

AUEGATO N. 1

COMITATO CONSULTIVO REGIONALE DI BIOETICA Parere su "L'accesso alla diagnosi prenatale"

1. PREMESSA: URGENTE NECESSITÀ ETICA DI DISCIPLINA REGIONALE DI PRATICHE DIAGNOSTICHE PRENATALI.

Il Decreto ministeriale 10/09/98, aggiornando i protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza, assegna alle Regioni l'attuazione di "specifici programmi" e l'individuazione di appositi centri per l'esecuzione di indagini biochimiche su sangue materno o ecografiche (allegato c: diagnosi prenatale) che possono fornire indicazioni sulla probabilità che il feto sia affetto da sindrome di Down (o alcune altre aneuploidie).

La necessità di un intervento di disciplina regionale sulla materia è imposta da importanti ragioni di rilevanza etica.

Una regolamentazione dell'accesso alla diagnosi prenatale attraverso procedure invasive sembra tanto più necessaria quanto più se ne diffonde tra le gestanti la domanda, connessa molto spesso a condizioni d'ansia per paura, anche non chiaramente motivata, di una qualche patologia fetale.

E' urgente, pertanto, istituire nel territorio regionale dei Centri specifici di consulenza cui le coppie possano rivolgersi in fase preconcezionale e prenatale, per ricavarne anzitutto informazioni scientificamente attendibili e conseguenti indirizzi razionali, liberandosi dalle paure immotivate.

Qualunque procedura invasiva (le più comuni sono l'amniocentesi, la villocentesi) non è mai priva di rischi. Il Ministro della Sanità è intervenuto per vietare la villocentesi prima della decima settimana di gestazione, per le possibili morti e malformazioni provocate dalla procedura sul feto. Anche l'amniocentesi è associata ad un rischio di morte del feto, che va da 1/100 a 1/200.

Studi psicologici evidenziano anche notevoli ragioni di prudenza in questi casi. Un commentario della prestigiosa rivista internazionale "Lancet" (1995 vol. 345 pag. 78) riferiva: "Eseguire tests in gravidanza può provocare estrema ansietà nei genitori per la normalità del bambino. In quelle gravidanze nelle quali il feto risulta non avere significative anomalie, la sensazione materna che il bambino possa tuttavia avere qualche seria sia pure non individuata patologia può persistere a lungo anche dopo che il bambino è nato, e sono sensazioni particolarmente tenaci specialmente quando il test è stato eseguito ripetutamente".

Sempre più diffusamente si tende invece a propagandare l'uso di "screening" biochimici sul sangue materno, atti a individuare i casi di comuni alterazioni cromosomiche, come la sindrome di Down, con il presunto vantaggio di proporre per le procedure invasive di diagnosi soltanto le gestanti più a rischio in base a una probabilità desunta dai risultati biochimici. Allo stato dell'arte, però, vi sono, al di là dei non pochi interessi in gioco, diversi limiti e problemi tecnici che devono essere risolti o disciplinati

Direzione Regionale Piani e Programmi Socio-Sanitari

1



3923 30 DIC. 2002

Il

del

prima che questi "screening" vengano generalmente considerati come provvisti della necessaria validità diagnostica. Certo non si può pensare neppure in prospettiva che la nostra meta sia quella di realizzare un programma di pura eugenetica negativa e di razzismo cromosomico (per eliminare qualunque possibile patologia fetale). E' invece necessario potenziare al massimo i mezzi di prevenzione preconcezionale, proporzionando gli interventi di diagnosi prenatale nell'ambito della necessaria consulenza, per offrire la diagnosi (e in prospettiva sempre più anche la terapia) alle gestanti che, essendo realmente a rischio per motivi di età o di indicazioni mediche diverse, chiedono una diagnosi nelle migliori garanzie di sicurezza per sé e per il feto.

I tests biochimici sul sangue materno oggi generalmente disponibili sono rappresentati dalle determinazioni di alfa-fetoproteina, estriolo, gonadotropine corioniche, le quali nell'insieme e tenendo anche conto dell'età materna forniscono un dato sulla probabilità di alterazioni cromosomiche che, se uguale o superiore a 1/250, costituisce indicazione alle procedure di diagnosi invasiva. Tali determinazioni sono conosciute con il nome di TRI-TEST o TRIPLO-TEST.

Vi sono alcuni aspetti tecnici di questo test che hanno una rilevanza etica: l'esigenza che l'esecuzione venga concentrata in centri nei quali la numerosità delle determinazioni raggiunga un livello (1500 test/anno) sufficiente per un affidabile risultato statistico; il problema dei dati falsamente negativi che nelle gestanti al di sotto dei 30 anni superano il 50%; il problema dei dati falsamente positivi che aumentano con l'età materna creano ingiustificato allarme in una percentuale di gestanti che arriva al 40% nelle quarantenni; un elevato numero di perdite di feti connesse alla procedura invasiva che la positività del test induce.

Attualmente il test viene praticato in qualunque laboratorio di analisi mediche pubblico o privato e non vi sono norme che tutelino il risultato per l'affidabilità statistica. Il decreto opportunamente afferma che le Regioni devono individuare appositi centri dove si possano concentrare le determinazioni assicurando le dovute garanzie di qualità.

In tali centri è importante rendere disponibile una consulenza, preliminare a qualunque diagnosi prenatale, nel corso della quale la gestante venga informata adeguatamente sul rischio a priori di Sindrome di Down in rapporto all'età materna e sul rischio di aborto provocato dalle procedure invasive cui dovesse sottoporsi, nonché sulla scarsa attendibilità dei test biochimici sul siero materno attualmente praticabili e sulle possibili gravi conseguenze delle decisioni prese sulla base dei risultati dei test medesimi.

La Regione dovrebbe predisporre con urgenza e sottoporre al Comitato di Etica gli "specifici programmi" previsti dal decreto citato, nell'intento di evitare che le procedure di cui trattasi vadano applicate in forme indiscriminate di screening di massa, secondo le spinte degli interessi prevalenti. Esse vanno riservate alle appropriate condizioni cliniche e tecniche, che è necessario definire chiaramente, di massima sensibilità dei test.

Si dovrà anche tenere conto della reale utilità diagnostica quale emerge dall'analisi decisionale su questo test. Al di là dei problemi specifici qui riportati è anche urgente l'opportunità che la Regione Veneto regolamenti tutte le operazioni e le attività di



3923

30 DIC. 2002

Diagnosi Prenatale, oggi incontrollate, sull'esempio di quanto hanno fatto da tempo altre Regioni.

Di seguito si espone il parere del Comitato nel quale i punti di maggiore rilevanza etica sono stati soppesati e inseriti in una proposta che comprende le condizioni di accesso, la necessità di una consulenza genetica e psicologica, le modalità convenienti di applicazione delle operazioni tecniche praticabili.

2. PARERE PER L'ACCESSO ALLA DIAGNOSI PRENATALE NELLA REGIONE VENETO.

Le fonti normative alle quali il Comitato Regionale per la Bioetica si è riferito sono le seguenti:

- l'art. 1 della legge 194/1978 che afferma il diritto alla procreazione cosciente e responsabile, riconosce il valore sociale della maternità e tutela la vita umana dal suo inizio;
- la dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale del 1964 e successivi emendamenti, al cap. II art. 2: "Il medico dovrà pesare i vantaggi, rischi e potenziali inconvenienti di ogni nuovo metodo in rapporto ai migliori metodi diagnostici e terapeutici in uso";
- il Decreto del Ministero della Sanità 10/9/98 che contiene protocolli e disposizioni sia per la gravidanza fisiologica che per la gravidanza con patologia a rischio e per gli esami atti alla diagnosi prenatale.

Sulla materia si è pronunciato il Comitato Nazionale per la Bioetica nel suo documento "Diagnosi Prenatale" del 18/7/92, nel quale i programmi di screening genetici prenatali sono considerati leciti quando non si traducono in automatismi di eugenetica negativa ma vengono invece inseriti in un più generale contesto di prevenzione primaria, operata prevalentemente attraverso la consulenza genetica preconcezionale.

Dopo aver considerato che la politica sanitaria deve tener conto rigorosamente dei rapporti rischi/benefici e costi/benefici, e della migliore distribuzione delle risorse disponibili ai diversi settori dell'assistenza, il Comitato esprime il seguente parere.

Le condizioni generali di accesso (con esenzione da spesa) alla diagnosi prenatale nella Regione Veneto sono così definibili: l'età della gestante dovrà essere uguale o superiore ai 35 anni a norma del DM 10/9/98 (All. A); potrà essere inferiore se con anamnesi di esposizione ad agenti nocivi e mutageni come radiazioni, vapori di ossido di etilene, benzolo o a terapia antitumorale; anamnesi di anomalie cromosomiche nei precedenti figli o presenza di gravi malformazioni in precedenti concepimenti (difetti di sviluppo del SNC, ecc.); malformazioni fetali dimostrate nella gravidanza in corso; in presenza di traslocazioni bilanciate nei genitori o malattie metaboliche diagnosticabili nel I° trimestre (malattie su base monogenetica).

Il medico di famiglia o lo specialista che sulla base dell'anamnesi e delle condizioni cliniche della gestante individuerà la presenza di una delle indicazioni di cui sopra,



Regione del Veneto

giunta regionale

indirizzerà la gestante non oltre la 15^a settimana di gestazione all'unità ospedaliera di Ostetricia e Ginecologia di riferimento. L'unità ospedaliera garantirà il tempestivo avvio di una consulenza genetica che provvederà agli approfondimenti diagnostici del caso o invierà la gestante a un centro di livello superiore.

La consulenza genetica costituisce premessa per l'accesso alla diagnosi prenatale, e deve comunque comprendere le notizie utili per un consenso informato da parte della gestante (All. B). Essa va praticata da parte dei centri specializzati individuati dalla Regione collegati con le banche dati e con le reti di consultazione che permettono la dovuta completezza e approfondimento dei casi in esame, compresi l'interpretazione dei risultati di eventuali esami di screening biochimico su siero materno in vista della decisione della gestante sull'accesso o meno a procedure invasive, e l'interpretazione dei risultati di queste ultime. Nel caso di risultati patologici questi dovranno venire comunicati alla paziente nel corso di un colloquio di consulenza da parte di un'equipe comprendente anche uno psicologo.

I laboratori che effettuano i dosaggi per lo screening biochimico che si pratica alla 15^a - 16^a settimana dovranno essere individuati dalla Regione a norma del D.M. 10/9/98; il laboratorio individuato dovrà essere il più adeguato alle complesse esigenze tecniche di standardizzazione in ragione delle quali viene considerato che la qualità ottimale si raggiunge con un numero di casi di 2000/anno. I laboratori dovranno partecipare a programmi regionali di verifica di qualità che dovranno uniformarsi agli specifici protocolli regionali previsti dal citato decreto.

Le gestanti che accedono alle procedure invasive dovranno essere avviate ai centri di diagnosi prenatale con acquisita esperienza documentabile con almeno 150 prelievi per anno. Centri di diagnosi prenatale di nuova istituzione dovranno documentare l'acquisita esperienza di proprio personale presso centri esistenti.

Per quanto attiene alle condizioni di accesso alla diagnosi prenatale mediante villocentesi si deve tenere conto del parere espresso dal Consiglio superiore di Sanità, Sezione III, in data 23.09.93, nel quale si precisa che il prelievo dei villi coriali non deve essere effettuato prima della 10^a settimana per il rischio di conseguenti malformazioni; della possibilità di malformazioni anche quando il prelievo viene effettuato in tempi successivi; della maggiore incidenza di perdita del feto per aborto provocato dalla procedura; della praticabilità dello screening biochimico standardizzato con collaudata prassi solo nella 15^a o meglio 16^a settimana di gestazione, quando è meglio praticabile l'amniocentesi; dell'orientamento della giurisprudenza sul problema della lesione alla salute del feto dovuta a incidente, per cui il nascituro è visto come portatore dell'interesse lesa (Trib. Verona 15.10.90, NGCC 1992, I, 357).

Ciò premesso, fermi restando le condizioni e l'iter come previsto per l'amniocentesi, con preliminare consulenza genetica e consenso informato, la procedura dev'essere giustificata da eccezionali motivi documentati con relazione specialistica.

Il Presidente

Paolo Biondelli

Direzione Regionale Piani e Programmi Socio-Sanitari

L'Estensore

maria

4



Allegato alla dgr
30 DIC. 2002

Allegato A

La soglia d'età per accedere alla amniocentesi è stabilita tradizionalmente in molti centri di diagnosi prenatale ai 37-38 anni, talvolta ai 35¹. Il motivo principale che la giustifica è legato al rischio di perdita del feto provocata dalla procedura rischio che in centri esperti è di 1 su 200 casi, ma che alcuni considerano di 1 su 100 casi includendo le possibili complicazioni sul feto e sulla madre (A. Kaplan et al. Clinica Chemistry, Williams & Wilking 1995, p. 444). Dato che il rischio della sindrome di Down è connesso all'età materna (p. es. è di 1 su 1250 a 25 anni, 1 su 175 a 38 anni, per età calcolate al tempo previsto del parto) non si ritiene etico di far correre a una gestante giovane un rischio di perdita del feto, per praticare la procedura invasiva, superiore a quello di eventuale sindrome di Down, che la procedura dovrebbe verificare. Per le villocentesi il rischio di perdita del feto o di complicanze è ancora più alto (2-4%).

Una riduzione del rischio di perdita del feto è possibile con l'uso dello screening biochimico sul siero materno, in quanto tale test comporta pochi falsi negativi nelle gestanti di età superiore a 35 anni, mentre nelle madri più giovani falsi negativi possono superare il 50% (v. tabella).

<i>ETA'</i>	<i>FALSI NEGATIVI</i>
20	59
25	56
30	48
35	29
40	9

(Dati ricavati dalle statistiche USA riportate da J.E. Haddow et al., New England J. Med. 1994; 330; 1114).

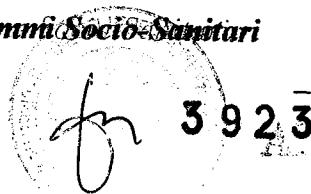
Si ritiene di esprimere un giudizio etico positivo per l'uso di questi tests nelle gestanti di età superiore ai 35 anni, come alternativa all'amniocentesi.

Allegato B**Informazioni per la diagnosi prenatale**

Alla gestante che abbia compiuto i 35 anni di età e prenda in considerazione la diagnosi prenatale, deve essere consegnata e illustrata una scheda che consideri i seguenti punti:

1. le procedure più comuni sono rappresentate dal prelievo di villi coriali che si può effettuare dalla 10[^] settimana e dall'amniocentesi che si pratica dalla 15[^];

¹ Ad esempio: 37 nella Regione Toscana, 38 a Bologna, 37 a Modena, 35 a Reggio Emilia (1996).



2. nessuna procedura di diagnosi prenatale è idonea a garantire che non ci sia nessuna malattia del feto (solo il 5% delle malattie genetiche è attualmente diagnosticabile);
3. qualunque procedura invasiva (amniocentesi, prelievo di villi coriali) comporta qualche rischio che dev'essere valutato in rapporto alla reale probabilità di malattie fetali. Correre dei rischi solo per garantirsi da immotivate paure è doppiamente sbagliato, perché la garanzia da tutte le paure non si raggiunge mai, mentre si possono raggiungere quelle dei rischi relativi alle manovre della diagnosi che sono descritte appresso;
4. rischio di perdita del feto. Si può stimare in media sullo 0.5% (1 caso su 200) per l'amniocentesi, sul 4% (1 caso su 25) per il prelievo di villi coriali (media dei centri europei);
rischio di provocare malformazioni fetali. E' un rischio connesso al prelievo dei villi coriali, soprattutto se praticato prima della 10^a settimana, ma anche, sia pure in minor grado, in tempi successivi;
rischio di errore diagnostico. Errori e fallimenti delle culture cellulari e delle procedure diagnostiche sono possibili;
5. procedure non invasive: "screening" della sindrome di Down. E' praticabile un test su siero materno alla 16^a settimana che, insieme ad una ecografia e in relazione all'età della madre, può dare indicazioni sulla probabilità di tale patologia fetale. L'indice può dare falsi negativi, cioè può non scoprire casi di malattia; e falsi positivi, cioè allarmi senza motivo.

