

# La medicina di laboratorio in età neonatale tra qualità, eccellenza e riduzione dei costi

Michele Mussap

Laboratorio Centrale, IRCCS San Martino-IST, Istituto Nazionale per La Ricerca sul Cancro, Genova

## Abstract

Our times are characterized by the dichotomy between the increasing need for health care and the global decrease in economic resources. Neonatology is at the centre of this scenario for several reasons. Firstly, the availability of molecular and genetic tests has made possible the accurate prenatal diagnosis of a series of diseases caused by transmissible and non-transmissible genetic defects, thus leading to the development of large-scale screening programmes and the consequent proper medical and surgical treatments. Secondly, thanks to improvements in assistance in intensive therapy in the last fifteen years, there has been a substantial increase in low, very low and extremely low weight premature births (LBW, VLBW and ELBW respectively). The survival rate of these premature neonates is good and their quality of life following the neonatal period has also improved. How can we combine the need to count on excellent laboratory diagnoses with the need to reduce the cost of healthcare and, more in particular, the costs of purchasing advanced systems of diagnosis? Three considerations can be formulated: 1) it is essential to eliminate waste, but it is just as essential to ensure the quality of the products (instrumentation and diagnostic kits); 2) we should change the objective of issuing tenders for the supplying of health equipment and services from the present scenario, which provides for supply contracts, often in-service, of diagnostic systems, we should change to contracts that call for a policy of savings through the providing of products of excellence. Although at first sight this may appear paradoxical, in reality it masks a vaster matter that involves different stakeholders: health professionals, suppliers and the public administration; 3) the use of sophisticated techniques and the study of molecular profiles are capable of generating far-reaching prospects for healthcare, investments and savings. An example of this is represented by metabolomics, one of the emerging “omics” disciplines, applicable in numerous fields such as that of infections of neonates and children. If, by means of experimental studies properly validated in clinical trials, metabolomics were found to be capable of recognizing eight to ten metabolites, thus making early identification of a clinical picture of systemic infection possible, an industrial investment could lead to the production of a dipstick containing these freeze-dried metabolites, like the dipstick commonly used in the chemical and physical analysis of urine. Such a disposable item would be extremely easy to use, economical and available to all mothers for testing the risk of sepsis of their babies simply by immersing the stick in the urine at a cost estimated at less than half a US dollar.

## Keywords

Laboratory Medicine, newborn, infections, quality, costs, Metabolomics.

## Corresponding author

Michele Mussap, MD, Laboratorio Centrale, IRCCS San Martino-IST, Istituto Nazionale per La Ricerca sul Cancro, Via Rosanna Benzi, 10 – 16132 Genova (Italia). Tel.: +390105553191; fax: +390105556829; mobile: +393346563060; email: michele.mussap@hsanmartino.it.

## How to cite

- Mussap M. [Laboratory medicine in the neonatal age: quality, excellence and reduction of costs]. [Article in Italian]. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2012;1(1):IT27-30. doi: 10.7363/010120.
- Mussap M. La medicina di laboratorio in età neonatale tra qualità, eccellenza e riduzione dei costi. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2012;1(1):IT27-30. doi: 10.7363/010120.

## Editoriale

Le grandi dicotomie che caratterizzano la nostra epoca stanno generando profonde incertezze nel tessuto sociale e lavorativo e pongono interrogativi che spesso sono di difficile risposta. Un esempio emblematico è costituito dalla dicotomia tra l'aumento dei bisogni di salute e la riduzione globale delle risorse economiche. Da un lato, nuove scoperte scientifiche e la conoscenza sempre più approfondita di molti meccanismi cellulari e molecolari tipici di stati di salute o di malattia si uniscono all'esplosione tecnologica, con il risultato di offrire nuovi potenti strumenti di diagnosi e cura, come ad esempio le nanotecnologie (microarray, ecc.) e le scienze correlate al sequenziamento del genoma umano (le cosiddette "omiche"). Questi strumenti diagnostici aprono nuove aspettative assistenziali in termini di prevenzione e cura delle malattie, qualità della vita e prolungamento della stessa in condizioni di buona salute. Tra le discipline mediche che più di altre sono state coinvolte in questo cambiamento c'è la medicina di laboratorio che, grazie a tecnologie raffinate e complesse, permette di misurare nella pratica routinaria nuovi biomarcatori organo-specifici; inoltre, la medicina di laboratorio si avvale sempre più di test molecolari e di test basati su tecnologie separative come la spettrometria di massa, la risonanza magnetica, ecc. In pochi anni, la medicina di laboratorio ha contribuito a notevoli progressi nel campo della ricerca applicata e ha reso disponibili test diagnostici sempre

più complessi non tanto nella fase di esecuzione, che può contare in buona parte ormai dell'automazione, anche per metodiche come la RT-PCR (real-time polymerase chain reaction), quanto nell'ottimizzazione e standardizzazione e, soprattutto, nell'interpretazione dei risultati. Ma se da un lato questi strumenti inducono inevitabilmente un aumento dei costi necessari a far fronte al loro impiego, dall'altro ciò comporta la disponibilità di maggiori risorse economiche, in un contesto globale caratterizzato, invece, da una crisi economica che induce governi ed organizzazioni umanitarie al taglio delle risorse stesse. Se a questo si aggiunge che il progressivo aumento dell'età media della popolazione rappresenta di per sé un costo aggiuntivo rispetto al passato, appare evidente la difficoltà di poter conciliare la crescente domanda di salute con la ridotta disponibilità di risorse.

In questo scenario, la neonatologia si colloca al centro per una serie di motivi. In primo luogo, la disponibilità di test molecolari e genetici ha reso possibile la diagnosi prenatale accurata di una serie di malattie secondarie a difetti genetici trasmissibili e non, permettendo lo sviluppo di programmi di screening su vasta scala che a loro volta possono attivare prontamente trattamenti terapeutici adeguati del feto, sia di tipo medico che chirurgico. In secondo luogo, grazie al miglioramento dell'assistenza in regime di terapia intensiva negli ultimi 15 anni, si è verificato un sostanziale aumento dei nati prematuri, anche al di sotto delle 26-28 settimane di età gestazionale e di basso, molto basso ed estremamente basso peso (rispettivamente: LBW, VLBW, ELBW). Il tasso di sopravvivenza di questi neonati prematuri è buono ed è anche molto migliorata la qualità della loro vita dopo il periodo neonatale. Tuttavia è evidente che l'elevato grado tecnologico e qualitativo di assistenza in terapia intensiva, che si può prolungare anche per settimane nel caso dei grandi prematuri, genera un notevole incremento dei costi dovuto alle apparecchiature di reparto e alla diagnostica di laboratorio dell'ultima generazione usata costantemente per il monitoraggio del neonato critico. Come si può coniugare l'esigenza di poter contare su una diagnostica di laboratorio di eccellenza con l'esigenza di ridurre la spesa assistenziale e, più in particolare, di ridurre i costi associati all'acquisizione di sistemi diagnostici avanzati? La risposta non è semplice e probabilmente non esiste al momento una soluzione definitiva. Tuttavia, si possono avanzare ipotesi che abbiano come scopo primario quello di analizzare il problema da punti di vista diversi da quello attuale.

La prima considerazione è che, pur comprendendo che le priorità emergenti sono quelle di ridurre nel più breve tempo possibile le spese, i tagli indiscriminati alla spesa sanitaria, ed in particolare alla spesa per il diagnostico, generano nel medio periodo costi aggiuntivi. Se è doveroso cercare di tagliare gli sprechi, è altrettanto doveroso salvaguardare gli aspetti qualitativi che caratterizzano i prodotti (strumentazione e kit diagnostici). Nel campo della prevenzione, ad esempio, il taglio di risorse corrisponde alla non effettuazione o all'effettuazione incompleta di programmi di screening ed è evidente che il mancato riconoscimento precoce di una patologia si ripercuote pesantemente sulla qualità di vita futura e sui costi associati al trattamento della malattia una volta che si sia manifestata.

La seconda considerazione è che dovrebbe cambiare lo scopo di avviare gare d'appalto per la fornitura di beni e servizi sanitari: dall'attuale scenario, che prevede un contratto di fornitura, spesso "in service" di sistemi diagnostici, si dovrebbe passare ad un contratto che preveda un piano di risparmio attraverso la fornitura di prodotti di eccellenza. Se questo può sembrare a prima vista un paradosso, in realtà cela un discorso più ampio che coinvolge i ruoli dei vari attori, o "stakeholders", cioè professionisti, fornitori e pubblica amministrazione. Non è più pensabile, infatti, che il fornitore rivesta solo un ruolo commerciale legato alla consegna di sistemi e prodotti e alla loro assistenza tecnica ordinaria e straordinaria. Occorre invece coinvolgere il fornitore negli obiettivi che un laboratorio clinico deve possedere (eccellenza nella esecuzione di test diagnostici e creazione di valore aggiunto attraverso il referto interpretativo e la consulenza specialistica) e che una pubblica amministrazione deve perseguire (risparmio ed ottimizzazione delle risorse economiche ed umane). Per realizzare questa trasformazione, il fornitore deve partecipare attivamente allo sviluppo di un piano di risparmio che parta proprio dai vantaggi che un certo tipo di fornitura può dare rispetto alla concorrenza di mercato. Un esempio semplice è rappresentato dalla possibilità di eseguire test in tempi più brevi e con caratteristiche qualitative che permettano la minimizzazione dei falsi positivi e dei falsi negativi. Questo tipo di test, o di diagnostica, può avere in molti casi un costo superiore a quello di altri privi di queste caratteristiche, ma il fornitore, attraverso l'uso di "indicatori di processo", deve dimostrare che l'uso di questo test genera miglioramento delle cure e degli esiti clinici "outcomes" e induce risparmio nella catena assistenziale del paziente. Finora purtroppo mai

nessuno ha calcolato esattamente quanto costa un risultato falso positivo o falso negativo e quanto si può risparmiare dalla riduzione di questi risultati. Prendiamo ad esempio la diagnostica microbiologica: la diagnosi etiologica delle infezioni neonatali si basa sugli esami culturali e sui test di conferma che però richiedono 48-72 ore e non di rado anche 96 ore. La recente introduzione della spettrometria MALDI-TOF consente, attraverso l'uso di uno strumento costoso, l'identificazione dell'agente etiologico di un'infezione entro 3-4 ore. Secondo quanto ipotizzato, il risparmio di tempo derivato dalla risposta tempestiva del laboratorio, dovrebbe generare una guarigione più rapida e con minori rischi di complicanze e almeno altri 3 vantaggi che si riflettono automaticamente su risparmi di risorse economiche: a) appropriatezza della terapia antibiotica, evitando quindi terapie a largo spettro con conseguente dispendio di farmaci, aumento delle resistenze batteriche in reparto ed effetti secondari alla tossicità da terapia multipla; b) riduzione del tempo di degenza in unità di terapia intensiva e/o in reparto; c) riduzione e controllo della diffusione delle infezioni nosocomiali.

Ma c'è un'ultima considerazione che appare interessante e da valutare con attenzione: l'impiego di tecniche sofisticate e lo studio di profili molecolari può generare grandi prospettive di salute, di investimenti e di risparmi. Un esempio è rappresentato dalla metabolomica, una delle cosiddette "omiche" emergenti. La metabolomica ha come scopo lo studio sistematico della totalità dei metaboliti, che compongono un campione biologico. I metaboliti rappresentano il metabolismo di una cellula o essere vivente con un grado di specificità del 100%. L'insieme di tutti i metaboliti è definito metaboloma ed è lo strumento che meglio di qualsiasi altro rappresenta il fenotipo attuale, essendo influenzato da modificazioni epigenetiche causate dall'ambiente. Da un punto di vista chimico-clinico, l'approccio metabolomico ha diverse potenziali applicazioni: in particolare, questo approccio può essere utilizzato per rivelare nuovi marcatori biochimici di diagnosi precoce di malattie, per migliorare la comprensione dei meccanismi fisiopatologici e per indicare possibili target di terapia. Ogni particolare quadro clinico e fisiopatologico può essere univocamente identificato da un piccolo gruppo di metaboliti che, considerati nel loro insieme, non genera risultati falsi positivi o falsi negativi. Ne derivano una serie di enormi potenzialità diagnostiche, soprattutto in malattie caratterizzate da segni e sintomi subdoli, aspecifici, tar-

divi. La metabolomica non può essere applicata in quanto tale alla pratica assistenziale routinaria, ma può diventare un “banco di prova straordinario” per testare e convalidare profili metabolici specifici di un determinato quadro clinico per poi studiare applicazioni “low cost” sulla base dei risultati. Per esempio, è noto che una tra le prime cause di mortalità neonatale è rappresentata dalla sepsi ed è altrettanto noto che la diagnosi è spesso difficile proprio per la scarsità e aspecificità di segni e sintomi; inoltre, nei paesi in via di sviluppo, non esistono risorse sufficienti ad introdurre test di laboratorio su larga scala che possano ridurre il rischio di mortalità. Tuttavia, se attraverso studi sperimentali opportunamente convalidati in trial clinici la metabolomica fosse in grado di identificare 8-10 metaboliti capaci di individuare precocemente un quadro clinico di infezione sistemica, un investimento industriale potrebbe portare alla produzione di una striscia reattiva contenente questi metaboliti allo stato liofilo, alla stessa stregua dei “dipstick” comunemente usati per l’analisi chimico-fisica dell’urina. Un tale “disposable” sarebbe estremamente facile da usare ed economico, fino al punto che ogni mamma del terzo mondo potrebbe testare il rischio di sepsi del proprio bebè semplicemente immergendo la striscia nell’urina. A loro volta, le Organizzazioni umanitarie potrebbero dotare di

questa strisciolina ogni mamma con una spesa inferiore a mezzo dollaro statunitense.

Utopie? Forse, ma in un periodo di crisi economica, è più probabile che un’utopia si trasformi in realtà. Basta crederci e lavorare.

## Bibliografia

1. Mussap M, Fanos V. Reducing neonatal mortality and expenditure in the era of health care crisis: is it possible? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(Suppl 5):1-3.
2. Mussap M, Noto A, Cibecchini F, Fanos V. Emerging Biomarkers in Neonatal Sepsis. *Drugs Future.* 2012;37:353-9.
3. Mussap M. Laboratory Medicine in neonatal sepsis and inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:52-4.
4. Mussap M, Fanos V. Neonatal Nephrology And Laboratory Medicine: An Effective Interdisciplinary Model To Improve The Outcome In Neonatal Intensive Care Unit. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(Suppl 2):1-2.
5. Fanos V, Antonucci R, Barberini L, Atzori L. Urinary metabolomics in newborns and infants. *Adv Clin Chem.* 2012; 58:193-223.
6. Fanos V, Mussap M, Noto A, Atzori L. Metabolomics in Perinatology. Where are we now? *Acta Med Portug.* 2012, in press.
7. Fanos V, Van Den Anker J, Noto A, Mussap M, Atzori L. Metabolomics in Neonatology: fact or fiction? *Semin Fet Neonat Med.* 2012, submitted.