati direttamente dall'estero per l'utilizzo nel laboratorio. In questo caso il laboratorio si assume la piena responsabilità della conformità di questi prodotti con l'ODIV. Qualora il fabbricante di questi prodotti non abbia designato un CH-REP in Svizzera il laboratorio medico si assume anche la responsabilità quale CH-REP.

## DISPOSITIVI FABBRICATI E UTILIZZATI IN ISTITUZIONI SANITARIE

Anche i dispositivi medico-diagnostici in vitro fabbricati e utilizzati in un'istituzione sanitaria, come ad es. un laboratorio medico (cosiddetti «in-house» IVD) ricadono nell'ODIV. Per questi vengono requisiti separati (con termini transitori differenti). Per il loro utilizzo deve essere presentata un'apposita motivazione della non-equivalenza con i prodotti con marchio CE e il laboratorio medico si assume la responsabilità ai sensi degli art. 9-10 dell'ODIV.

## ULTERIORE PROROGA DEI TERMINI TRANSITORI IN VISTA

L'ODIV è stata revisionata due volte dall'inizio della sua entrata in vigore, in modo da adattarla alle modifiche dell'UE-IVDR. L'accettazione della nuova proroga dell'IVDR proposta a gennaio 2024 porterà, con ogni probabilità, a un'ulteriore revisione dell'ODIV.

### Referenze

RS 812.219, Ordinanza relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (ODIV), 01.11.2023

Swissmedic, Revisione dell'ODmed e dell'ODIV. Alla data di entrata in vigore, il 1° novembre 2023, Swissmedic ha aggiornato il suo sito web di conseguenza e pubblicato gli strumenti di applicazione, 01.11.2023

Swissmedic, Revisione dell'ODmed e dell'ODIV. Nuovi requisiti per gruppi di prodotti senza destinazione d'uso medica e allineamento al Regolamento (UE) 2023/607 sui dispositivi medici e sui dispositivi medico-diagnostici in vitro, 01.11.2023

Swissmedic, Scheda informativa Acquisto di dispositivi medici nelle istituzioni sanitarie, 01.11.2023

Commissione Europea 2024/0021(COD), Proposta di REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO che modifica i regolamenti (UE) 2017/745 e (UE) 2017/746 per quanto riguarda l'introduzione graduale di Eudamed, l'obbligo di informazione in caso di interruzione della fornitura e le disposizioni transitorie per determinati dispositivi medico-diagnostici in vitro, 23.01.2024

Sarah Walser  
Product Manager Digital Services  
Gruppo Dr. Risch  
sarah.walser@risch.ch

# PRESCRIZIONI SUCCESSIVE ELETTRONICHE

## FUNZIONALITÀ AMPLIATE IN RiPORTAL

In RiPortal è stata introdotta un'utilissima novità che consente ai clienti di creare prescrizioni successive digitali per gli ordini di analisi di laboratorio già pervenuti. Le prescrizioni successive possono quindi venir eseguite, per le analisi più comuni, direttamente in LabOrder dal relativo ordine principale oppure in LabResult dal referto iniziale. Grazie al tool delle prescrizioni successive la diagnostica graduale diviene ancora più semplice. Questa innovativa funzionalità non solo offre alla clientela massima flessibilità nell'eseguire le prescrizioni successive, ma ha anche portato all'ottimizzazione di diversi processi interni.

### **AFFIDABILITÀ NONOSTANTE LE SFIDE: LA PRESCRIZIONE SUCCESSIVA ELETTRONICA NEI LABORATORI**

Grazie alla possibilità di eseguire le prescrizioni successive al di fuori dei normali orari di apertura si riduce drasticamente la necessità di chiamate telefoniche al laboratorio. Nei casi normali non è proprio più necessario telefonare al laboratorio. I clienti possono registrare le loro prescrizioni successive, comodamente e a qualsiasi ora, direttamente in LabOrder, dall'ordine principale oppure in LabResult dal referto iniziale. Siamo convinti che la prescrizione successiva elettronica offra molti vantaggi. Dato che i clienti possono prescrivere le analisi in qualunque orario e senza tempi di attesa al telefono, risparmiano tempo prezioso durante la loro giornata lavorativa.

Prima dell'implementazione definitiva di questa nuova funzionalità i laboratori dovevano spesso chiarire e verificare internamente la richiesta, in quanto non tutte le prescrizioni successive possono essere eseguite automaticamente. La prescrizione successiva, ad esempio, non può essere garantita per gli esami con requisiti preanalitici spe-

cifici. Il rispetto della preanalitica richiesta è a volte imprescindibile per poter ottenere risultati validi. Inoltre anche il limite di stabilità può cambiare se, a differenza dell'ordine principale, manca il materiale primario. Pertanto in alcune circostanze è consigliato un nuovo prelievo di sangue. Nel customer center di RiPortal sono disponibili istruzioni dettagliate e informazioni supplementari utili per eseguire correttamente le prescrizioni successive elettroniche.

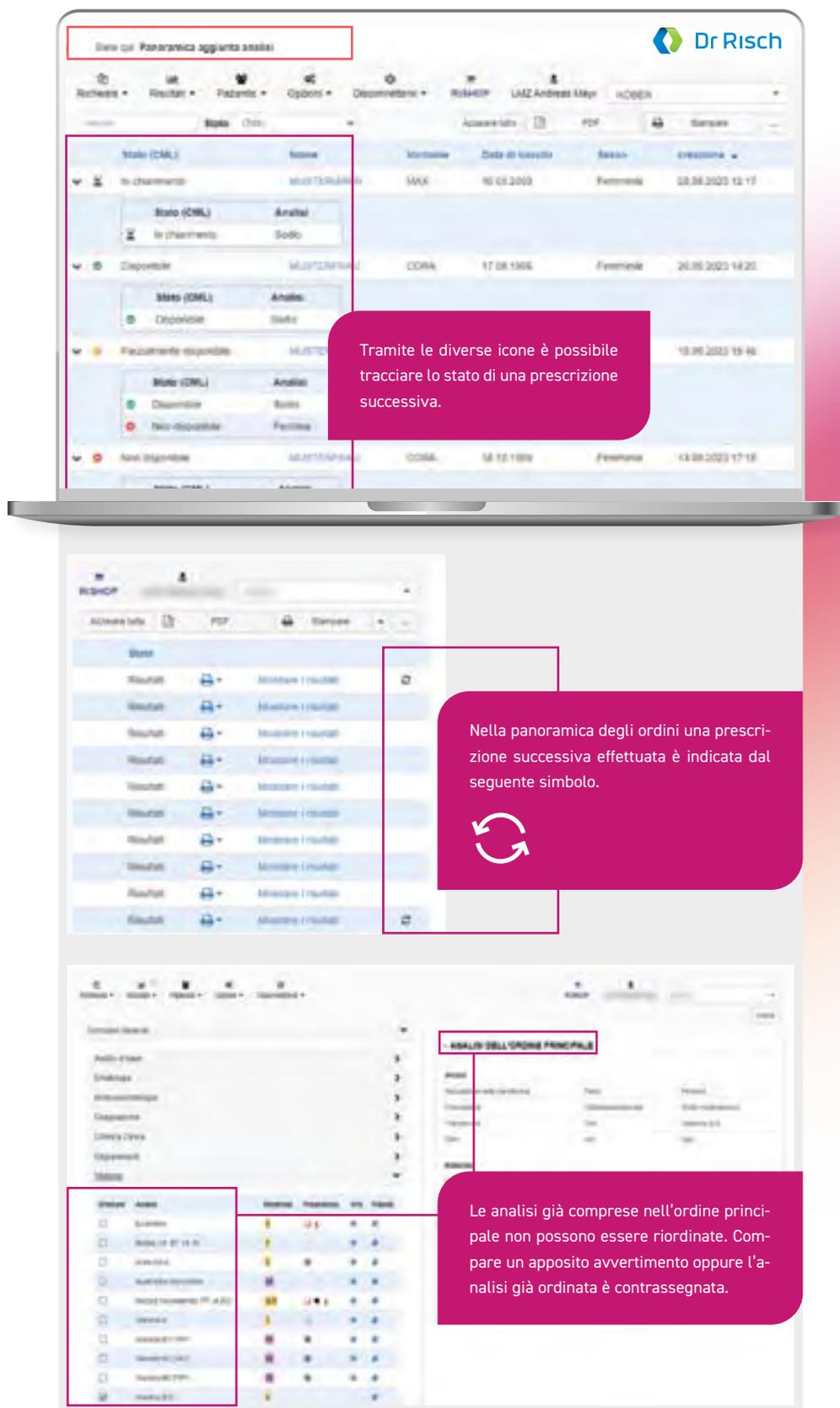
### **DALLO SVILUPPO DEL CONCETTO ALLA DIGITALIZZAZIONE COMPLETA: OTTIMIZZAZIONE DEI PROCESSI INTERNI AL LABORATORIO**

Per rendere possibili le prescrizioni successive elettroniche è necessario far ricorso ai dati e alle informazioni di diversi sistemi. La conservazione dei campioni, quale componente integrante del sistema informatico di laboratorio, viene combinata con le informazioni riportate nel catalogo delle analisi per dedurne la possibilità di utilizzazione dei materiali conservati e indicazioni sulla loro stabilità analitica. Inoltre, contestualmente alla registrazione elettronica di una prescrizione succes-

siva si tiene conto anche dei tempi di trasporto intra-aziendali. Il tool delle prescrizioni successive, sviluppato autonomamente da Dr. Risch, accede in tempo reale alle informazioni su menzionate e le fa confluire direttamente nei processi di laboratorio, offrendo un feedback immediato. La particolare attenzione riservata al rispetto delle indicazioni sulla stabilità prescritte e il riscontro automatizzato riguardo all'eseguibilità dimostrano l'aspirazione ai massimi standard qualitativi.

Data la connessione diretta con i processi di laboratorio e la verifica automatizzata della fattibilità è stato possibile ottimizzare e semplificare anche le procedure interne. Grazie all'attenta messa a punto della strategia, si è realizzata una digitalizzazione completa di tutte le fasi di lavorazione necessarie con modalità avveniristiche. Per esempio si è tenuto conto dei diversi ruoli e delle mansioni che partecipano all'evasione di una prescrizione successiva nelle sedi dei laboratori, ognuna delle quali è strutturata in modo diverso. Tale approccio a tutto campo permette di eliminare le convenzionali procedure cartacee – in linea con il principio della sostenibilità. Un'ulteriore iniziativa mirante all'efficienza e alla creazione di un ambiente di lavoro al passo coi tempi è costituita dal fatto che ora in alcune sedi per svolgere il lavoro si usano i tablet: un progresso notevole in termini di digitalizzazione e di creazione di postazioni di lavoro moderne.

Questa novità rende evidente l'aspirazione di strutturare i processi medici in modo che siano più accessibili, più flessibili, più moderni e al contempo qualitativamente migliori.



# NE LE PO DAY

Un'iniziativa dell'Associazione  
dei laboratori medici FAMH

 tag der  
labormedizin

## NEL LABORATORIO DR. RISCH

Communications & Marketing  
Gruppo Dr. Risch  
[communications@risch.ch](mailto:communications@risch.ch)

Con oltre 2'500 visitatrici e visitatori la Giornata nazionale della medicina di laboratorio del 4 novembre 2023 è stata un grande successo in Dr. Risch. Tante persone interessate hanno imparato a conoscere il mondo della medicina di laboratorio e la sua rilevanza per il sistema sanitario.

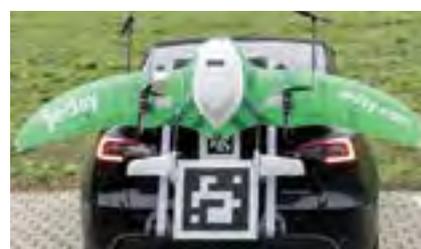


La medicina di laboratorio ha un'enorme importanza per la salute, in quanto il 70% circa delle diagnosi si basano su referti di laboratorio. Con il motto «La medicina di laboratorio salva vite» è stata indetta, per la prima volta, su iniziativa dell'Associazione dei laboratori medici FAMH la Giornata nazionale della medicina di laboratorio. Il gruppo Dr. Risch ha aderito a questa iniziativa aprendo al pubblico le porte dei propri laboratori di Buchs SG e Liebefeld BE.

I giri dei laboratori hanno offerto interessanti scorci della loro quotidianità e sono stati l'occasione per discorrere animatamente con il personale specializzato di Dr. Risch. Oltre ad appassionanti contributi specialistici, i visitatori hanno potuto vedere l'innovativo drone da trasporto di Dr. Risch e mettere alla prova le loro capacità al «Laboratorio partecipativo», ad esempio nei prelievi di sangue sul simulatore di braccio o nella preparazione di un test rapido.

«Il programma della giornata era estremamente vario e interessante», sono stati di questo tenore i commenti di tante visitatrici e di tanti visitatori – da giovani ad anziani e di ogni estrazione sociale. Con la loro schiettezza e la loro voglia di parlare hanno contribuito al meglio alla riuscita di questa grande giornata e all'atmosfera positiva.

## Impressioni da Liebefeld e Buchs



# RECENSIONE

## 28 DIAGNOSTIK SYMPOSIUM

# DIAGNOSTIC STEWARDSHIP



Manuel Hug  
Corporate Communications Manager  
Gruppo Dr. Risch  
[manuel.hug@risch.ch](mailto:manuel.hug@risch.ch)

Il 14 marzo 2024 si è tenuto a Vaduz il 28. Diagnostik Symposium del gruppo Dr. Risch. Circa 150 esperti provenienti dall'area germanofona hanno preso parte all'evento dedicato al tema della «diagnostic stewardship». Il convegno è sotto il patronato dalla Ärztekammer (Camera dei medici) del Liechtenstein, dell'Associazione dei medici Werdenberg-Sargans e dell'Università Privata del Principato del Liechtenstein (UFL).

L'uso responsabile delle risorse diagnostiche è di fondamentale importanza, a maggior ragione in tempi di progressi nelle innovazioni mediche. La cosiddetta «diagnostic stewardship» svolge un ruolo centrale in questo senso. La diagnostic stewardship mira a promuovere e guidare l'uso appropriato ed efficiente degli esami diagnostici e a contribuire a migliorare la significatività diagnostica dei test. Al contempo una buona stewardship permette di preservare risorse. Al Symposium di Dr. Risch di quest'anno sette relatori di altissimo livello sono intervenuti su problematiche della quotidianità clinica e pratiche collaudate nel settore della diagnostica.

### NELLE MALATTIE DEL FEGATO I TEST DI LABORATORIO SONO INDISPENSABILI

A fronte dell'elevato consumo di alcolici, del progressivo invecchiamento e dell'aumento dei fattori di rischio metabolici (lipidi nel sangue, pressione sanguigna, glicemia, sovrappeso) nei prossimi decenni è previsto un incremento della mortalità legata alle malattie da fegato grasso. Il Prof. Peter Mirtschink, della Clinica universitaria di Dresda, ha illustrato il ruolo imprescindibile della medicina di laboratorio in questo contesto. In alcuni casi è possibile rilevare l'aumento dei valori epatici durante gli esami di routine; in altri, però, si presentano nello studio medico anche pazienti che già manifestano dei sintomi. Il Prof. Mirtschink ha sottolineato che l'analisi è opportuna solamente se permette di condurre a una diagnosi e quindi alla formulazione di un trattamento.

## IDENTIFICARE L'INFARTO DEL MIOCARDIO MEDIANTE TEST DI LABORATORIO

Il dolore al petto (dolore toracico) può avere tante cause, che vanno da infiammazioni assolutamente innocue all'infarto del miocardio. Il Dr. Luca Koechlin, del Centro di cardiologia dell'Ospedale universitario di Basilea, ha parlato della diagnostica dell'infarto del miocardio, di cui gli esami di laboratorio costituiscono un pilastro importante. Il 10% circa di tutte le urgenze ospedaliere sono dovute a dolore toracico. Trattandosi di casi potenzialmente fatali, è essenziale una diagnosi rapida. Proprio nell'ambito dei laboratori medici negli ultimi anni sono stati fatti grandissimi progressi. I risultati degli esami, sulla cui base i medici curanti possono decidere come impostare il trattamento o dichiarare il cessato allarme, sono oggi disponibili nel giro di qualche ora.

### SEMPRE STANCHI:

#### LA SINDROME DA FATICA CRONICA

La Dr. Kirsten Wittke, primaria dello Charité di Berlino, ha riferito sulla sindrome da fatica cronica (chiamata anche, con termine tecnico, encefalomielite mialgica), una patologia cronica complessa, spesso scatenata da infezioni. Oltre al persistente senso di fatica, un sintomo caratteristico è l'intolleranza agli sforzi. In questo quadro anche le attività quotidiane causano spossatezza e altri sintomi. La diagnosi può essere posta quando i sintomi si protraggono per almeno sei mesi, senza che si instauri un miglioramento. La Dr. Wittke ha illustrato la procedura diagnostica, che si avvale sia di esami di laboratorio che di test con apparecchiature, come ad es. la misura della forza delle mani o il test dei 10 minuti in piedi.

### ACCERTAMENTO DELLE ANEMIE IN LABORATORIO

Il Dr. Jeroen Goede, primario di ematologia presso l'Ospedale cantonale di Winterthur, è intervenuto al Symposium parlando dell'impiego dei test di laboratorio per l'accertamento delle anemie. Sulla base di esempi pratici ha



Relatori e «padroni di casa»: Martin Risch, Luca Koechlin, Brigitte Brand, Kirsten Wittke, Clemens Jäger, Peter Mirtschink, Harald Renz, Jeroen Goede, nella foto manca Lorenz Risch (da sinistra verso destra)

dimostrato quando è appropriata un'analisi e quanto sia importante il ruolo del medico. Le cause dell'anemia possono essere estremamente varie. In una diciannovenne vegetariana esse saranno, con ogni probabilità, diverse rispetto a un settantacinquenne macellaio in pensione. In tre quarti dei casi gli accertamenti di base e l'anamnesi dei pazienti permettono di stabilire la diagnosi e il trattamento già in ambulatorio. Nei restanti casi sono l'emogramma, e quindi i risultati di laboratorio, ad essere spesso risolutivi per la ricerca della causa e il trattamento.

### GLI ANTICOAGULANTI PONGONO IL LABORATORIO DI FRONTE A DELLE SFIDE

L'1% circa della popolazione mondiale assume medicinali per prevenire la coagulazione del sangue (fluidificanti o anticoagulanti). Con questi farmaci di norma si mira a prevenire la formazione di trombi nei vasi venosi o nel cuore. Nella quotidianità medica spesso si verificano situazioni in cui le analisi di laboratorio sono estremamente utili e preziose. La Dr. Brigitte Brand, dell'Ospedale cantonale dei Grigioni, ha riferito su questi casi e sulle sfide per i laboratori. Le analisi di laboratorio per la prevenzione delle trombosi sono di

fondamentale importanza soprattutto prima di interventi chirurgici, in caso di emorragie pericolose o di pazienti con peso corporeo estremo.

### ASMA E ALLERGIE:

#### SALTO QUANTICO NELLA DIAGNOSTICA E NEL TRATTAMENTO

Si sono sviluppate sino a diventare le malattie della civiltà più frequenti e continuano a essere in netta avanzata: stiamo parlando di asma e allergie. Il Prof. Harald Renz, della Philipps Universität di Marburgo, ha riferito al Symposium sui progressi della terapia e della diagnosi. In questi campi nell'ultimo decennio è stato compiuto un vero e proprio salto quantico. Il fondamento della diagnostica è costituito dall'identificazione degli allergeni che scatenano la malattia e in questo senso un ruolo fondamentale spetta alla diagnostica allergologica molecolare. La procedura permette di misurare anticorpi specifici nel laboratorio medico al fine di identificare gli allergeni che hanno un effetto infiammatorio sul corpo.

# UPCOMING EVENTS

## GIUGNO 2024

15.06.2024

Bärenmatte, Turnhalleweg 1, 5034 Suhr

### 8. MPA-SYMPOSIUM

Vi aspettiamo!

19.06.2024 ore 12.00 - 13.30



Virtuale, su Zoom

### ATELIERS CAS CLINIQUES MÉDECINS

19.06.2024 ore 13.30 - 16.30

Dr. Risch, Wuhrstrasse 14, 9490 Vaduz

### SCHNUPPERNACHMITTAG BMA

20 - 21.06.2024

KKL Lucerna, Europaplatz 1, 6005 Lucerna

### 26. FORTBILDUNGSTAGUNG DES KOLLEGIUMS FÜR HAUSARZTMEDIZIN (KHM)

#### «ALLES BLEIBT IM WANDEL»

Ci farà piacere ricevere la vostra visita allo stand numero 3, livello A, nel foyer della sala da concerto.

27.06.2024

Centre de Congrès Beaulieu Lausanne, Avenue des Bergières 19, 1000 Losanna 22

### CMPR CONGRÈS 2024

#### 26 ÈME COLLOQUE DE FORMATION CONTINUE DU COLLÈGE DE MÉDECINE DE PREMIER RECOURS (CMPR)

#### «LE CHANGEMENT EN PERMANENCE»

Venite a scoprire il mondo dei laboratori del gruppo Dr. Risch allo stand numero 23!

27 - 29.06.2024

Congress Kursaal Interlaken, Strandbadstrasse 44, 3800 Interlaken

### CONGRESSO ANNUALE GYNÉCOLOGIE SUISSE

Ci farà piacere ricevere la vostra visita allo stand numero B41.

27.06.2024 ore 13.00 - 13.45

### SATELLITEN-SYMPOSIUM

#### «Clinical Laboratory Pearls in Women's Health»

con il Prof. Dr. Lorenz e il PD Dr. med. Marc Baumann, Berna, Inselspital

Sala Bürnig

Link per l'iscrizione: [soggg-kongress.ch](https://soggg-kongress.ch)

## LUGLIO 2024

02.07.2024

Centro congressi Davos, Talstrasse 49a, 7270 Davos

### 38. MEDIWEEK DAVOS

#### D'ÉCHOGRAPHIE GYNÉCOLOGIQUE-OBSTÉTRICALES

Sponsorizzazione caffè

## AGOSTO 2024

20.08.2024 ore 18.00 - 19.30

Dr. Risch, Lagerstrasse 30, 9470 Buchs

### DROGENANALYTIK – IST BETRUG NOCH MÖGLICH?

#### + VISITA LABORATORIO GRANDE

Aggiornamento per operatori sanitari

22.08.2024 ore 14.00 - 20.00

Università San Gallo, Dufourstrasse 50, 9000 San Gallo

Sala 09-11, edificio della biblioteca

### 2. SYMPOSIUM FÜR HAUSÄRZT:INNEN

Venite a farci visita al nostro stand!

26 - 30.08.2024

Università di Zurigo, Haldeliweg 2, 8044 Zurigo

### ZAIM MEDIDAYS ZÜRICH 2024

L'aggiornamento per la medicina interna generale negli ambulatori e in ospedale

29.08.2024 ore 19.00 - 20.30

Hotel Einstein, Berneggstrasse 2, 9000 San Gallo

### WECHSELJAHRE

Aggiornamento per operatori sanitari

## SETTEMBRE 2024

12.09.2024 ore 19.00 - 20.30

Dr. Risch, Wuhrstrasse 14, 9490 Vaduz

### WECHSELJAHRE

Aggiornamento per operatori sanitari

13 - 15.09.2024 e 18 - 21.09.2024

Centro espositivo «Im alten Riet», 9494 Schaan

### 24. LIGHA 2024

In collaborazione con il Landesspital e con l'Ospedale cantonale dei Grigioni

Venite a farci visita al nostro stand!

19 - 20.09.2024

Palazzo dei Congressi, Piazza Indipendenza 4, 6900 Lugano

### 8. SGAIM HERBSTKONGRESS 2024

### 22° CORSO DI AGGIORNAMENTO PER IL MEDICO DI BASE

Venite a farci visita al nostro stand!

21.09.2024 ore 9.30 - 17.00

Innovation Hub Genolier, Route du Muids 3, 1272 Genolier

### «LE FRENCH PARADOX»

21.09.2024

Hotel Royal, Rue de Lausanne 41 - 43, 1201 Ginevra

### LA JOURNÉE D'AUTOMNE DE L'AGAM

Venite a farci visita al nostro stand!

25.09.2024 ore 13.30 - 16.30

Dr. Risch, Wuhrstrasse 14, 9490 Vaduz

### SCHNUPPERNACHMITTAG BMA

26.09.2024 ore 19.00 - 20.30

Ristorante Schönbühl, Ungarbühlstrasse 4, 8200 Sciaffusa

### WECHSELJAHRE

Aggiornamento per operatori sanitari

## OTTOBRE 2024

02.10.2024 ore 12.00 - 13.30



Virtuale, su Zoom

### ATELIERS CAS CLINIQUES MÉDECINS

04 - 05.10.2024

Villa Sassa Hotel Residence, Via Tesserete 10, 6900 Lugano

### SCATIZZA: JOURNÉES INTERNATIONALES

Venite a farci visita al nostro stand!

26 - 27.10.2024

Centre Loewenberg, Löwenberg 45B, 3280 Murten

### 13. CONGRÈS ROMAND DE L'ARAM

Venite a farci visita al nostro stand!

## NOVEMBRE 2024

01 - 03.11.2024

Centro congressi di Davos, Talstrasse 49a, 7270 Davos Platz

### 53. SVA-KONGRESS

#### «ONKOLOGIE»

Venite a scoprire il mondo dei laboratori del gruppo Dr. Risch allo stand numero 38!

07.11.2024

Würth Haus Rorschach, Churerstrasse 10, 9400 Rorschach

### KLINFOR FORTBILDUNG

Venite a farci visita al nostro stand!

07 - 08.11.2024

Lintharena, Oberurnerstrasse 14, 8752 Näfels

### 27. KONGRESS FÜR PRAKTISCHE GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE

Venite a farci visita al nostro stand!

20.11.2024 ore 18.00 - 20.00

Tibits, Place de la Gare 11, 1003 Losanna

### ATELIERS CAS CLINIQUES MÉDECINS

21 - 22.11.2024

Le Cube, Avenue de Vertou 2C, 1110 Morges

### GRSSGO - JOURNÉES D'AUTOMNE 2024

Venite a farci visita al nostro stand numero 32!

28 - 30.11.2024

Kursaal Interlaken, Strandbadstrasse 44, 3800 Interlaken

### SAMM-KONGRESS

Venite a farci visita al nostro stand!

28.11.2024 ore 08.45 - 17.15

Centro parrocchiale cattolico, Lerchenfeldstrasse 3, 9500 Wil

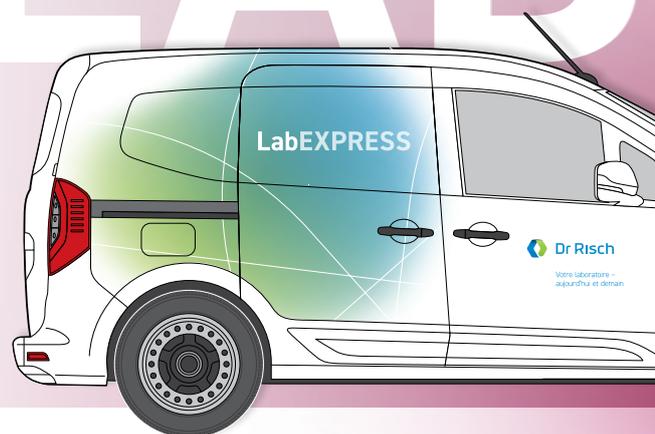
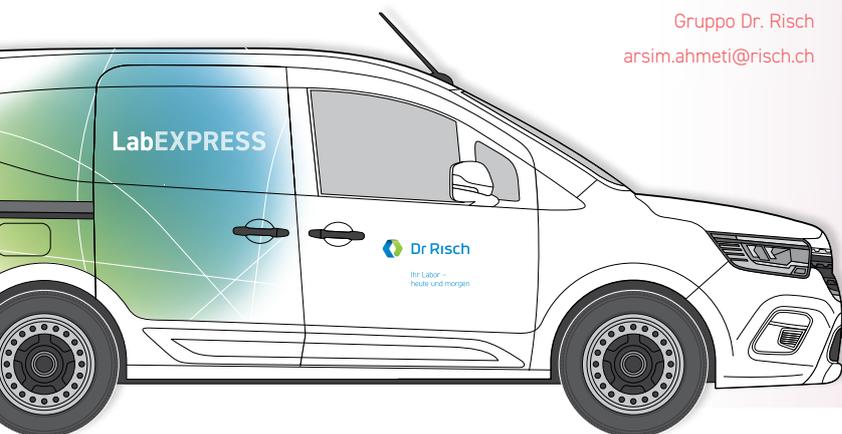
### 14 WILER HAUSARZTSYMPOSIUM

Venite a farci visita al nostro stand!

# UNA NOVITÀ ASSOLUTAMENTE UNICA NELLA MEDICINA DI LABORATORIO IN SVIZZERA E NEL LIECHTENSTEIN

# LAB

Arsim Ahmeti  
Responsabile della logistica  
Gruppo Dr. Risch  
arsim.ahmeti@risch.ch



## DR. RISCH DEFINISCE GLI STANDARD!

Servizi corriere ancora più efficienti e sicuri per una qualità ai vertici.

## IL MODERNISSIMO SISTEMA DI PIANIFICAZIONE DEI TRAGITTI

Cardine del servizio LabEXPRESS di Dr. Risch è il modernissimo sistema di pianificazione dei tragitti basato su tecnologie estremamente avanzate. Utilizzando dati in tempo reale il sistema analizza i flussi di traffico, le condizioni meteo e altri fattori rilevanti per pianificare i percorsi ottimali per i ritiri e le consegne. Ciò permette un uso delle risorse più efficiente e riduce al minimo i ritardi.

## MAGGIOR EFFICIENZA E RISPARMIO DI TEMPO

Ottimizzando la pianificazione dei tragitti Dr. Risch riesce a ottenere un significativo incremento dell'efficienza nello svolgimento dei ritiri e delle consegne. Meno perdite di tempo dovute a code o a cattive condizioni delle strade permettono ritiri e recapiti delle spedizioni più rapidi e tempestivi.

## LA SOSTENIBILITÀ PRIMA DI TUTTO

Un valore fondamentale del servizio corriere di Dr. Risch è la sostenibilità. Il sistema di pianificazione dei tragitti non sceglie soltanto i percorsi più veloci,

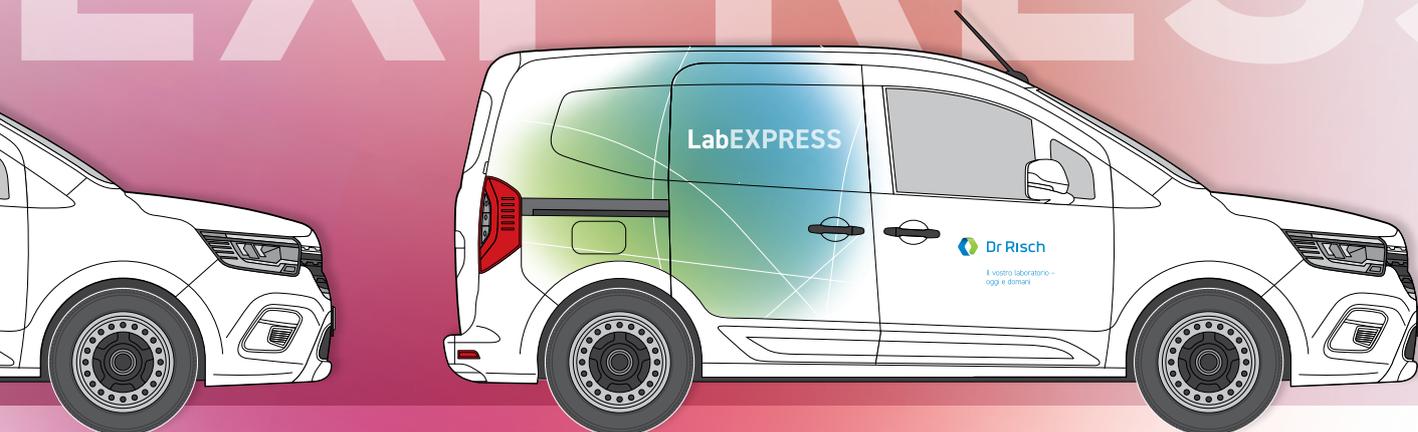
ma tiene anche conto di fattori ambientali come i consumi di carburante e le emissioni a questi associate. Scegliendo i percorsi più ecologici si riduce l'impronta di CO<sub>2</sub> e si fornisce un contributo alla protezione dell'ambiente.

## PREPARAZIONE OTTIMALE IN LABORATORIO

Anche il laboratorio beneficia della funzione di tracciamento in tempo reale del sistema di pianificazione dei tragitti ricevendo informazioni precise sull'arrivo dei corrieri e sulla quantità di spedizioni andate a buon fine. Pertanto il laboratorio può prepararsi in maniera ottimale all'arrivo delle consegne e migliorare l'efficienza nelle operazioni di analisi.

# EXPRESS

## IL VOSTRO SERVIZIO CORRIERE



### IL SISTEMA DI PIANIFICAZIONE DEI TRAGITTI A COLPO D'OCCHIO

- Massima efficienza grazie ai dati in tempo reale
- Trasporto dei campioni sicuro data la registrazione digitale
- Veloce e affidabile: dal ritiro, all'analitica fino alla trasmissione dei referti
- Impronta di CO<sub>2</sub> ridotta al minimo grazie all'ottimizzazione automatizzata dei percorsi

### RICHIESTE DEL CORRIERE

Potete richiedere i vostri corrieri comodamente al telefono o a mezzo e-mail.

+41 58 523 30 08

[kurier@risch.ch](mailto:kurier@risch.ch)



Il vostro laboratorio –  
oggi e domani

**RISCH.CH**

- Laboratorio
- Centro prelievi
- Punto di raccolta

Follow us  
on LinkedIn

