

Trieste , 8 settembre 2017

***Il counselling nell'era di cffDNA: obblighi  
e doveri dell'operatore sanitario***

Corso di formazione residenziale in diagnosi prenatale



# **Stato dell'arte in tema di percorsi di screening delle aneuploidie maggiori alla luce dei nuovi LEA**

Andrea Sciarrone, Elsa Viora, Elisabetta Muccinelli\*,  
Simona Bastonero, Giuseppe Errante , Elena Gullino.

SSVD di Ecografia Ostetrica e Ginecologica  
e Diagnosi Prenatale

\*Laboratorio Analisi

Città della Salute e della Scienza

Torino

**SCREENING PER SINDROME DI DOWN**

Data del referto 19 giu 17

**INFORMAZIONI CLINICHE E RISULTATI DEI DOSAGGI**

**Esempio 1**

Parity : 1001  
Th. miscarriage : 0  
Precedente DTN : Nessuno  
Precedente Down : Nessuno  
Diabete insulino-dipendente : No  
Fumatrice : No  
Età materna alla D.P.P. : 36 anni  
Misura CRL con U.S. : 55.4 mm il 15/06/17  
E.G. alla data del prelievo : 12 settimane, 5 giorni (Da U.M.)  
12 settimane, 0 giorni (in base misura CRL)  
Epoca grav. calcolata in base : Stima ecografica (CRL)  
Peso : 81 kg  
Livello di Freeβ-hCG nel S.M. : 55.1 ng/mL ; 1.67 MoM  
Livello di PAPP-A nel S.M. : 1363 miu/L ; 0.95 MoM  
Misura ecografica NUC\_TR : 1.10 mm ; 0.81 MoM

**INTERPRETAZIONE**

Ris. Screening : Screening negativo  
Rischio di S.di Down : 1 su 2 200 (a termine)  
Commento : Sebbene ci si aspettasse un rischio maggiore di S.di Down in base alla sola età materna (1 su 290), il rischio è risultato inferiore in base ai livelli di Freeβ-hCG, PAPP-A e NUC\_TR  
Commento : Questo test non stima il rischio di difetti del tubo neurale

Ginecologo dell'Ospedale  
che ha consegnato l'esito del test  
alla paziente

Outcome : feto sano

*Si consiglia diagnosi prenatale  
invasiva per cto (villocentesi/  
amniocentesi)*

## Gravida di 39 anni

**Ginecologo curante** : informazione su test integrato

Esito test: negativo rischio per tr 21 1/850  
(migliorativo rispetto all'età )

**Ginecologo curante** : no ulteriori informazioni

La gravida decide di non procedere a DPN invasiva

21 sett+ 4 gg: esame ecografico di screening del II trimestre  
NO rilievi di anomalie o soft markers ; biometria OK

**Medico ecografista** : informa la paziente che :

-Il rischio 1/850 essendo superiore a 1/1000

*“In considerazione del rischio di trisomia 21 > 1000 si consiglia NIPT da eseguirsi  
In tempi utili in considerazione delle legge 194/78 per l'interruzione volontaria  
di gravidanza secondo i termini di legge “*

**Reazione della gravida :**

- Rabbia nei confronti del Gin curante per mancata informazione su NIPT
- Preoccupazione per quanto riferito dall'ecografista
- Ricerca di lab per NIPT urgente senza esito positivo

**Conclusione della vicenda :**

- Amniocentesi a 21 sett+ 6 gg per età materna > 35 anni
- Feto sano

**Esempio 2**

I nuovi LEA



LA DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA:  
QUALE INFORMAZIONE AGLI OPERATORI E ALLE DONNE

Nuovi LEA (2017)

Impatto economico complessivo: 771,8 milioni di euro



Beatrice Lorenzin  
Ministro della Salute

**CONDIZIONI DI ACCESSO ALLA DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA,  
IN ESCLUSIONE DALLA QUOTA DI PARTECIPAZIONE AL COSTO**

L'accesso alla diagnosi prenatale ha **due principali gruppi di indicazione**, che riguardano situazioni nelle quali il rischio di patologia fetale è aumentato al di sopra dei livelli medi della popolazione generale:

**1) Rischio procreativo prevedibile a priori** in quanto correlato ad una condizione biologica / genetica presente in uno o in entrambi i genitori o nella famiglia, da valutare in sede di consulenza genetica

**2) Rischio rilevato in corso di gravidanza:** difetti fetali evidenziati mediante ecografia alterazione di parametri biochimici/molecolari rilevati con sistemi validati ed erogati presso strutture appositamente individuate dalle regioni, predittivi di patologie fetali e/o cromosomiche/geniche, patologie infettive a rischio fetale.

## Nuovi LEA (2017)

**Le condizioni per le quali è previsto l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva sono:**

1) Per **le indagini citogenetiche:**

- probabilità di trisomia 21, o di altre anomalie cromosomiche (1/300 – 1/250) **calcolata secondo i metodi indicati dalle Regioni tra quelli basati sulla età materna in combinazione con altri parametri ecografici fetali e /o di laboratorio.**

Tale calcolo dovrà essere effettuato utilizzando:

- **specifici protocolli**
- nell'ambito di programmi che garantiscano **uniformità di accesso in tutto il territorio regionale,**
- in **Centri individuati dalle singole regioni e**
- sottoposti a **verifica continua della qualità.**

L'opzione da parte delle Regioni deve essere orientata all'adozione di **metodi di calcolo del rischio**

- **con una maggiore sensibilità diagnostica e**
- **un minor numero di falsi positivi**

tenuto conto dell'evoluzione della ricerca scientifica e tecnologica.

Scelta “epocale”!!  
Ma attenzione !



# ACCESSO ALLA DPN invasiva CON IL SSN



TEST DI SCREENING (riconosciuto come efficace delle Regioni Italiane)

Viene quindi meno il concetto di rischio aumentato correlato ad una età materna avanzata

- Viene richiesto che la valutazione del rischio avvenga:
  - nel contesto di programmi Regionali
  - in cui venga garantito l'accesso ai test da parte di tutte le gravide
- Le regioni dovranno definire quali test di screening utilizzare tenuto conto che devono scegliere quelli con una maggior sensibilità e % FP più bassa
- Disomogeneità di applicazione dei LEA nelle varie regioni ??

*Criticità!*



“STRUMENTI “  
DISPONIBILI

# STRATEGIE DELLO SCREENING PER LA TRISOMIA 21

**METODICHE DI SCREENING  
“TRADIZIONALI “**

**Cell free DNA su sangue  
materno**

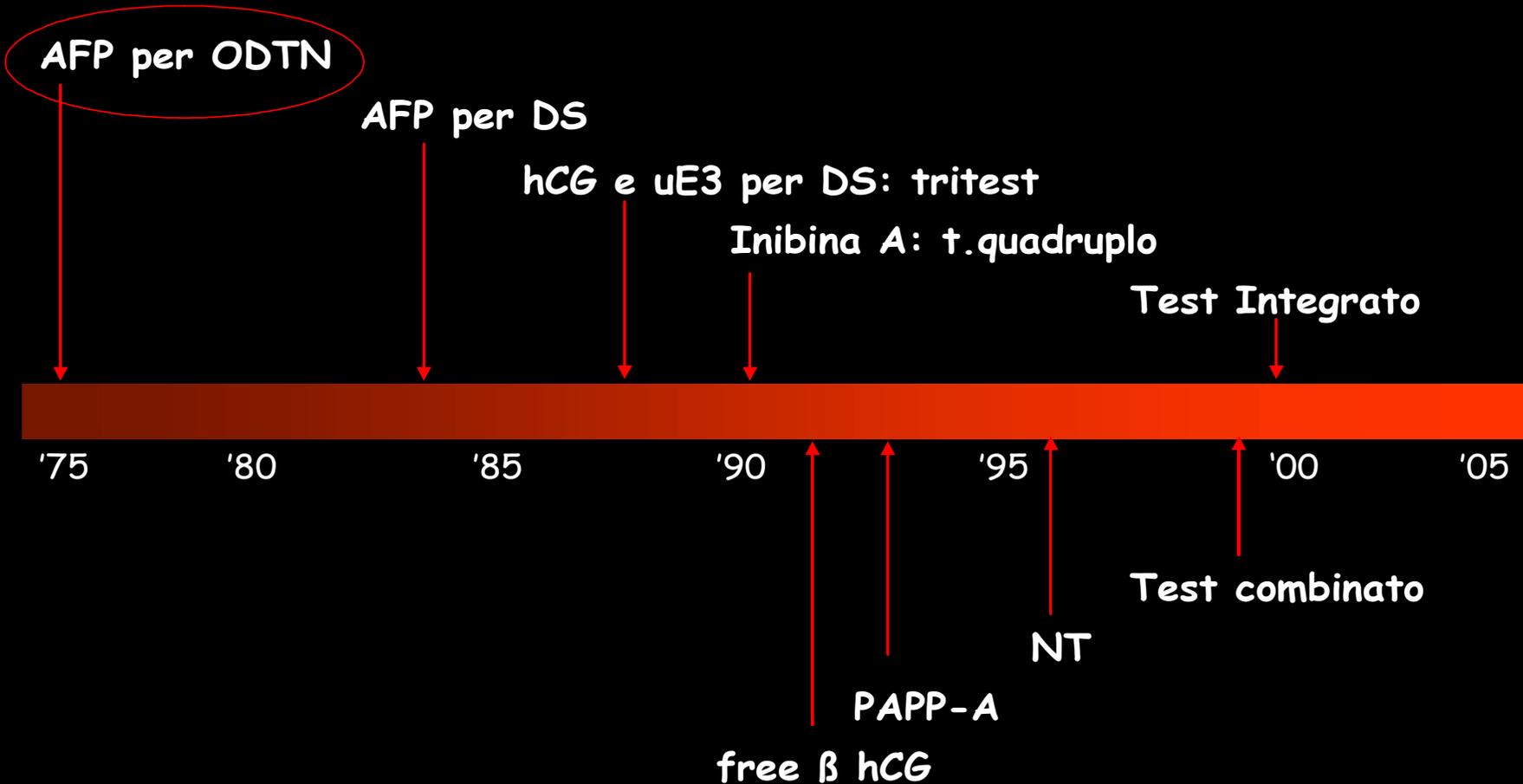
**DPN invasiva**

## **INFORMAZIONE :**

- CONTENUTI ?
- QUANDO ?
- CHI ?
- COME ?
- COMPRESIONE
- SCELTA VALIDAMENTE INFORMATA
- DOCUMENTAZIONE DELL' INFORMAZIONE

- **COMPLESSA NEI CONTENUTI**
- **NON FACILE DA VEICOLARE**
- **IMPORTANTE ANCHE DAL PUNTO DI VISTA MEDICO LEGALE**

# Lo screening prenatale ha oltre 30 anni di storia



# First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening (Review)



Cochrane  
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Aldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z

**126 studies** (152 publications)

**1,604,040** fetuses

**8454** Down's syndrome cases.

**60 test combinations** were evaluated formed from combinations of :

- 11 different ultrasound markers
- 12 serum tests.

The most frequently evaluated serum markers in combination with ultrasound markers were PAPP-A and free  $\beta$ hCG.

**69 studies; 1,173,853 fetuses including 6010 with Down's syndrome) DR was 87% (86 to 89%)**

**-Test strategies that combine ultrasound markers with serum markers, especially PAPP-A and free  $\beta$ hCG, and maternal age were significantly better than those involving only ultrasound markers (with or without maternal age) except nasal bone.**

**-They detect about nine out of 10 Down's affected pregnancies for a fixed 5% FPR.**

-Although the absence of nasal bone appeared to have a high diagnostic accuracy, only five out of 10 affected Down's pregnancies were detected at a 1% FPR.

- nuchal translucency (NT),
- nasal bone,
- ductus venosus Doppler,
- maxillary bone length,
- fetal heart rate,
- aberrant right subclavian artery,
- frontomaxillary facial angle,
- presence of mitral gap,
- tricuspid regurgitation,
- tricuspid blood flow and
- iliac angle 90 degrees)

- inhibin A,
- alpha-fetoprotein (AFP),
- free beta human chorionic gonadotrophin ( $\beta$ hCG),
- total hCG,
- pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A),
- unconjugated oestriol (uE3),
- disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM 12),
- placental growth factor (PIGF),
- placental growth hormone (PGH),
- invasive trophoblast antigen (ITA) (synonymous with hyperglycosylated hCG),
- growth hormone binding protein (GHBP) and
- placental protein 13 (PP13)



## REGIONE PIEMONTE

SINDROME DI DOWN - PRESTAZIONI 2015									
Tipo di test	N° test	% sul totale	N° test positivi	False Positive Rate %	DR%	N° veri positivi	N° falsi negativi	OAPR	OANR
Tritest	1346	5.6	164	12.2	80.0	4	1	1/41	1/1182
Integrato	18712	78.5	684	3.7	87.5	21	3	1/32	1/6009
Combinato	3767	15.8	345	9.1	92.6	25	2	1/14	1/1711
<b>Totale</b>	<b>23825</b>	<b>100</b>	<b>1193</b>	<b>5.0</b>	<b>89.3</b>	<b>50</b>	<b>6</b>	<b>1/24</b>	<b>1/3772</b>

# Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis

M. M. GIL\*, M. S. QUEZADA\*, R. REVELLO\*, R. AKOLEKAR\*† and K. H. NICOLAIDES\*†

\*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; †Fetal Medicine Unit, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK

2015

Trisomia 21	<b>99.2%</b> (95% CI, 98.5 – 99.6%)	<b>0.09%</b> (95% CI, 0.05 – 0.14%),
Trisomia 18	96.3% (95% CI, 94.3 – 97.9%)	0.13% (95% CI, 0.07 – 0.20)
trisomy 13 0.26%)	91.0% (95% CI, 85.0 – 95.6%)	0.13% (95% CI, 0.05 –
Monosomia X 0.34%)	90.3% (95% CI, 85.7 – 94.2%)	0.23% (95% CI, 0.14 –
Other sex chromosome aneuploidies	93.0% (95% CI, 85.8–97.8%)	0.14% (95% CI, 0.06–
0.24%)		
Twin pregnancies, trisomy 21 was	93.7% (95% CI, 83.6–99.2%	0.23% (95% CI, 0.00–

**BMJ Open Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis**

**BMJ**  
**2016**

Sian Taylor-Phillips,<sup>1</sup> Karoline Freeman,<sup>1</sup> Julia Geppert,<sup>1</sup> Adeola Agbebiyi,<sup>1</sup> Olalekan A Uthman,<sup>1</sup> Jason Madan,<sup>1</sup> Angus Clarke,<sup>2</sup> Siobhan Quenby,<sup>1</sup> Aileen Clarke<sup>1</sup>

### **Sensibilità**

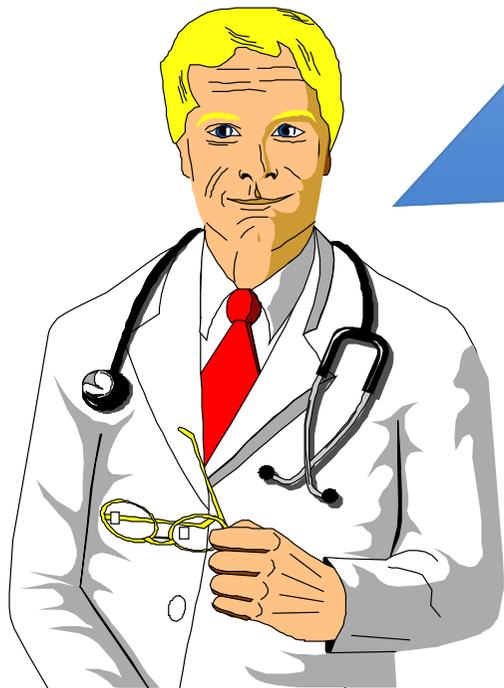
Trisomia 21            **99.3%** (95% CI 98.9% to 99.6%)

Trisomia 18            **97,4 %**(95% CI 95.8% to 98.4%)

Trisomia 13        **97,4%** (95% CI 86.1% to 99.6%)

**Specificità % (99.9% to 100%)** for all three trisomies.

- 100 000 pregnancies in the **general obstetric population**
- we would expect 417, 89 and 40 cases of Downs, Edwards and Patau syndromes to be detected by NIPT
- 94, 154 and 42 false positive results.
- Sensitivity was lower in twin than singleton pregnancies, reduced by 9% for Down



QUALI LE STRATEGIE DI  
INTEGRAZIONE DI TALI  
STRUMENTI NELLO  
SCREENING ?

# ECOGRAFIA



Misurazione della Translucenza nucale

Test Combinato

Test Integrato

NIPT



CONSENSUS STATEMENT

2016

All women should be offered a **first-trimester ultrasound scan** according to ISUOG guidelines, regardless of their intention to undergo cfDNA testing



# ECOGRAFIA

## NIPT



**Il NIPT non deve essere offerto**  
in caso di riscontro di :

- NT ispessita
- Malformazioni

In questi casi è invece opportuno  
considerare la DPN invasiva



NT n.n. ma screening positivo per cromosomopatia

More importantly, the role of cfDNA testing as an alternative to standard invasive testing in **women** considered to be **at very high risk** after combined screening ( $>1:10$ ) **but with no ultrasound anomaly should be evaluated in prospective studies.**

Expert opinion currently suggests that **cfDNA testing should not replace routinely invasive testing in this group**

in this population, **only 70%** of the chromosomal abnormalities are trisomy 21, 18 or 13, and that **chromosomal microarray analysis, if offered**, is able to detect a large number of additional anomalies.

Invasive testing based on a **woman's preference** or **background risk** (maternal age, previous history, fetal ultrasound anomaly)

with no further individual risk calculation.

- An invasive test **might be discussed** in light of the recently **reported reduction in the risk of invasive procedures**,
- as well as the increase in cytogenetic resolution provided by **microarray techniques**.

However,

- the cost of this option is not usually covered by most national insurance policies and
- it should not be recommended beyond the context of clinical trials and until sufficient peer-reviewed data and validation studies have been published.

Bisogna avere  
consapevolezza di alcuni  
limiti dello screening e  
trasmetterla alle gravide



# Parental Decisions about Prenatal Screening and Diagnosis among Infants with Trisomy 21 in a National Cohort with High Uptake of Combined First-Trimester Screening

Caroline Borregaard Miltoft<sup>a,b</sup> Camilla B. Wulff<sup>a,b</sup> Susanne Kjærgaard<sup>c</sup>  
Charlotte K. Ekelund<sup>a</sup> Ann Tabor<sup>a,b</sup> the Danish Fetal Medicine Study Group

Fetal Diagn Ther 2017

National cohort ; high uptake of combined first-trimester test  
2009-2012 : 232.962 pregnancy

Uptake cFTT:	91,6%
IPD after + cFTT	82,8%
N° of tr. 21	552
TOP	82,2%

## **N° tr 21 born alive:102**

cFTS true positive	21,6%
Not obtained	30.4%
cFTS false negative	48%

Risk between 1:300 - 1:1000 ( **46,9%** of cases)

Article original

## Analyse du parcours de dépistage prénatal des femmes ayant donné naissance en France à un enfant atteint de trisomie 21



*Analysis of prenatal follow-up strategies for trisomy 21 affected pregnancies in France*

J.-M. Dupont<sup>a,c,\*</sup>, B. Simon-Bouy<sup>a,d</sup>, A. Zebina<sup>b</sup>, F. Pessione<sup>b</sup>, D. Royère<sup>b</sup>, M. Doco-Fenzy<sup>a,e</sup>, le groupe de Cytogénétique constitutionnelle de l'ACLF (GFCC)<sup>1</sup>

2017



### Tableau 2

Répartition du score de risque des naissances d'enfants atteints de trisomie 21 avec un test de dépistage prénatal non à risque.

Score de risque	<i>n</i>	%
1/250-1/300	23	7,4
1/300-1/500	74	23,8
1/500-1/1000	80	25,7
1/1000-1/2000	50	16,1
< 1/2000	84	27,0
Total	311	100,0

# Analysis of Down syndrome failed to be diagnosed after prenatal screening

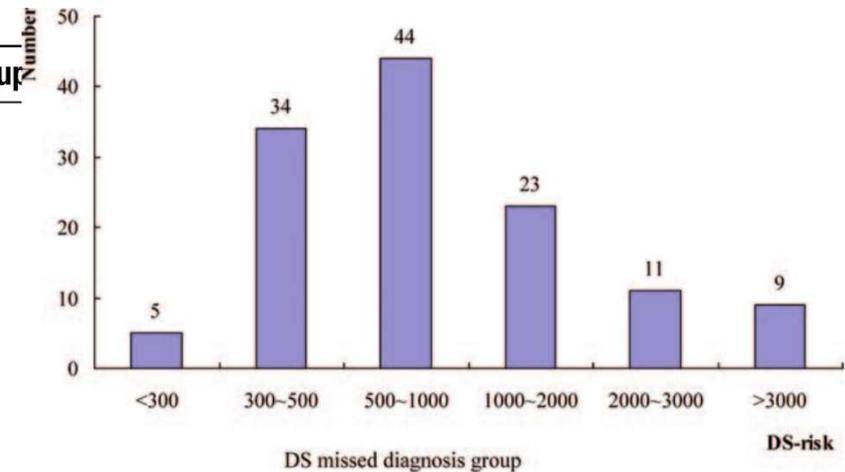
## A multicenter study

Tao Jiang, MS<sup>a</sup>, Jie Ding, MS<sup>b</sup>, Xiao-Qing Zhang, MS<sup>c</sup>, Xiao-Juan Zhang, MS<sup>a</sup>, Bin Zhang, MS<sup>c</sup>, Ting Wang, MS<sup>b,\*</sup>, Bin Yu, PhD<sup>c,\*</sup>

**Table 5**

Compared the distribution of 2 groups according to DS-risk.

	DS missed diagnosis group		Normal control group
N	126 (100%)		131 (100%)
<300	5 (4.0%)		0 (0%)
300-500	34 (27.0%)	<b>61%</b>	5 (3.8%)
500-1000	44 (34.9%)		7 (5.3%)
Total (<1000)	83 (65.9%)		12 (9.2%)
1000-2000	23 (18.3%)		15 (11.5%)
2000-3000	11 (8.7%)		9 (6.9%)
Total (<3000)	117 (92.9%)		36 (27.5%)
>3000	9 (7.1%)		95 (72.5%)



DS = Down syndrome.

**The error source of prenatal screening test** was related to many factors, including:

- the affected factors of the indexes of AFP, fbhCG, uE3, PAPP-A,
- the population data which we used to calculated the risk,
- the establishment of MoM,
- methodology selection,
- experimental error,
- and so on.



# STRATIFICAZIONE FALSI NEGATIVI

Rischi tra 1/	360-400	410-990	1000-1990	2000-2990	3000-3990	4000-4990	5000-5990	6000-10000	>10000
N° casi	7	39	27	10	3	5	5	4	7
	46%								

- Casi totali presi in esame: 107
- 77.6% tra 1/360 e 1/2500 (83 casi)
- 22.4% tra 1/2500 e <1/100000 (24 casi)
- 68.2% tra 1/360 e 1/2000 (73 casi)

# Parental Decisions about Prenatal Screening and Diagnosis among Infants with Trisomy 21 in a National Cohort with High Uptake of Combined First-Trimester Screening

Caroline Borregaard Miltoft<sup>a,b</sup> Camilla B. Wulff<sup>a,b</sup> Susanne Kjærgaard<sup>c</sup>  
Charlotte K. Ekelund<sup>a</sup> Ann Tabor<sup>a,b</sup> the Danish Fetal Medicine Study Group

Fetal Diagn Ther 2017

The group of women at high risk declining further testing can be decreased by 60-94% by introducing cfDNA test

The TOP rate among these women remained lower than in the group directly opting for invasive test after High risk assessment

Contingent policy:

Cut off 1/1000

## Counseling for non-invasive prenatal testing (NIPT):

what pregnant women may want to know

D. Oepkes\*†, Y. Yaron‡, P. Kozlowski§,  
M. J. Rego de Sousa¶, J. L. Bartha\*\*,  
E. S. van den Akker††, S. M. Dornan‡‡,  
E. Krampfl-Bettelheim§§, M. Schmid¶¶, M. Wielgos\*\*\*,  
V. Cirigliano†††, G. C. Di Renzo†††, A. Cameron§§§,  
P. Calda¶¶¶ and A. Tabor\*\*\*\*

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 1–5

**Some women may elect not to accept the cut-off of 1 in 200 or 1 in 300 used to consider them ‘low risk’;**

They may want to have **optimal certainty that their fetus does not have Down syndrome and request an invasive test.**

In healthcare systems in which the women do have that choice, **they require some comparative data on various tests before being able to make an ‘informed choice**

This is particularly important to prevent serious disappointment, **if not medicolegal issues**, in those cases in which the (serum/NT) screening test gave a reassuring (risk < 1:300) result, but at birth **the child was found to have Down syndrome**

## Canadian practice guideline table from 2011 (Joint SOGC-CCMG Clinical Practice Guideline, No. 261)

Test	Trimester	DR	FPR	OAPR
Maternal age	1 <sup>st</sup> & 2 <sup>nd</sup>	44%	16%	1:218
Triple test	2 <sup>nd</sup>	71%	7.2%	1:59
Quadruple test	2 <sup>nd</sup>	77%	5.2%	1:50
FTS	1 <sup>st</sup>	83%	5.0%	1:27
Serum IPS	2 <sup>nd</sup>	85%	4.4%	1:26
IPS	2 <sup>nd</sup>	88%	3.0%	1:20
NIPT	1 <sup>st</sup> & 2 <sup>nd</sup>	99.5%	0.2%	1:3–5:6*

\*In low-risk group, around 1 in 2–3; in high-risk group, around 5 in 6.

DR, detection rate; FPR, false-positive rate; FTS, first-trimester combined test; IPS, integrated prenatal screening; NIPT, non-invasive prenatal testing; OAPR, odds of being affected given a positive result.



La attuale pressione  
**medico-legale** rappresenta  
un problema reale nello  
screening e DPN ???

# Invasive Prenatal Diagnostic Testing Recommendations are Influenced by Maternal Age, Statistical Misconception and Perceived Liability

2017

Talya Miron-Shatz<sup>1,2</sup> & Sivan R. Rapaport<sup>3</sup> & Naama Srebnik<sup>4,5</sup> & Yaniv Hanoch<sup>6</sup> &  
Jonina Rabinowitz<sup>1</sup> & Glen M. Doniger<sup>7</sup> & Linda Levi<sup>8</sup> & Jonathan J. Rolison<sup>9</sup> &  
Avi Tsafir<sup>4</sup>

Funding policy and medico-legal climate  
are part of physicians' reality and might  
permeate clinical decisions.

# Invasive Prenatal Diagnostic Testing Recommendations are Influenced by Maternal Age, Statistical Misconception and Perceived Liability

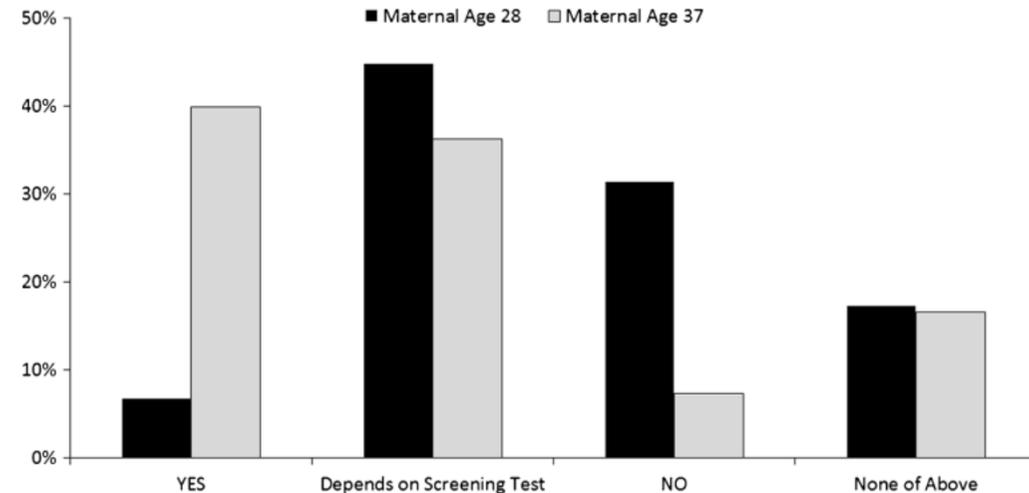
Talya Miron-Shatz<sup>1,2</sup> & Sivan R. Rapaport<sup>3</sup> & Naama Srebnik<sup>4,5</sup> & Yaniv Hanoch<sup>6</sup> & Jonina Rabinowitz<sup>1</sup> & Glen M. Doniger<sup>7</sup> & Linda Levi<sup>8</sup> & Jonathan J. Rolison<sup>9</sup> & Avi Tsafirir<sup>4</sup>

J Genet Counsel

2017

2011-2012

Medici partecipanti : 171



Our data show that physicians' decisions are swayed by

**the age of the expectant mother in the absence of clinical justification.**

However, clinical data show that the detection rate for women over 35 years of age during preliminary prenatal screening is higher compared to the detection rate for their younger counterparts

(89.8% of DS pregnancies vs. 66.7% of DS pregnancies) (Simpson, 2012)

# Invasive Prenatal Diagnostic Testing Recommendations are Influenced by Maternal Age, Statistical Misconception and Perceived Liability

2017

Talya Miron-Shatz<sup>1,2</sup> & Sivan R. Rapaport<sup>3</sup> & Naama Srebnik<sup>4,5</sup> & Yaniv Hanoach<sup>6</sup> & Jonina Rabinowitz<sup>1</sup> & Glen M. Doniger<sup>7</sup> & Linda Levi<sup>8</sup> & Jonathan J. Rolison<sup>9</sup> & Avi Tsafirir<sup>4</sup>

The second important factor influencing whether physicians made a different recommendation for a younger vs. older woman was concern **over liability in potential litigation if they did not recommend amniocentesis.**

The physician's assessment of the risk of a lawsuit unless they recommend amniocentesis has previously been demonstrated to play a role in physicians' decisions.

(Bishop, Federman, & Keyhani, 2010)

clinical decision making nowadays is also impacted by concerns over **malpractice suits** (ACOG, 2013)

Our results suggest that OB/GYN physicians' choices regarding prenatal diagnosis are influenced by the medico-legal climate and might demonstrate the practice of defensive medicine.

# Invasive Prenatal Diagnostic Testing Recommendations are Influenced by Maternal Age, Statistical Misconception and Perceived Liability

Talya Miron-Shatz<sup>1,2</sup> & Sivan R. Rapaport<sup>3</sup> & Naama Srebnik<sup>4,5</sup> & Yaniv Hanoch<sup>6</sup> & Jonina Rabinowitz<sup>1</sup> & Glen M. Doniger<sup>7</sup> & Linda Levi<sup>8</sup> & Jonathan J. Rolison<sup>9</sup> & Avi Tsafir<sup>4</sup>

J Genet Counsel

2017

## *“What should be done and what could be done”*

- Conoscenze scientifiche
- Linee guida

Diritto alla Salute

- Ampia informazione su
- Test di Screening
  - DPN invasiva

Diritto all'autodeterminazione

Questi due diritti non vanno assolutamente confusi !!

# CRITICITA' CORRELATE ALL'INFORMAZIONE SU TEST DI SCREENING E DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA



- Gli Operatori sanitari devono confrontarsi con **conoscenze che si aggiornano molto velocemente**
- Difficoltà attuale di definizione di **uno standard operativo durevole nel tempo**
- Necessità di rispettare la possibilità di **autodeterminazione** della persona assistita in merito al percorso da intraprendere

# Quale “errore” potrebbe commettere oggi l’operatore sanitario ??

Consigliare/Prescrivere **a priori**  
una DPN invasiva  
senza informazione sullo screening  
o  
nonostante il test di screening  
indichi in basso rischio

Non discutere **a priori**  
la DPN invasiva  
  
se il test di screening  
Indica un basso rischio

La gravida di qualunque età  
deve essere informata in merito  
ai test di screening e alla DPN invasiva !



Ma noi operatori sanitari dobbiamo  
informare la gravida  
del **NIPT** durante il *counselling*  
attualmente previsto per i test di  
screening della trisomia 21 ??

# Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges

International Journal of Women's Health 2015:7



# An Economic Analysis of Cell-Free DNA Non-Invasive Prenatal Testing in the US General Pregnancy Population

Peter Benn<sup>1\*</sup>, Kirsten J. Curnow<sup>2</sup>, Steven Chapman<sup>3</sup>, Steven N. Michalopoulos<sup>4</sup>, John Hornberger<sup>5,6</sup>, Matthew Rabinowitz<sup>3</sup>

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0132313 July 9, 2015

## Results

**Replacing conventional screening with NIPT would reduce healthcare costs if it can be provided for **\$ 744 or less** in the general pregnancy population.**

The most influential variables were:

- timing of screening entry,
- screening costs, and
- pregnancy termination rates.

Of the 13,176 affected pregnancies undergoing screening, NIPT detected 96.5% (12,717/13,176) of cases, compared with 85.9% (11,314/13,176) by conventional approaches.

**NIPT reduced invasive procedures by 60.0%,**

with NIPT and conventional methods resulting in 24,596 and 61,430 invasive procedures, respectively.

**The number of procedure-related euploid fetal losses was reduced by 73.5% (194/264) in the general screening population.**

Review

## Unfair discrimination in prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA?

Vasilija Rolfes, Dagmar Schmitz\*

*Institute for History, Theory and Ethics of Medicine, University Hospital RWTH Aachen, Wendlingweg 2, 52074 Aachen, Germany*



### The fallacy: **high risk and reimbursement**

the idea of reproductive autonomy is strongly linked to a fair equality of individual opportunities.

Therefore, **reimbursement of the costs does not seem to be a matter of justice in health care, but of social justice.**

Consequently, questions of distribution of scarce resources should be discussed in terms of social justice and not in terms of justice in health care.

If prenatal testing is seen as an important instrument in order to restore the full individual range of opportunities, than **free access** to prenatal aneuploidy screening should be provided for every pregnant woman.

If this is not possible in a given health care system, than **it should at least be provided for women with a low income.**

To presuppose a higher individual risk for an aneuploidy in the fetus as a criterion for reimbursement represents in contrast a medical fallacy and leads to unfair discrimination in prenatal medicine, because it neglects the relevant aspects of social justice.

## SCREENING PRENATALE DELLA SINDROME DI DOWN

2015

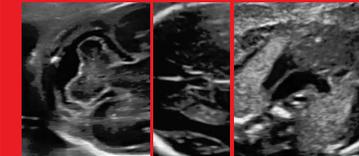
### APPENDICE

#### TEST DEL DNA LIBERO CIRCOLANTE NEL SANGUE MATERNO

6. Il test va proposto previo adeguato counselling da parte di un ginecologo o di un genetista, e con il consenso informato della donna.
7. Il test va integrato con le strategie di screening attuali, non sostituendosi a queste. A tutte le gestanti deve essere offerta un'ecografia a 11-13+6 settimane in accordo con linee guida SIEOG indipendentemente dalla loro intenzione di effettuare il cfDNA test.
8. Ogni gestante può decidere di sottoporsi a test invasivo, cfDNA test o nessun ulteriore test dopo calcolo del rischio individuale. Nuovi cut-off dovrebbero essere definiti su base locale/nazionale in relazione alle risorse disponibili e alle priorità del Sistema Sanitario Nazionale. Tuttavia, per un rischio particolarmente alto, oltre un cut-off da determinare, dovrebbe essere offerto solo un test diagnostico invasivo per l'alta percentuale di cromosomopatie che possono essere diverse da quelle diagnosticabili con il cfDNA test, in questo sottogruppo. In tale popolazione, inoltre, il tasso di falsi negativi del cfDNA test è elevato anche per le trisomie rilevabili dal test.

Società Italiana di  
Ecografia Ostetrico Ginecologica

LINEE GUIDA SIEOG  
Edizione 2015



SIEOG



# Dépistage prénatal non invasif : on a déjà changé d'ère

## *Non-invasive prenatal testing: A new era has already come*

I. Nisand

## INFO ARTICLE

**Mots clés :**  
 Dépistage prénatal non invasif  
 Sang maternel  
 Trisomie 21

**Keywords:**  
 Non-invasive prenatal testing  
 Maternal blood  
 Down's syndrome

Ce qui vient de changer pour nous tous qui avons la difficile tâche d'informer nos patientes de manière loyale, ce sont les explications que nous leur devons en début de grossesse sur les nouvelles possibilités non invasives de dépistage prénatal des anomalies chromosomiques. Il n'est en effet plus possible aujourd'hui, voire déconseillé [1], de passer sous silence, au prétexte que le remboursement n'est pas encore au rendez-vous, la possibilité de dépister sur le sang maternel circulant les anomalies chromosomiques de leur fœtus. L'obligation d'information, sur laquelle personne ne transige, s'impose d'ailleurs à nous quelle que soit notre position personnelle sur le dépistage prénatal. Il s'agit d'un droit des patients assimilé aux droits de l'homme en général. Il en est de même d'ailleurs pour le dépistage sérique et échographique, imparfait, coûteux en argent et en pertes fœtales : on peut être contre, mais on ne peut pas en cacher l'existence. On peut le déconseiller, mais pas en décider à la place des couples. Avec le DPNI on passe de 4 % à 40 % de valeur prédictive en cas de test anormal. C'est plus qu'une simple évolution ; c'est un véritable changement de nature.

De nombreuses instances françaises, dont le Comité consultatif national d'éthique en juillet 2013, ont conseillé de manière très pragmatique d'insérer ce nouveau dépistage prénatal dans le dépistage actuel pour en diminuer l'invasivité. Une femme classée dans le groupe à risque de porter un enfant trisomique 21 pourrait effectuer ce test avant de mettre en œuvre un prélèvement ovulaire. Cette option n'est pas raisonnable car le dépistage existant a une sensibilité de l'ordre de 85 % ce qui veut dire que, pour 15 % des femmes qui portent un enfant trisomique, le diagnostic de l'anomalie chromosomique bel et bien existante ne sera pas fait. Découvrir après la naissance qu'un autre test aurait, lui, détecté l'anomalie [2] à 100 %, serait une déconvenue

importante qui animerait son sentiment d'injustice de n'avoir pas été informée de l'existence de ce test. A posteriori, le prix restant à charge apparaîtra comme bien modique en regard de l'appauvrissement pour une famille que représente jusqu'ici en France la naissance d'un enfant handicapé. Proposer en première ligne un test de dépistage à 85 % donnant accès secondairement à un dépistage à 100 %, aucun épidémiologiste ne peut approuver raisonnablement une telle proposition. Bien que les 5 % de femmes pour qui le test actuel est faussement positif puissent désormais éviter le prélèvement invasif, nombre de patientes ne peuvent même pas accéder au dépistage, soit parce qu'elles sont trop âgées (le dépistage est d'emblée positif au-delà de 42 ans et donc inutile) soit parce que les délais sont dépassés. Quels que soient les risques du prélèvement invasif annoncés à la patiente, la perte fœtale accidentelle entraîne un tel sentiment d'injustice qu'il sera difficile d'expliquer qu'on ne pouvait pas faire autrement même si la patiente, correctement informée de ce risque, avait donné son accord écrit :

- les laboratoires français ne sont pas prêts ? Ceci ne dispense pas de donner l'information, car d'autres le sont et les prélèvements voyagent fort bien ;
- la sécurité sociale française n'est pas prête ? Mais d'autres assurances le sont peut-être et les patientes ont le droit de choisir comment elles dépensent leur argent ;
- les publications françaises « d'évaluation médico-économique » n'ont pas encore été écrites ? Mais les publications étrangères ont déjà tout démontré, y compris la faisabilité en population à bas risque et le coût moins élevé du DPNI en première ligne grâce aux amniocentèses évitées [3]. La réduction du nombre de prélèvements est en effet de l'ordre de 95 % et les pertes fœtales à caryotype normal sont diminuées de 99 %. À un iota souscrit près, on trouvera en France les mêmes résultats. Mais avec du retard !
- il y a 2 % d'échecs à la technique ? On peut toujours revenir à l'ancienne méthode si la nouvelle est mise en échec ;
- certaines anomalies chromosomiques ne sont pas détectées ? Mais avec le dépistage classique, pas non plus et l'échographie reste indispensable qui montre la triploïdie et autres malformations que ne voit pas le DPNI ;
- certaines anomalies maternelles donneront des faux positifs ? Oui, mais il n'est pas question de se servir de ce test comme diagnostic. Sa positivité impose une vérification chromosomique.

470

Éditorial / Gynécologie Obstétrique &amp; Fertilité 42 (2014) 469–470

L'âge moyen des femmes de France à la première grossesse ne cesse d'augmenter et notre société plébiscite le dépistage prénatal. On ne peut pas jeter la pierre à un couple qui souhaite que son enfant soit en bonne santé. Nous médecins avons l'obligation, puisque le dépistage prénatal est un fait admis de notre société, de l'améliorer en en diminuant les effets adverses dont le plus grave est la perte de la grossesse après avoir reçu un résultat attestant de la normalité chromosomique. Un dépistage qui tue son objet, même une fois sur 200, est inacceptable et si tout le monde s'est habitué à l'inacceptable, c'est parce qu'il n'y avait pas d'autre solution. Mais aujourd'hui, il y en a une.

Le seul écueil majeur et prévisible de cette évolution du dépistage prénatal n'est ni financier ni technique, ni même médico-économique, c'est le niveau de consentement et de compréhension des couples, donc de libre arbitre, qui de toutes façons est déjà très bas. Plus la mise en œuvre d'un test est aisée et gratuite plus le degré de consentement par défaut d'information baisse. Il ne serait pas acceptable pour la France d'instaurer un programme national de dépistage prénatal où les couples ne soient pas vraiment à l'origine de la demande, ni même en capacité de le refuser. La décision de dépistage prénatal dans ce domaine si sensible ne peut sûrement pas être collective et doit rester dans la sphère privée. Sans quoi, ce recul brutal des libertés individuelles pourrait nous être reproché à juste escient.

Je suis donc favorable à un DPNI proposé en première ligne et pris en charge totalement par la collectivité à un tarif correctement négocié avec les laboratoires qui leur permette de faire les investissements en matériels et en compétences nécessaires. Le DPNI devrait être conditionné par un réel consentement des

parents à sa réalisation. De plus, les médecins devraient se positionner tous ensemble et de manière visible et audible en faveur d'une aide décente de notre pays aux handicapés, qui existeront toujours quelle que soit la pertinence des dépistages, si on ne veut pas que se produise ce que prédit David Le Breton, que « La génétique devienne une ambiance sociale, une forme de religion à tonalité intégriste ».

### Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

### Références

- [1] Commission d'échographie du CNGOF. Note d'information pour les patientes; 2013.
- [2] Bianchi DW, et al. Care Study Group: DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *NEJM* 2014;370:799–808.
- [3] Song K. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern Fetal Neonat Med* 2013;26:1180–5.

I. Nisand  
 Unistra, CHU de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

Adresse e-mail : israel.nisand@chru-strasbourg.fr (I. Nisand)

Reçu le 23 avril 2014  
 Disponible sur Internet le 20 juin 2014



Éditorial

## Dépistage prénatal non invasif : on a déjà changé d'ère

*Non-invasive prenatal testing: A new era has already come*

I. Nisand



- Nombreuses instances françaises, dont le Comité consultatif national d’Ethique en juillet 2013, ont conseillé de manière très pragmatique d’insérer ce nouveau dépistage prénatal dans le dépistage actuel pour en diminuer l’invasivité.
- Une femme classée dans le groupe à risque de porter un enfant trisomique 21 pourrait effectuer ce test avant de mettre en oeuvre un prélèvement ovulaire
- Cette option n’est pas raisonnable car le dépistage existant a une sensibilité de l’ordre de 85% , ce qui veut dire que, **pour 15% des femmes qui portent un enfant trisomique le diagnostic de l’anomalie chromosomique bel et bien existante ne sera pas fait!**

Éditorial

Dépistage prénatal non invasif : on a déjà changé d'ère

*Non-invasive prenatal testing: A new era has already come*

I. Nisand



- Découvrir après la naissance qu'un autre test aurait lui, détecté l'anomalie à 100%, serait une déconvenue importante qui **animerait son sentiment d'injustice de n'avoir pas été informée de l'existence de ce test .**
- *A posteriori* , **le prix restant à charge apparaîtra comme bien modique** en regard de l'appauvrissement pour une famille que représente Jusqu'ici en France la naissance d'un enfant handicapé

Éditorial

Dépistage prénatal non invasif : on a déjà changé d'ère

*Non-invasive prenatal testing: A new era has already come*

I. Nisand



■ **Les laboratoires français ne sont pas prêts ?**

**Ceci ne dispense pas de donner l'information**, car d'autres le sont et les prélèvements voyagent fort bien ;

■ **la sécurité sociale française n'est pas prête ?**

Mais d'autres assurances le sont peut-être **et les patientes ont le droit de choisir comment elles dépensent leur argent ;**

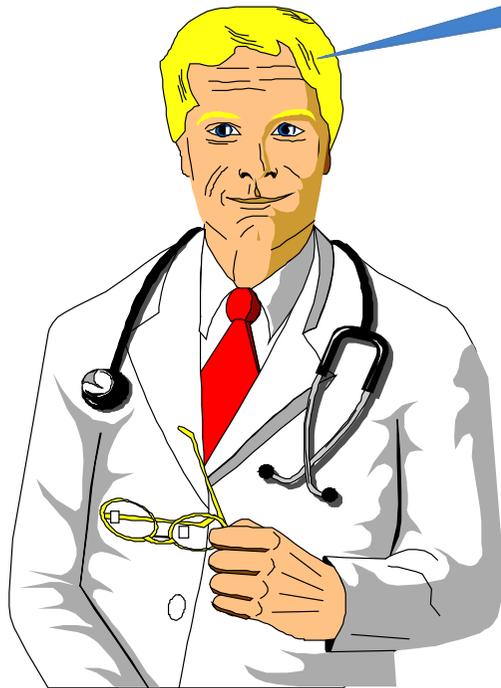
■ **Les publications françaises « d'évaluation médico-économique » n'ont pas encore été écrites ?**

Mais les publications étrangères ont déjà tout démontré , **y compris la faisabilité en population à bas risque** et le coût moins élevé du DPNI en première ligne grâce aux amniocentes évitées. La réduction du nombre de prélèvements est en effet de l'ordre de 95 % et les pertes fœtales à caryotype normal sont diminuées de 99 %.

**On trouvera en France les mêmes résultats.**

**Mais avec du retard !**

Dobbiamo quindi tenere  
presente queste  
argomentazioni ma ...c'è  
dell'altro !!



## ORIENTAMENTI GIURISPRUDENZIALI ATTUALI IN TEMA DI NASCITA INDESIDERATA

Corte di Cassazione sez III ° civile  
2/10/2012 n° 16754

“ Onere del medico risultava quello di provvedere ad una **completa informazione circa le possibilità ( tutte le possibilità ) di indagini diagnostiche** , più o meno rischiose, e circa le percentuali di false negatività offerte dal test prescelto ( test in ipotesi da suggerire , non certo da eseguire sic et simpliciter, in guisa di scelta sostitutiva e di assunzione del rischio parimenti sostitutivo), onde consentire alla gestante **una decisione il più aderente possibile alla realtà della sua gestazione** ”.

Corte di Cassazione sez . III civile  
2/10/ 2015 n° 24220

- “Compete al sanitario l’individuazione degli esami diagnostici e delle terapie (o dell'intervento chirurgico) da praticare nel caso concreto, **ma** , contrariamente a quanto ritenuto dal giudice di merito ,
- **egli non può esimersi dal prospettare la possibilità, nota alla scienza, di esami o terapie (o interventi) alternativi o complementari, pur se comportanti dei costi e dei rischi maggiori,**
  - essendo rimessa al paziente la valutazione dei costi e dei rischi (cfr. Cass. n. 19731/14),
  - **previa adeguata prospettazione degli uni e degli altri da parte del medico”.**



OK ... L'INFORMAZIONE DEVE  
ESSERE COMPLETA e  
DOCUMENTATA MA ....

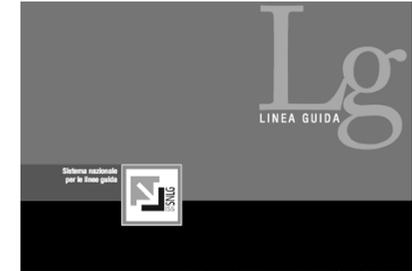


QUALI SONO I CONTENUTI  
DELL'INFORMAZIONE DOVUTA  
?

# Diagnosi prenatale della sindrome di Down

Validità ed efficacia degli esami diagnostici

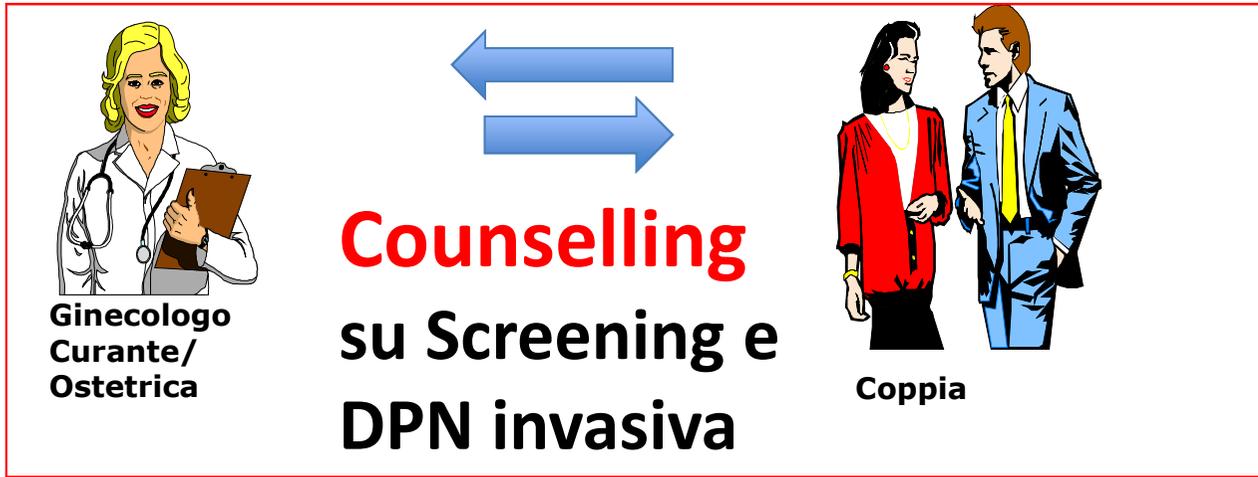
2011



- Descrizione accurata e bilanciata del **quadro clinico della s. di Down**
- **Descrizione percorso** DPN della s. di Down ( vantaggi, svantaggi dei diversi test disponibili )
- Ipotesi delle decisioni che sarà necessario prendere nei diversi momenti del percorso
- Spiegazione accurata sul fatto che **i test di screening non offrono la certezza della diagnosi**
- Spiegazione accurata del **significato probabilistico del test**
- **Informazioni su CVS e amniocentesi**

CHI DEVE FORNIRE  
L'INFORMAZIONE  
e QUALE E' IL MOMENTO PIU'  
OPPORTUNO PER FARLO ?





## ➤ **Al primo controllo clinico**

- con possibilità per la donna /coppia di porre quesiti e ottenere dal sanitario risposte soddisfacenti
- che si conclude con una scelta da parte della gravida /coppia su quanto proposto.

## Le nostre linee guida ??



D. Dall'Amico, E. Viora

E' consigliabile **informare tutte le donne** , indipendentemente dall'età , della differenza fra un test di screening e un test diagnostico ; **a tutte dovrebbe essere offerta la possibilità di considerare i vantaggi e gli svantaggi** dell'uno e dell'altro .

**Il momento migliore** per l'espletamento della procedura di informazione è individuabile nel **colloquio con il ginecologo e/o ostetrica curante nel corso del primo controllo clinico in gravidanza**

## Diagnosi prenatale della sindrome di Down

Validità ed efficacia degli esami diagnostici

2011



Il **professionista della salute al primo incontro** deve offrire alla donna in gravidanza una Corretta informazione sul percorso per la diagnosi prenatale della sindrome di Down.

- Descrizione accurata e bilanciata del quadro clinico della s. di Down
- Descrizione percorso DPN della s. di Down ( vantaggi, svantaggi dei diversi test disponibili )
- Ipotesi delle decisioni che sarà necessario prendere nei diversi momenti del percorso
- Spiegazione accurata sul fatto che i test di screening non offrono la certezza della diagnosi
- Spiegazione accurata del significato probabilistico del test
- Informazioni su CVS e amniocentesi

## SCREENING PRENATALE DELLA SINDROME DI DOWN

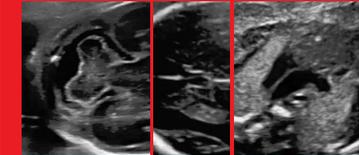
2015

### 2. Indicazioni

- 2.1 Lo screening prenatale per la trisomia 21 deve essere offerto a tutte le pazienti, indipendentemente dall'età materna, dopo essere state adeguatamente informate (Evidenza II-a. **Livello di raccomandazione A**).
- 2.2 L'informazione deve essere offerta in occasione delle prime visite prenatali, e può essere fornita da parte del medico di famiglia, del medico ginecologo o dell'ostetrica, e anche attraverso materiale scritto (Livello di raccomandazione B).  
L'informazione deve specificare cos'è un test di screening, alla ricerca di quale patologia è rivolto, quali sono i test a disposizione e, per ognuno di essi, la sensibilità, i falsi positivi e i falsi negativi.

Società Italiana di  
Ecografia Ostetrico Ginecologica

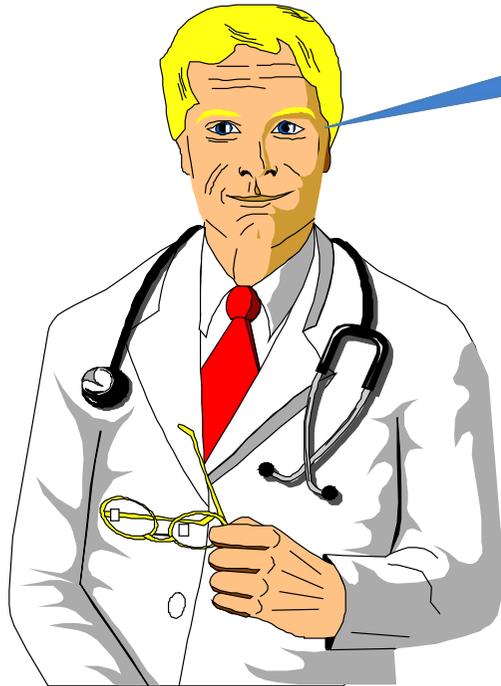
LINEE GUIDA SIEG  
Edizione 2015



SIEG

EDITEAM  
L'ALTA QUALITÀ DELLA FORMAZIONE

MODALITA' PIU'  
ADEGUATA PER  
IL COUNSELLING ??



## INFORMAZIONE

Test combinato ? Senta....  
Facciamo questo esame e poi  
ci sentiamo...

Se fosse mia moglie , io  
farei così.....

ardi, faccio il ginecologo  
anni secondo la  
pe... lei deve  
fa.....

Le... amniocentesi  
ha p... 5 anni ;  
i vada... e poi  
vediamo.....

Screening ?? Lei è  
troppo giovane.  
Non le consiglio di  
effettuarlo!

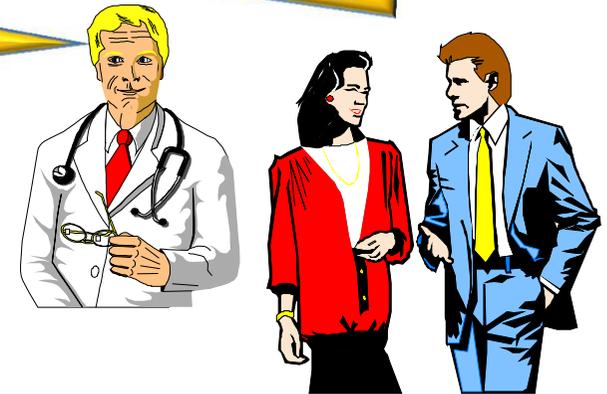
**Approccio “paternalistico”  
da evitare nel modo più assoluto**



## INFORMAZIONE

*Con l'ecografia si vede se il bambino ha la sindrome di Down? Se il test combinato è negativo allora il bambino sarà sano? Se il Dottore dice che il feto è normale allora avremo un figlio normale!*

*Uuuuhm...!??*



- **L'aspettativa della coppia** : avere informazioni su ogni aspetto della salute del feto
  - Spesso tali aspettative sono eccessive rispetto a quanto degli esami prenatali possono dare.
- E' indispensabile invece che la Coppia :**
- conosca con chiarezza i limiti dell'indagine proposta
  - possa mettere in discussione le proprie aspettative di totale rassicurazione
  - possa affrontare l'esame con consapevolezza e realismo

## INFORMAZIONE



Essere gravida è un momento importante della sua vita ma .... È necessario informarvi che qualcosa potrebbe non andare per il giusto verso



Per capirlo disponiamo di diversi strumenti:

- di screening
- diagnostici

Come intendete procedere ??

Ogni qual volta che ne parleremo insieme sarà necessario che le vostre decisioni vengano annotate sul diario clinico o meglio su di un documento predisposto “*ad hoc*”

## **INFORMAZIONE**

**Si ... ma cosa ci consiglia di fare ??**



**Non esiste una strada da seguire che vada bene per tutte le Coppie.**

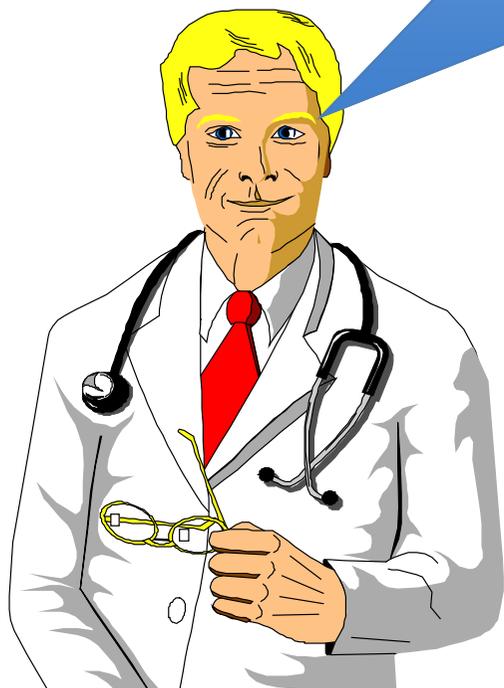
**Esistono diverse metodiche di indagine Idonee ad ottenere informazioni sulla salute del feto ( invasive e non ).**

**E' necessario che ogni Coppia individui quali informazioni possono essere adeguate al proprio progetto genitoriale e come ottenerle**



SIAMO VERAMENTE PREPARATI PER  
INFORMARE LA PERSONA ASSISTITA  
SULLO SCREENING DELLA TRISOMIA 21 ?

E LA NOSTRA OPERA INFORMATIVA  
SARA' REALMENTE ADEGUATA ?



# Development and evaluation of training resources to prepare health professionals for counselling pregnant women about non-invasive prenatal testing for Down syndrome: a mixed methods study



Kerry Oxenford<sup>1</sup>, Rebecca Daley<sup>1</sup>, Celine Lewis<sup>2,3</sup>, Melissa Hill<sup>2,3\*</sup>  and Lyn S. Chitty<sup>1,2,3</sup>

**Table 2** Current practice in discussing Down syndrome screening at booking

Information	Always	If asked	If I have time	Never
Genetic cause of Down syndrome	107 (34.7%)	158 (51.3%)	8 (2.6%)	35 (11.4%)
Common problems experienced by people with Down syndrome	94 (31.1%)	165 (54.6%)	15 (5.0%)	28 (9.3%)
What tests are available for Down syndrome	298 (95.8%)	12 (3.9%)	1 (0.3%)	0
Down syndrome screening is an optional test	290 (92.9%)	22 (7.1%)	0	0
The accuracy of the Combined Test	204 (66.2%)	79 (25.6%)	6 (1.9%)	19 (6.2%)
What the options are after a high risk screening result	283 (90.1%)	31 (9.9%)	0	0

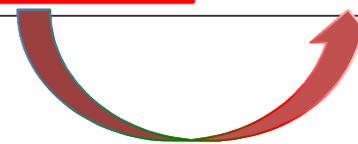
Missing data: between 17.6% – 20.7% of respondents did not answer one or more of the questions

# Development and evaluation of training resources to prepare health professionals for counselling pregnant women about non-invasive prenatal testing for Down syndrome: a mixed methods study

Kerry Oxenford<sup>1</sup>, Rebecca Daley<sup>1</sup>, Celine Lewis<sup>2,3</sup>, Melissa Hill<sup>2,3\*</sup>  and Lyn S. Chitty<sup>1,2,3</sup>

**Table 4** Knowledge test - respondents were asked to choose if each statement was true, false or if they were unsure

Knowledge test statement	Correct answer	Pre-training results		1-month follow-up after training results	
		Correct	Incorrect/unsure	Correct	Incorrect/unsure
Cell free fetal DNA originates from cells in the placenta	True	37 (25.3%)	109 (74.7%)	88 (63.8%)	50 (36.2%)
The concentration of cell free fetal DNA decreases with gestation	False	23 (15.6%)	124 (84.4%)	88 (42%)	80 (58%)
NIPT measures chromosome levels to identify elevated levels of chromosome 21, 18 and 13	True	57 (38.5%)	91 (61.5%)	113 (81.9%)	25 (18.1%)
NIPT for Down's syndrome is over 99% accurate	True	72 (48.6%)	76 (51.4%)	98 (71%)	40 (29%)
The false positive rate for NIPT for Down's syndrome is 10%	False	28 (19%)	119 (81%)	88 (63.8%)	50 (36.2%)
The turnaround time for the NIPT test is three weeks	False	25 (16.9%)	123 (83.1%)	54 (39.4%)	83 (60.6%)
NIPT for Down's syndrome is being offered on a research basis to everyone with a screening test risk higher than 1:1000	True	52 (35.1%)	96 (64.9%)	109 (79%)	29 (21%)
There are three possible NIPT results: positive, negative or inconclusive	True	69 (46.6%)	79 (53.4%)	126 (91.3%)	12 (8.7%)
Women who receive a positive NIPT result will be offered an invasive test to confirm the result	True	65 (43.9%)	83 (56.1%)	129 (93.5%)	9 (6.5%)



## Counseling for non-invasive prenatal testing (NIPT): what pregnant women may want to know

D. Oepkes\*†, Y. Yaron‡, P. Kozlowski§,  
M. J. Rego de Sousa¶, J. L. Bartha\*\*,  
E. S. van den Akker††, S. M. Dornan‡‡,  
E. Krampfl-Bettelheim§§, M. Schmid¶¶, M. Wielgos\*\*\*,  
V. Cirigliano†††, G. C. Di Renzo‡‡‡, A. Cameron§§§,  
P. Calda¶¶¶ and A. Tabor\*\*\*\*

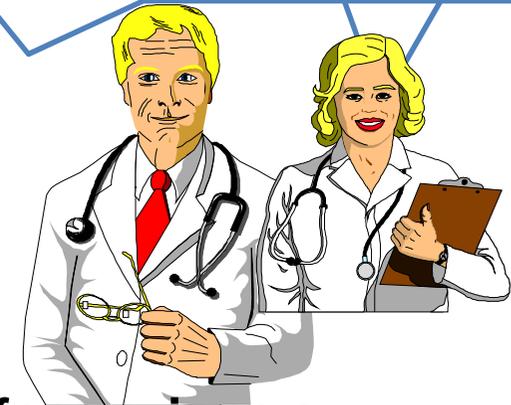
### How to keep professionals updated?

Although it is every professional's own responsibility to have sufficient up-to-date knowledge, **scientific societies or national boards** may feel they should play an active role to promote and facilitate training in this area,

**STANDARDIZZAZIONE  
DELL'INFORMAZIONE**

**“FORMAZIONE PER  
L'INFORMAZIONE”**

SULLO SCREENING LA PENSIAMO ALLO  
STESSO MODO !!

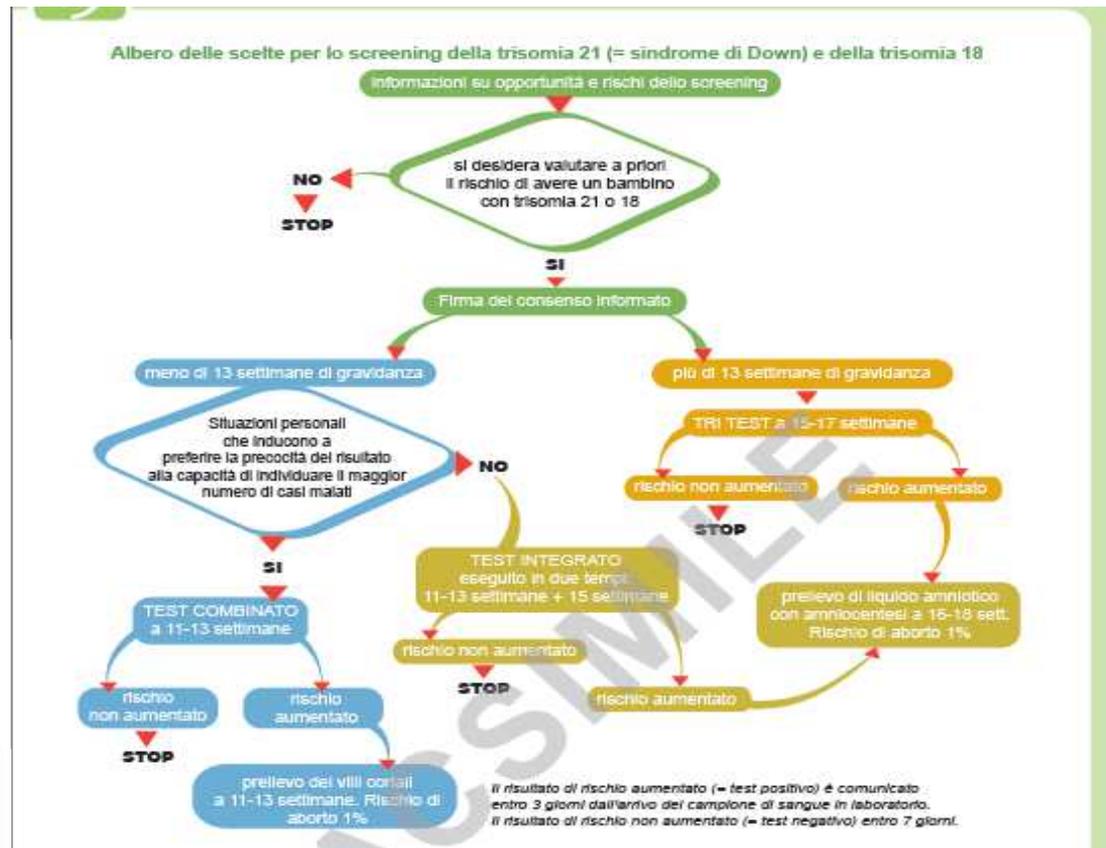


### Apprendimento di modalità corrette di informazione su:

- concetto di rischio
- possibilità e limiti dello screening
- metodiche di DPI
- tecniche di consulenza non direttiva

OLTRE ALL'INFORMAZIONE RESA  
VERBALMENTE POSSIAMO  
IMPIEGARE A SUPPORTO ALTRE  
METODOLOGIE?





Informazione : supporti cartacei

# What do people want to know about NIPT? Content analysis of questions emailed to national NIPT information websites

Saskia Tamminga<sup>1,2\*</sup> , Laura van Dussen<sup>3</sup>, E. J. (Joanne) Verweij<sup>4</sup>, Marjon A. de Boer<sup>5</sup>, Martina C. Cornel<sup>1,2</sup>, Lidewij Henneman<sup>1,2</sup> and for the Dutch NIPT Consortium

Patients increasingly use the Internet to access health information.

**Basic information about NIPT use as a screening test was accurately described.**

All websites were written at reading levels higher than currently recommended levels for public health information.

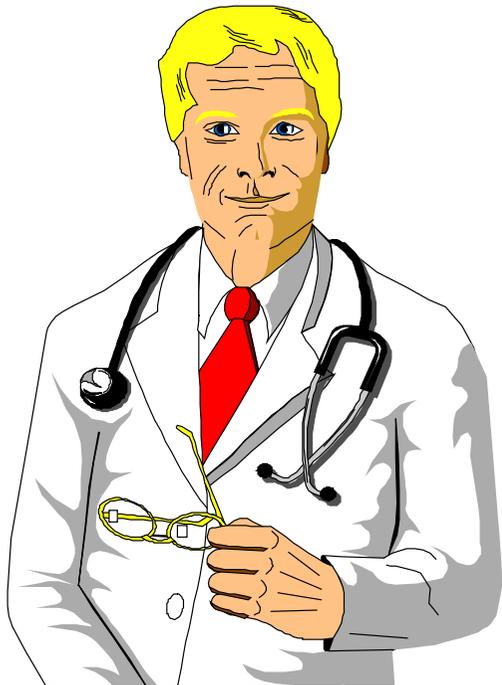
sampled websites lacked balance and comprehensive information about NIPT and the complexity of decision making involved in electing for its use.

Table 3 Pretest, posttest, and decision-making content as described by 33 websites

Content	<i>n</i> (%)
Role of health care provider in testing process	23 (69.7)
Pretest education and counseling	16 (48.5)
Posttest counseling and follow-up	22 (66.7)
Ethics and values	15 (45.5)
Decisions that women may face with NIPT	14 (42.4)



COME L'OPERATORE SANITARIO  
DEVE DOCUMENTARE LO  
SVOLGIMENTO DELL'OPERA DI  
INFORMAZIONE NEI CONFRONTI  
DELLA PERSONA ASSISTITA ?





**MANIFESTAZIONE DI VOLONTA' DELLA DONNA  
SULLO SCREENING DELLA SINDROME DI DOWN**

**Aspetti formali del counselling:**

- **Registrazione su diario clinico della procedura informativa**
- **Firma del foglio di consenso /dissenso da parte della gravida**

**NOME** ..... **COGNOME** ..... **data di nascita** ...../...../.....

Sono consapevole che la decisione di sottopormi ad un test di screening è una mia scelta e non costituisce un obbligo.

Sono stata informata riguardo la possibilità ed i limiti dei test di screening e delle tecniche di diagnosi prenatale per la sindrome di Down (conosciuta anche come trisomia 21).

Ho compreso che per la trisomia 21 non esiste attualmente una terapia.

Sono stata inoltre informata che, qualora tale anomalia venisse riscontrata, mediante accertamento diagnostico, prima che il feto abbia possibilità di vita autonoma, una mia eventuale richiesta di interruzione della gravidanza verrà valutata dal medico del Servizio al quale mi rivolgerò che verificherà se esistono le condizioni per accettarla, nel rispetto delle norme previste dalla legge 194/1978.

Ho compreso che la diagnosi delle anomalie cromosomiche può attualmente essere effettuata solo mediante l'impiego di tecniche invasive quali il prelievo di tessuto placentare (biopsia dei villi coriali) o il prelievo di liquido amniotico (amniocentesi) a seguito delle quali può verificarsi un aborto nello 0,5-1% dei casi.

Mi è stato spiegato che esistono test di screening che consentono di identificare il rischio, cioè la probabilità che il feto sia affetto dalla sindrome di Down, in modo più preciso rispetto al semplice dato dell'età materna.

In particolare mi sono state date informazioni relative ai seguenti test:

- Test combinato (translucenza nucale + PAPP-A + free β-hCG)
- Test integrato (translucenza nucale + PAPP-A + tri test)
- Test integrato biochimico
- Tri test / Quad-test
- Test del DNA fetale circolante nel sangue materno (cell free DNA)

Ho compreso che se il test di screening risulterà "positivo" (cioè presenterà un rischio elevato di sindrome di Down) si potrà procedere alla diagnosi mediante una biopsia dei villi coriali o una amniocentesi, mentre se il test risulterà "negativo" (basso rischio) non verranno proposte ulteriori indagini, anche se ciò non significa che "certamente" il feto non sarà malato.

Ho compreso che, anche in caso di esito negativo del test di screening, esiste un rischio RESIDUO che il feto sia affetto dalla sindrome di Down e che solo l'esecuzione di accertamenti invasivi quali villocentesi o amniocentesi consente di escludere con certezza in epoca prenatale una anomalia cromosomica del feto.

Ho compreso come il test non sia in grado di identificare altre malattie dei cromosomi e dei geni di cui il feto può essere affetto.

Ho discusso con il Medico (Ostetrica).....in merito alla capacità dei test di screening di individuare correttamente i feti realmente affetti, la possibilità di risultati falsi positivi e falsi negativi.

Generalità del Sanitario ..... Firma del Sanitario .....

Ritengo queste informazioni sufficienti e complete e dichiaro di avere avuto la possibilità di rivolgere le domande ritenute opportune al Sanitario, di averne ricevuto risposte esaurienti e dichiaro di averle comprese.

Avendo chiaro quanto sopra esposto decido di:

**Richiedere il test di screening** (Firma della persona assistita).....

Tipo di test .....

**Non richiedere il test di screening** (Firma della persona assistita) .....

Luogo \_\_\_\_\_ data ...../...../.....

# Quello che le gravide dovrebbero sapere .....

ORIGINAL RESEARCH

2017

J Genet Counsel

## Patients' Knowledge of Prenatal Screening for Trisomy 21

Michal Sheinis<sup>1,2</sup> & Kira Bensimon<sup>1</sup> & Amanda Sdk<sup>3,2,4</sup>

135 gravide

74% adeguata conoscenza della trisomia 21 e delle metodiche di screening

28,1% NO counselling

29,5% non hanno compreso che lo screening è opzionale

10,2% hanno effettuato lo screening prima di un counselling preliminare

Fattori positivi : multiparità e un counselling precedente

Fattore negativo : barriera linguistica

Article original

## Naissance d'un enfant porteur de trisomie 21 : choix parental ou défaut de la politique de dépistage ?

*Birth of a child with Down syndrome: Parental choice or failure of screening policy?*

A. Marx-Deseure<sup>a,\*</sup>, S. Carpentier<sup>b</sup>, D. Thomas<sup>c</sup>, S. Bouquillon<sup>d</sup>, B. Delobel<sup>e</sup>, B. Bailleux<sup>b</sup>, H. Bomy<sup>b</sup>, P. Vaast<sup>a</sup>, V. Debarge<sup>a,f</sup>



**Tableau 1**

Incidence des naissances vivantes d'enfants T21 et d'IMG pour DAN de T21 au sein du réseau.

Année	Naissances vivantes d'enfants T21 Effectif (incidence)	IMG pour DAN de T21	Naissances vivantes (total)	p
2010	15 (0,7 <sup>0/00</sup> )	37	22 394	ns
2011	20 (0,9 <sup>0/00</sup> )	43	22 134	ns
2012	19 (0,8 <sup>0/00</sup> )	47	22 141	ns
2013	9 (0,4 <sup>0/00</sup> )	38	21 969	ns
Total	63 (0,7 <sup>0/00</sup> )	165	88 638	

p : comparaison des incidences de naissances vivantes d'enfants T21 entre les années ; ns : pas de différence significative.

**Tableau 2**

Caractéristiques du dépistage prénatal de la T21.

Dépistage complet, n (%)	38 (61,3)
Dépistage intégré T2	11
Dépistage combiné T1	18
Sans calcul de risque intégré	3
Autre <sup>a</sup>	6
Dépistage incomplet, n (%)	18 (29)
MCN seule	16
MST21 seuls	2
Absence de dépistage, n (%)	6 (9,7)

Les résultats sont présentés sous forme d'effectif (pourcentage).

<sup>a</sup> Pas précision concernant le calcul de risque.

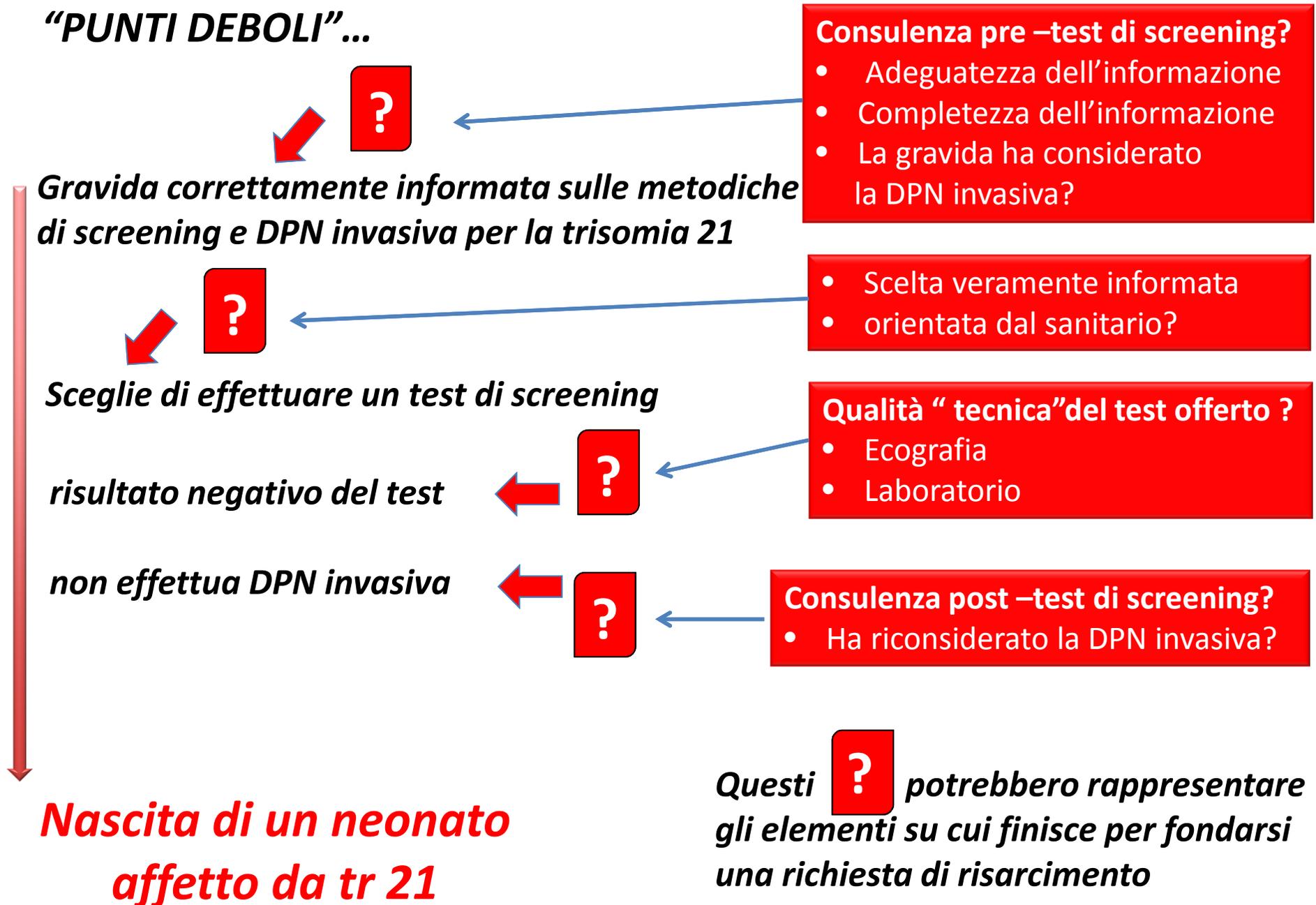
L'information concernant le dosage des MST21 est, le plus souvent, délivrée aux patients car un consentement doit être signé avant sa réalisation, néanmoins **la signature de ce consentement ne garantit pas la qualité de l'information.**

Dans les **62 dossiers** de notre étude, la traçabilité de l'information sur le dépistage de la T21 était absente dans 8 cas.

Parmi les 54 dossiers où l'information concernant le dépistage a été retrouvée 15 patientes n'ont pas souhaité la réalisation du dosage des MST21.

Au total, dans **38 %** dossiers médicaux, sont absentes soit la traçabilité de l'information sur le dépistage prénatal de la T21, soit les raisons de sa non-réalisation. **Ceci nous rappelle l'importance de tracer l'information délivrée aux patientes, ainsi que leur choix.**

# ANALISI PROATTIVA DI EVENTUALI "PUNTI DEBOLI"...



# CONCLUSIONI

L'informazione sullo screening della trisomia 21 **deve essere fornita:**

- A **tutte le gravide**
- Durante il **primo /i primi controlli clinici**
- In maniera **non direttiva**
- Insieme all'informazione dovuta in merito alle **metodiche DPN invasiva**
- Ben differenziando la DPN invasiva stessa dalle metodiche di screening
- fornendo anche informazioni in merito all'accesso alle indagini mediante il SSN o meno

E' indispensabile:

- Raggiungere sul territorio una **omogeneità nei contenuti dell'informazione**
- Dedicare **tempo** a questo tipo di processo informativo
- Abbattere la **barriera linguistica**
- Rispondere esaurientemente alle **domande della donna**
- Aiutare la Donna a prendere una decisione in merito a quanto proposto

E' fortemente raccomandabile :

- **Documentare il processo informativo** sul diario clinico della gravida
- Impiegare un **foglio di consenso /dissenso** da far sottoscrivere alla donna

Article original

Naissance d'un enfant porteur de trisomie 21 : choix parental ou défaut de la politique de dépistage ?

*Birth of a child with Down syndrome: Parental choice or failure of screening policy?*

A. Marx-Deseure<sup>a,\*</sup>, S. Carpentier<sup>b</sup>, D. Thomas<sup>c</sup>, S. Bouquillon<sup>d</sup>, B. Delobel<sup>e</sup>, B. Bailleux<sup>b</sup>, H. Bomy<sup>b</sup>, P. Vaast<sup>a</sup>, V. Debarge<sup>a,f</sup>

Una delle finalità della medicina prenatale moderna  
deve essere quella di fare in modo che  
**la nascita di un neonato affetto da una cromosomopatia  
sia una scelta consapevole della coppia...**

*C'è parecchio lavoro da fare .....*

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**