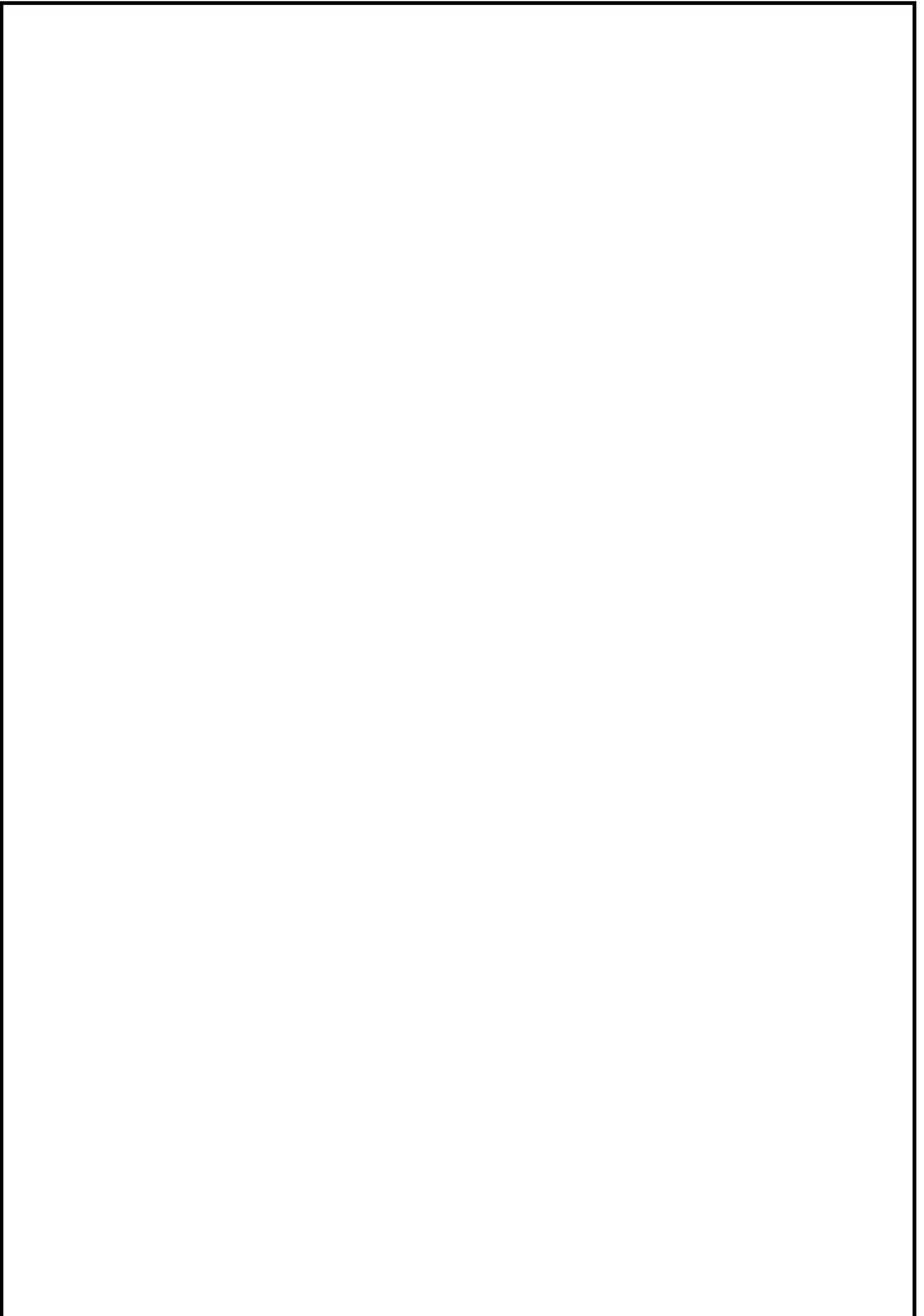


***TAVOLO TECNICO INTERREGIONALE
TEST PRENATALI NON INVASIVI (NIPT)***



Milano, 13 dicembre 2019
Città metropolitana di Milano - Sala Giunta, Palazzo Isimbardi – Via Vivaio, 1



Indice

Premesse

1. Diagnosi e screening prenatale: breve panoramica
2. NIPT: utilizzo del DNA fetale per i test di screening prenatale
3. Le Linee guida del Consiglio Superiore Sanità, CSS del Ministero della Salute
4. Iniziative regionali e parlamentari
5. Obiettivi del tavolo interregionale

Si ringraziano per la supervisione del documento:

Rinaldo Zanini, Membro Comitato Percorso Nascita Nazionale - Comitato tecnico scientifico e Advisory Board Bollini Rosa Onda

Gianfranco Jorizzo, Coordinatore nazionale del Comitato Percorso Nascite del Ministero della Salute – Responsabile Servizio Medicina Prenatale PADOVA Ulss 6 Euganea.

Premesse

La Fondazione Onda da sempre promuove attività volte alla tutela della salute femminile in età fertile, riservando particolare attenzione al periodo della gravidanza.

Le donne nel tempo hanno “rivoluzionato” il loro vissuto rispetto alla gravidanza grazie agli incredibili sviluppi della ricerca in ambito non solo clinico ma anche diagnostico. L'introduzione dell'ecografia ha permesso di “conoscere” il proprio bambino, addirittura le nuove apparecchiature tridimensionali consentono di dargli un volto e una forma reali. Ma anche la diagnostica di laboratorio ha fatto enormi passi in avanti nel segno della diagnosi precoce e di una maggior sicurezza. Le possibilità oggi sono tante e rappresentano una preziosa opportunità per le donne; l'importante è che vengano utilizzate in modo appropriato, senza diventare il motivo di ulteriori ansie e paure, che possano essere accessibili omogeneamente da tutti e che inducano comportamenti professionali rispettosi della fisiologia.

I test prenatali non invasivi (NIPT) sono ormai considerati dalle più importanti società scientifiche di settore, strumenti di screening utili, innovativi, affidabili in considerazione dell'elevata sensibilità e specificità rispetto alle principali patologie cromosomiche, oltre che non invasivi. Sul tema sono state prodotte nel 2015 le Linee guida del Consiglio Superiore di Sanità CSS attraverso il contributo di gruppo tecnico di lavoro multidisciplinare. Ad oggi, però, questi test sono proposti in regime privatistico in un contesto deregolamentato e molto eterogeneo in termini di qualità e affidabilità. Il loro utilizzo e l'eventuale inserimento nell'attuale percorso di indagini prenatali sono tematiche all'attenzione di alcune Regioni.

Auspichiamo che la condivisione delle più aggiornate evidenze scientifiche sui NIPT e delle esperienze regionali, attraverso il coinvolgimento di esperti del settore e rappresentanti istituzionali, possa dare un impulso positivo al dibattito etico-scientifico tra tecnici e decisori sulle opportunità offerte da questi test prenatali in termini di riduzione degli accessi inappropriati agli esami diagnostici invasivi.

1. Diagnosi e screening prenatale: breve panoramica

Le tecniche di diagnosi e screening prenatale si basano su indagini strumentali e di laboratorio che hanno l'obiettivo di monitorare, fin dalle prime fasi dello sviluppo embrionale, il corretto sviluppo e lo stato di salute del nascituro.

Lo screening comprende:

- *Ecografia pre-natale*
È la tecnica *non invasiva* più importante e diffusa, basata sull'utilizzo di ultra-suoni, che consente di monitorare lo sviluppo dell'embrione e del feto e di evidenziare eventuali “anomalie” morfologiche degne di approfondimenti diagnostici di livello superiore. Grazie allo sviluppo di macchinari sempre più sofisticati ha raggiunto elevato grado di risoluzione; le sue potenzialità correlano direttamente con l'epoca gestazionale e l'esperienza dell'operatore.
- *Bi-Test*
È tra le indagini *non invasive* più utilizzate e si basa sulla combinazione di analisi biochimiche su sangue materno (alla ricerca di biomarcatori specifici) e di indagini ecografiche. È effettuato intorno alla 11^a settimana di gestazione; consiste nella ricerca di due marcatori nel sangue materno (beta gonadotropina corionica e glicoproteina PAPP-A) e nella misurazione ecografica dello spessore della

cute nucale (cosiddetta translucenza nucale). Questi dati sono elaborati da un algoritmo che considera anche l'età materna e che predice il *rischio* di sviluppare le più comuni alterazioni cromosomiche (alterazioni del patrimonio genetico del nascituro), cioè la Sindrome di Down (trisomia 21), la trisomia 13 e la trisomia 18.

Le tecniche di diagnosi comprendono:

- *Amniocentesi*

È la tecnica di diagnosi prenatale *invasiva* più utilizzata e consiste nel prelievo di liquido amniotico attraverso una puntura transaddominale sotto guida ecografica. Trattandosi di metodica invasiva, si correla a un rischio di aborto aggiuntivo nella misura del 0.3% ("*Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis*", *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54: 442-451). Il prelievo viene effettuato tra la 15^a e la 16^a settimana di gestazione e sottoposto ad indagini citogenetiche per la ricerca di anomalie cromosomiche fetali.

- *Villocentesi*

È una tecnica di diagnosi prenatale *invasiva* che consiste nel prelievo di tessuto coriale (che compone la placenta) attraverso una puntura transaddominale sotto guida ecografica. Trattandosi di metodica invasiva, si correla a un rischio di aborto aggiuntivo stimato nella misura del 0.2% ("*Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis*", *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54: 442-451). Ha il vantaggio di poter essere effettuata precocemente (il prelievo è indicato tra la 10^a e la 12^a settimana) e di consentire l'acquisizione di materiale biologico in quantità relativamente abbondanti che, oltre a essere utilizzato per le indagini citogenetiche, può essere indirizzato anche ad analisi molecolari e biochimiche.

2. NIPT: utilizzo del DNA fetale per i test di screening prenatale

È stato dimostrato che, già a partire dalla 10^a settimana di gestazione, sono presenti frammenti di DNA di origine fetale (cosiddetta "frazione fetale" – FF) nel circolo sanguigno materno. Questo prezioso materiale, che origina in realtà dalla placenta, si ottiene in modo non invasivo attraverso un semplice prelievo di sangue materno, diventando così utile per la ricerca di patologie cromosomiche. Alcune di queste sono ereditarie ma altre, come la Sindrome di Down, possono insorgere "spontaneamente" in qualsiasi gravidanza.

I NIPT *Non Invasive Prenatal Testing* sono test di *screening*, ciò significa che non consentono di formulare una diagnosi ma danno una **risposta in termini di rischio**: attraverso algoritmi dedicati consentono di definire la probabilità che il feto sia affetto da una delle principali trisomie autosomiche (21, 18, 13) o da un'aneuploidia dei cromosomi sessuali (X, XXX, XXY, XYY).

Pertanto, questi test non sostituiscono gli esami diagnostici invasivi (amniocentesi e villocentesi) ma sono un valido strumento di screening nella pratica clinica per **identificare le pazienti a rischio** che meritano maggiori approfondimenti dal punto di vista diagnostico con esami invasivi e quindi con rischio, basso ma presente, di danni fetali e materni.

I vantaggi sono la **precocità** e la **sicurezza**. Il prelievo può essere effettuato, infatti, già dalla 10^a settimana e la non-invasività si traduce in minori rischi e più serenità per la futura mamma.

Ai fini dell'**affidabilità**, è fondamentale l'utilizzo nella pratica clinica di metodiche di laboratorio che siano supportate da una ricca e valida letteratura scientifica internazionale che ne dimostri l'**elevata accuratezza** ossia la capacità di segnalare un alto rischio di anomalie cromosomiche quando effettivamente presenti,

riducendo al minimo il rischio di falsi positivi (segnalazione di anomalie congenite quando non effettivamente presenti) che potrebbero indirizzare verso indagini prenatali invasive.

Altro aspetto di particolare rilievo riguarda il numero di anomalie ricercate. Attualmente l'impiego di questi test è indirizzato allo **studio solo di alcuni cromosomi** (13,18, 21 e sessuali), consentendo di restringere la ricerca e dunque di potenziare l'accuratezza della metodica.

3. Le Linee guida del Consiglio Superiore Sanità, CSS del Ministero della Salute

Le Linee guida "Screening prenatale non invasivo basato sul DNA (*Non Invasive Prenatal Testing - NIPT*)" sono state prodotte nel maggio 2015 dal Gruppo di lavoro del Consiglio Superiore di Sanità, Sezione I. Oltre ad approfondire gli aspetti tecnici, biologici ed etici dei NIPT, il documento propone specifici modelli di consenso informato volti alla tutela della donna, ne analizza l'impatto economico e sociale, offre indicazioni sugli aspetti logistici e sulle competenze professionali che devono avere i Centri che offrono il NIPT al fine di fornire alla gestante il completo supporto durante l'intero iter diagnostico prenatale, facendosi carico del follow-up della gravidanza, con particolare riferimento al suo esito.

Il documento è scaricabile al link www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2381_allegato.pdf

Di seguito si riportano alcuni passaggi del documento:

- *lo screening prenatale non invasivo basato sul DNA (NIPT) non è un test diagnostico. Il test verifica la possibilità che il feto sia affetto dalle più comuni aneuploidie, con una specificità e sensibilità significativamente superiori rispetto allo screening non invasivo combinato;*
- *il NIPT definisce, su base probabilistica, la presenza nel feto di una specifica patologia indagata, pertanto, ogni risultato positivo deve essere confermato con una tecnica invasiva tradizionale (villocentesi /amniocentesi);*
- *l'indagine è al momento mirata e validata per le principali aneuploidie autosomiche (21, 18, 13). Le anomalie cromosomiche indagate riguardano solo una parte, sia pure significativa (50-70%), delle aberrazioni cromosomiche eventualmente presenti nel feto. In rapporto alla tecnica utilizzata, si potranno in prospettiva ottenere informazioni più ampie anche su altre aneuploidie, ad esempio dei cromosomi sessuali;*
- *il NIPT ha una sensibilità più elevata rispetto agli attuali test di screening che combinano le analisi biochimiche e la translucenza nucale, che possono precedere o meno i test diagnostici invasivi;*
- *il NIPT non è sostitutivo e perciò non evita di effettuare le altre indagini cliniche, laboratoristiche e strumentali che fanno parte integrante del monitoraggio della gravidanza;*
- *il NIPT riduce drasticamente il ricorso alle indagini diagnostiche invasive, abbattendo il numero degli aborti collegati alle tecniche di prelievo dei tessuti fetali e le possibili, ancorché rare, complicanze per le gestanti;*
- *il NIPT riduce il ricorso inappropriato ai test genetici, limitatamente alle trisomie 13, 18, 21, permettendo di tranquillizzare e diminuire l'ansia della gestante;*
- *il fine del NIPT è quello di fornire informazioni corrette alle coppie che lo desiderano, perché le successive scelte e decisioni, qualunque esse siano, siano fondate su conoscenze il più possibile accurate, precoci e basate su protocolli che non mettono a rischio la gravidanza;*
- *la consulenza prenatale è parte integrante dello screening mediante NIPT, avendo lo scopo di definire le motivazioni che giustificano il ricorso allo screening, fornire informazioni sulle conoscenze che possono essere acquisite, sui rischi e sui benefici, sulle possibili conseguenze in rapporto alla percezione e all'accettabilità da parte dei genitori delle informative ricevute e delle decisioni da prendere, sulle possibilità di assistenza disponibili e sul percorso per la donna/coppia nel caso in cui il risultato sia patologico;*

- *i Centri che erogano il test devono avere competenze nella diagnosi ecografica e nella diagnosi prenatale, devono essere in grado di fornire la consulenza pre-test e post-test, devono essere collegati con un servizio di genetica medica e con il laboratorio che effettua il test;*
- *i laboratori che eseguono il test devono essere certificati, partecipare ai controlli di qualità nazionali ed internazionali ed essere dotati di personale con competenze specifiche;*
- *le caratteristiche del test raccomandano che esso venga eseguito presso un numero ristretto di laboratori a livello nazionale;*
- *considerato che il NIPT è il test prenatale non invasivo maggiormente sensibile, è necessario che, a livello centrale (Ministero della Salute, SSN) e regionale (SSR), venga presa in considerazione la sua introduzione come test di prima o di seconda scelta, per il monitoraggio delle principali aneuploidie autosomiche;*
- *è necessario predisporre campagne di informazione alla popolazione e di formazione dei professionisti, per garantire equità nell'accesso al test.*

4. Iniziative regionali e parlamentari

La possibilità dell'adozione dei NIPT come principale metodo di screening prenatale è stata oggetto di uno studio condotto tra marzo e giugno 2015 da parte di un Gruppo di lavoro regionale istituito dalla **Regione Emilia-Romagna** che, con votazione unanime, raccomanda l'offerta dei NIPT in sostituzione al test combinato (*Bi-Test*) nell'attuale percorso prenatale della Regione Emilia-Romagna per la popolazione generale di donne in gravidanza che desiderano sottoporsi a indagini prenatali per la diagnosi di aneuploidie cromosomiche fetali. Nel documento prodotto sono richiamate in apertura le potenzialità dei NIPT:

1. *capacità di fornire un calcolo più accurato del rischio di trisomia 13, 18 e 21 rispetto al test combinato, portando a una riduzione dei falsi positivi e, quindi, delle donne con feto sano alle quali – sulla base del risultato del test – viene proposto l'intervento diagnostico invasivo;*
2. *capacità di fornire un calcolo del rischio di aneuploidie fetali più precocemente rispetto al test combinato.*

Il documento è consultabile al link <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/test-prenatali-2015>

È del luglio scorso l'**interrogazione parlamentare** (Atto n. 3-01021 pubblicato il 16 luglio 2019, nella seduta n. 1339) della Senatrice Maria Rizzotti che, sulla scorta delle conclusioni formulate dal Consiglio Superiore di Sanità e dal Gruppo di lavoro regionale dell'Emilia-Romagna, per chiedere al Ministro della salute se non ritenga necessario:

1. *assumere iniziative per inserire i test prenatali non invasivi nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza, garantendo così alle donne in gravidanza un accesso equo ed omogeneo su tutto il territorio nazionale alla prevenzione primaria in gravidanza;*
2. *predisporre le opportune raccomandazioni per garantire il rispetto degli standard qualitativi per l'utilizzo dei NIPT;*
3. *adottare le iniziative idonee, di concerto con le Regioni, per programmare la centralizzazione dei laboratori dei NIPT.*

Il documento è consultabile al link

<http://www.senato.it/japp/bgt/showdoc/showText?tipodoc=Sindisp&leg=18&id=1118781>

5. Obiettivi del tavolo interregionale

Nell'ottica di stimolare un dibattito costruttivo tra tecnici e decisori e di orientare la discussione su alcuni specifici aspetti, proponiamo di seguito le tematiche/domande che saranno condivise.

Esperti: Background e scenario

- Accuratezza diagnostica, efficacia clinica, qualità e sicurezza dei NIPT alla luce delle più recenti evidenze scientifiche in materia
- Confronto rischi/benefici rispetto ai costi tra test di screening prenatali "tradizionali" e NIPT
- Aspetti organizzativi (centralizzazione e certificazione dei laboratori, armonizzazione dell'offerta dei NIPT nei percorsi di consulenza genetica → consulenza pre-test, consenso, consulenza post-test)

Istituzioni regionali: Stato dell'arte e prospettive future

- Il tema dei NIPT è all'attenzione delle Istituzioni?
- È considerato una priorità nel panorama sanitario regionale?
- Cosa è stato fatto?
- Cosa si vorrebbe fare? Quali gli eventuali ostacoli/limiti?