

Opinione degli esperti n. 52 (aggiornamento di marzo 2018)

Commissione di garanzia della qualità

Presidente Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Valutazione prenatale non invasiva del rischio di aneuploidie fetali

Autori: N. Ochsenbein, T. Burkhardt, L. Raio, Y. Vial, D. Surbek, S. Tercanli, A. Rauch, I. Filges, S. Fokstuen

Gruppo di lavoro dell'Accademia di medicina materno-fetale (AMMF) e Società Svizzera di Genetica Medica



Questa opinione degli esperti è stata redatta d'intesa con l'UFSP, che ne condivide i contenuti.

L'essenziale in breve:

Test prenatale non invasivo (NIPT)

Condizioni per la presa a carico dei costi del NIPT per le trisomie 21, 18 e 13 da parte dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie:
gravidanze singole e gemellari con un rischio $\geq 1:1000$ (ad es. 1:520)

Test del primo trimestre (1TT):

Condizioni:

- Certificazione dei medici (titolari di attestato di capacità per gli ultrasuoni in gravidanza della SSUM), partecipazione a una formazione in ecografia prenatale dalla 11^a alla 14^a sdg, presentazione di 5 misurazioni della TN (translucenza nucale) con partecipazione all'audit (vedere homepage SSUMGO)
- Utilizzo di un software riconosciuto per il calcolo del rischio (attualmente è valido quello certificato da FMF Germania o FMF Londra)

Momento:

Test del primo trimestre da 11+0 a 13+6 sdg (LVS [lunghezza vertice-sacro]: 45-84 mm) come test combinato.

Prelievo di sangue per PAPP-A e beta-HCG libera possibile anche dalla sdg 9+0 con una procedura in due tempi. Va notato che qualora non si esegua il calcolo personalmente, devono essere comunicate successivamente al laboratorio le misurazioni di LVS e TN.

Definizione di esperto (vedi sotto e algoritmo): titolare della formazione approfondita AMMF con attestato di capacità per gli ultrasuoni in gravidanza o tutor/direttore di formazione della SSUM-GO (vedere <https://www.sgumgg.ch/site/index.php/de/>).

All'inizio degli anni Settanta, un'età materna superiore ai 35 anni era l'indicazione principale per un esame cromosomico diagnostico invasivo dei villi coriali o del liquido amniotico. Il tasso di rilevamento relativamente basso ottenibile e il tasso relativamente elevato di esami diagnostici invasivi (con un rischio di aborto associato alla procedura dello 0,5% circa) hanno portato allo sviluppo di metodi non invasivi migliori per identificare le donne in gravidanza con un rischio aumentato di trisomia 21. Dopo la valutazione del rischio basata sull'AFP plus degli anni Ottanta-Novanta, si è passati alla procedura di valutazione del rischio basata sulla translucenza nucale con marcatore sierico (test del primo trimestre, 1TT), che ha aumentato il tasso di rilevamento, soprattutto per la trisomia 21, al 90% e ha consentito di ridurre il numero di procedure invasive. Grazie all'uso dell'ecografia nel quadro del 1TT (ECO 1TT) è inoltre possibile diagnosticare già nel primo trimestre malformazioni precocemente riconoscibili e talvolta gravi. L'ecografia del primo trimestre è quindi parte integrante dell'assistenza in gravidanza. Se nell'ecografia si rilevano anomalie fetali, come una maggiore translucenza nucale (≥ 95 percentile) o malformazioni, la gestante deve essere informata dell'indicazione medica di una procedura invasiva per l'esame dei cromosomi (inclusa un'analisi di microarray).

In caso di risultati ecografici nella norma, è disponibile in Svizzera dal 2012 il test prenatale non invasivo (NIPT), come nuovo metodo di screening non invasivo per le anomalie cromosomiche numeriche più frequenti. Frammenti di DNA ottenuti dal sangue materno e dalla placenta (citotrofoblasto; generalmente indicato come DNA «fetale») vengono moltiplicati e assegnati quantitativamente ai 46 cromosomi. L'analisi viene quindi effettuata sull'intero DNA libero nel sangue materno. Se vi sono indizi della presenza di un'anomalia cromosomica, il risultato deve essere successivamente confermato mediante un

Livello di
evidenza

Ila

<p>esame diagnostico invasivo, poiché la causa dell'anomalia cromosomica può essere di origine fetale, placentare o anche materna (vedere il punto 8). Il NIPT rappresenta quindi una procedura di screening e non un test diagnostico.</p>	IIa
<p>Il NIPT è il miglior metodo non invasivo nelle gravidanze singole per rilevare una delle trisomie più comuni (trisomia 21, 18 e 13). I dati raccolti in ampi studi su gravidanze singole hanno evidenziato che il NIPT aveva un tasso di rilevamento per la trisomia 21 > 99%, con un tasso di falsi positivi ≤ 0,09%. Tuttavia, questi studi hanno anche dimostrato che il valore predittivo positivo (PPV) del NIPT per la trisomia 21 dipendeva dal rischio basale. In gestanti non selezionate è risultato del 50-81% e in gestanti ad alto rischio (rischio 1TT > 1:300, anamnesi familiare positiva per l'aneuploidia o precedente gravidanza con trisomia fetale) del 94%. Il valore predittivo del NIPT per le trisomie 18 e 13 è complessivamente inferiore. Mediante il NIPT è possibile rilevare anche le aneuploidie dei cromosomi sessuali, tuttavia con un tasso di falsi positivi più elevato (1% circa) e un tasso di rilevamento del 90% circa. Il PPV totale in questo gruppo è del 47% circa (30-67%). Soprattutto in caso di aneuploidia 45,X e 47,XXX vi è un'alta probabilità che il risultato del NIPT rappresenti il mosaicismo placentare o il cariotipo materno. Tutti i risultati anomali del NIPT devono pertanto essere confermati mediante diagnostica invasiva.</p>	IIb
<p>Inoltre, un NIPT è tecnicamente possibile anche per le delezioni o le duplicazioni. Tuttavia, tale screening non è attualmente raccomandato a causa di dati insufficienti.</p>	IIb
<p>Nelle gravidanze gemellari, il tasso di rilevamento della trisomia 21 sembra essere solo leggermente inferiore rispetto alle gravidanze singole, qualora la quantità di DNA fetale libero sia sufficiente. A causa dell'insufficiente numero di casi negli studi condotti finora non può essere fatta alcuna affermazione sul rilevamento della trisomia 13 o 18 nelle gravidanze gemellari.</p>	IIb
<p>Decisiva per la fattibilità del NIPT è una sufficiente quantità di DNA «fetale» libero (ffDNA) rispetto al DNA libero totale nel sangue materno. La quantità di ffDNA dipende in particolare dall'età gestazionale (EG) e dal peso corporeo della gestante (relativamente meno ffDNA in caso di EG precoce e/o maggior peso della gestante). Al momento raccomandato per l'esecuzione del NIPT (da 11+0 a 13+6 sdg) si può ipotizzare la presenza di una sufficiente quantità di ffDNA.</p>	
<p>Da luglio 2015, i costi del NIPT per la valutazione del rischio di trisomia 21, 18 e 13 sono rimborsati dall'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (AOMS) a determinate condizioni. Dopo due anni è stata rivalutata la presa a carico dei costi del NIPT. Il gruppo di lavoro della AMMF e la Società Svizzera di Genetica Medica (SSGM) hanno partecipato ancora una volta a questa rivalutazione insieme ai rappresentanti dell'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP). I singoli punti sono evidenziati separatamente qui (vedere fig. 1).</p>	

Riassunto delle condizioni per l'esecuzione del NIPT

1. Se la gestante desidera uno screening per la trisomia (trisomia 21, 18 e 13) che debba essere preso a carico dall'assicurazione di base, si deve prima eseguire un esame ecografico del primo trimestre in conformità con quanto prescritto dalla SSUM-GO (vedere <https://www.sgumgg.ch/site/index.php/de/>).
2. In caso di gravidanze singole con concepimento naturale ed esame ecografico del primo trimestre nella norma, viene in primo luogo calcolato il rischio mediante l'1TT. Se il valore del rischio per trisomia 21, 18 o 13 è $\geq 1:1000$ e i risultati dell'esame ecografico sono nella norma, i costi del NIPT vengono rimborsati dalla AOMS. Se il rischio è $\geq 1:10$, prima di eseguire il NIPT si raccomanda di ottenere il parere di un esperto per escludere malformazioni. Tuttavia, a causa del rischio elevato, in questa situazione viene raccomandata in prima istanza una diagnostica invasiva.
3. Procedura particolare in caso di gravidanze singole dopo tecniche di riproduzione assistita: visto l'elevato tasso di errore per i valori di PAPP-A e beta-HCG nell'1TT, il rischio viene calcolato solo mediante età + NT per la trisomia 21, 18 e 13. Se dagli esami risulta un valore del rischio per una trisomia 21, 18 o 13 $\geq 1:1000$ in presenza di risultati dell'esame ecografico nella norma, il NIPT viene rimborsato dalla AOMS.
4. Procedura particolare in caso di gravidanze gemellari (spontanee o con tecniche di riproduzione assistita): il rischio viene calcolato solo mediante età + TN per la trisomia 21, 18 e 13. Se dagli esami risulta un valore del rischio per una trisomia 21, 18 o 13 $\geq 1:1000$ in presenza di risultati ecografici nella norma, dal 1° gennaio 2018 il NIPT viene rimborsato dall'AOMS. La richiesta deve indicare che si tratta di una gravidanza gemellare. In caso di gravidanza gemellare i costi del NIPT sono rimborsati dall'AOMS per un rischio calcolato sulla base di età materna + TN $\geq 1:1000$.
5. Se in caso di gravidanza singola o gemellare il valore del rischio di trisomia 21, 18 o 13 al termine è $\geq 1:380$, l'AOMS ha sempre l'obbligo di prestazione per quanto concerne la diagnostica invasiva (CVS, AC). (Un rischio di 1:380 al termine corrisponde a 1:300 al momento dell'esecuzione del test.)

6. Se riscontri ecografici anomali indicano un disturbo cromosomico, il NIPT non è primariamente indicato, perché vi è un aumentato rischio di disturbi cromosomici o malattie genetiche non cromosomiche che non vengono rilevate dal NIPT. Il secondo parere di un esperto (= titolare della formazione approfondita AMMF o tutor/direttore di formazione della SSUMGO) non risulta indicato. In questi casi deve essere discussa in primo luogo l'indicazione per una diagnostica invasiva con analisi di microarray.
7. Un NIPT per anomalie cromosomiche strutturali (microdelezioni, duplicazioni) è tecnicamente possibile, ma attualmente non è rimborsato dall'AOMS. I dati finora disponibili indicano tassi di falsi positivi più elevati e bassi valori predittivi positivi (valori PPV modellati in media del 18%). Pertanto, lo screening per le anomalie cromosomiche strutturali non è attualmente raccomandato.
8. Qualsiasi risultato anomalo del NIPT deve essere confermato mediante diagnostica invasiva, ad es. prima di considerare un'interruzione della gravidanza. Se viene eseguita una villocentesi, devono essere esaminate le cellule del mesenchima del villo (anche nel test rapido prenatale).
9. I laboratori devono indicare la frazione di ffDNA rispetto al valore limite specifico del test.
10. I risultati falsi positivi del test NIPT (NIPT anomalo e cariotipo normale) richiedono un'attenzione particolare, in quanto possono essere dovuti a un mosaicismo nell'unità feto-placentare, a un vanishing twin («gemello che scompare») o ad altre cause rare (ad es. mosaicismo materno, tumori, trapianti). Per motivi biologici e/o tecnici, i risultati falsi positivi sono più frequenti quando nell'esame vengono incluse anche anomalie cromosomiche rare (ad es. delezioni/duplicazioni) o anomalie numeriche dei cromosomi sessuali.
11. Se il NIPT non ha prodotto alcun risultato dopo una singola ripetizione e sussiste un aumentato rischio di aneuploidia, devono essere offerti e discussi accertamenti diagnostici invasivi.
12. Il medico che prescrive gli esami deve consigliare la gestante in modo non autoritario e in conformità con quanto prescritto dalla legge federale sugli esami genetici sull'essere umano (LEGU). Prima di sottoporsi a una diagnostica prenatale, ogni gestante deve essere pienamente informata sulle possibilità e sui vantaggi e svantaggi dei vari metodi di esame (1TT, NIPT, procedure diagnostiche invasive compresa l'analisi di microarray) nonché sulla loro efficacia diagnostica, e deve esserle concesso un periodo di riflessione adeguato (cioè a misura delle circostanze concrete). Le informazioni devono comprendere anche l'eventualità di riscontri imprevisti e un accordo su come devono essere comunicati. Questo colloquio deve essere documentato. Prima e dopo l'esame, la gestante deve essere informata esplicitamente del suo diritto all'autodeterminazione. Non è consentito richiedere già un consenso preventivo per l'attuazione di eventuali misure successive.
13. Il consenso al NIPT deve essere espresso per iscritto e può essere revocato in qualsiasi momento.
14. La gestante ha il diritto a non sapere, vale a dire che può rifiutare che le vengano comunicate informazioni sul genoma dell'embrione o del feto. Fanno tuttavia eccezione i casi in cui esiste un rischio imminente per la gestante, l'embrione o il feto.

Data: 14 marzo 2018

Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
Ia Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi controllati e randomizzati.	A In letteratura, che deve essere globalmente di buona qualità e coerente, esiste almeno uno studio controllato e randomizzato che abbia condotto alla raccomandazione in questione (livello di evidenza Ia, Ib).
Ib Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato e randomizzato.	
Ila Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato, ben disegnato, ma senza randomizzazione.	B Sull'argomento della raccomandazione sono disponibili studi clinici ben controllati, ma non randomizzati (livello di evidenza Ila, IIb, III).
IIb Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato.	C Esistono evidenze basate su rapporti o pareri di gruppi di esperti e/o sull'esperienza clinica di specialisti rinomati. Non sono disponibili studi clinici di alta qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV).
III Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione o di casi.	
IV Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di esperti e/o da esperienza clinica di specialisti rinomati.	Buona pratica La buona pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di esperti che ha redatto l'opinione degli esperti / la linea guida.

Tradotto dall'inglese (fonte: RCOG Guidelines n. 44, 2006)

Bibliografia: disponibile presso gli autori

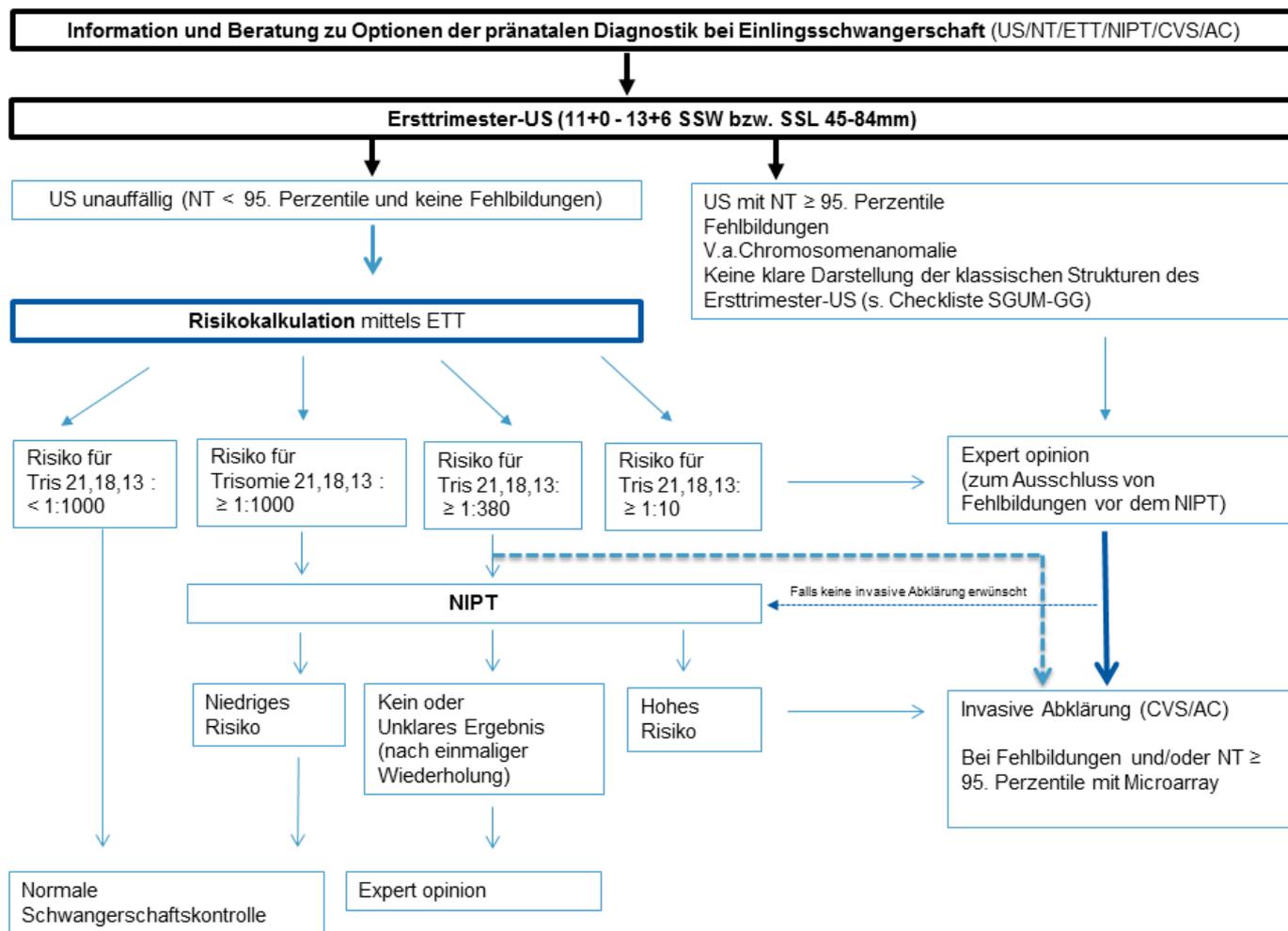
Dichiarazione di conflitti di interessi:

Y. Vial: Membro del Comitato scientifico di «Gene Support»
D. Surbek: Membro del Comitato scientifico internazionale di «Natera»; conferenza per «Esperite»
S. Tercanli: Membro del Comitato Scientifico di «Illumina inc.»
Tutti gli altri autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Bibliografia: disponibile presso gli autori

Fig. 1 Schema della diagnostica prenatale in caso di gravidanza singola spontanea, qualora debba essere presa a carico dell'assicurazione di base.

1TT: calcolo combinato del rischio mediante marcatori ecografici e sierici



La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la più grande cura; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumere la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le informazioni dei produttori devono essere rispettate in tutti i casi, in particolare le indicazioni relative alla posologia. Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.

Deutsch	Italienisch
Information und Beratung zu Optionen der pränatalen Diagnostik bei Einlingsschwangerschaft (US/NT/ETT/NIPT/CVS/AC)	Informazioni e consulenza sulle opzioni della diagnostica prenatale in caso di gravidanza singola (ECO/TN/1TT/NIPT/CVS/AC)
Ersttrimester-US (11+0 – 13+6 SSW bzw. SLL 45-84mm)	ECO 1° trimestre (11+0 - 13+6 sdg o LVS 45-84 mm)
US unauffällig (NT [1]< 95. Perzentile und keine Fehlbildungen){2}	ECO normale (TN [1]< 95° percentile e nessuna malformazione){2}
US mit NT ≥ 95. Perzentile	ECO con TN ≥ 95° percentile
Fehlbildungen	Malformazioni
V.a. Chromosomalanomalie	Soprattutto anomalie cromosomiche
Keine klare Darstellung der klassischen Strukturen des Ersttrimester US (s. Checkliste SGUM-GG)	Nessuna chiara rappresentazione delle strutture classiche della ECO del primo trimestre (v. lista di controllo SSUM-GO)
Risikokalkulation mittels ETT	Calcolo del rischio mediante 1TT
Risiko für Tris 21, 18, 13 : < 1:1000	Rischio di trisomia 21, 18, 13: < 1:1000
Risiko für Trisomie 21, 18, 13 : ≥ 1:1000	Rischio di trisomia 21, 18, 13 : ≥ 1:1000
Risiko für Tris 21, 18, 13 : ≥ 1:380	Rischio di trisomia 21, 18, 13: ≥ 1: 380
Risiko für Tris 21, 18, 13 : ≥ 1:10	Rischio di trisomia 21, 18, 13: ≥ 1:10
Expert opinion (zum Ausschuss von Fehlbildungen vor dem NIPT)	Parere dell'esperto (sull'esclusione delle malformazioni prima del NIPT)
NIPT	NIPT
Falls keine invasive Abklärung erwünscht	Se non si desidera alcun esame diagnostico invasivo
Niedriges Risiko	Rischio basso
Kein oder Unklares Ergebnis (nach einmaliger Wiederholung)	Nessun risultato o risultato poco chiaro (dopo una sola ripetizione)
Hohes Risiko	Rischio elevato
Invasive Abklärung (CVS/AC)	Diagnostica invasiva (CVS/AC)
Bei Fehlbildungen und/oder NT ≥ 95. Perzentile mit Microarray	In caso di malformazioni e/o TN ≥ 95° percentile con microarray
Normale Schwangerschaftskontrolle	Controllo della gravidanza normale
Expert opinion	Opinione dell'esperto