



Il Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) per la determinazione del genotipo Rh(D) fetale

DEFINIZIONE

Il NIPT, descritto inizialmente nel 1997, è un test non invasivo che permette di isolare frammenti di DNA fetali, dal plasma materno. Tali frammenti vengono rilasciati dai tessuti placentari ed entrano nella circolazione materna.

Gli antigeni del gruppo Rh(D) fetali vengono codificati da due geni del cromosoma 1. Nella maggior parte dei laboratori vengono analizzati due o più esoni (i principali 5, 7, e 10). Le tecniche utilizzate per questo processo variano a seconda dell'esperienza di ciascun laboratorio e dalla frequenza delle varianti Rh(D) nella determinata popolazione.

Il risultato del test può essere *negativo* (feto Rh(D) negativo), *positivo* (feto Rh(D) positivo) o *non conclusivo* (considerato positivo).

BACKGROUND IMMUNOPROFILASSI

Le immunoglobuline anti-D usate per la profilassi sono emoderivati estratti dal plasma di donatori.

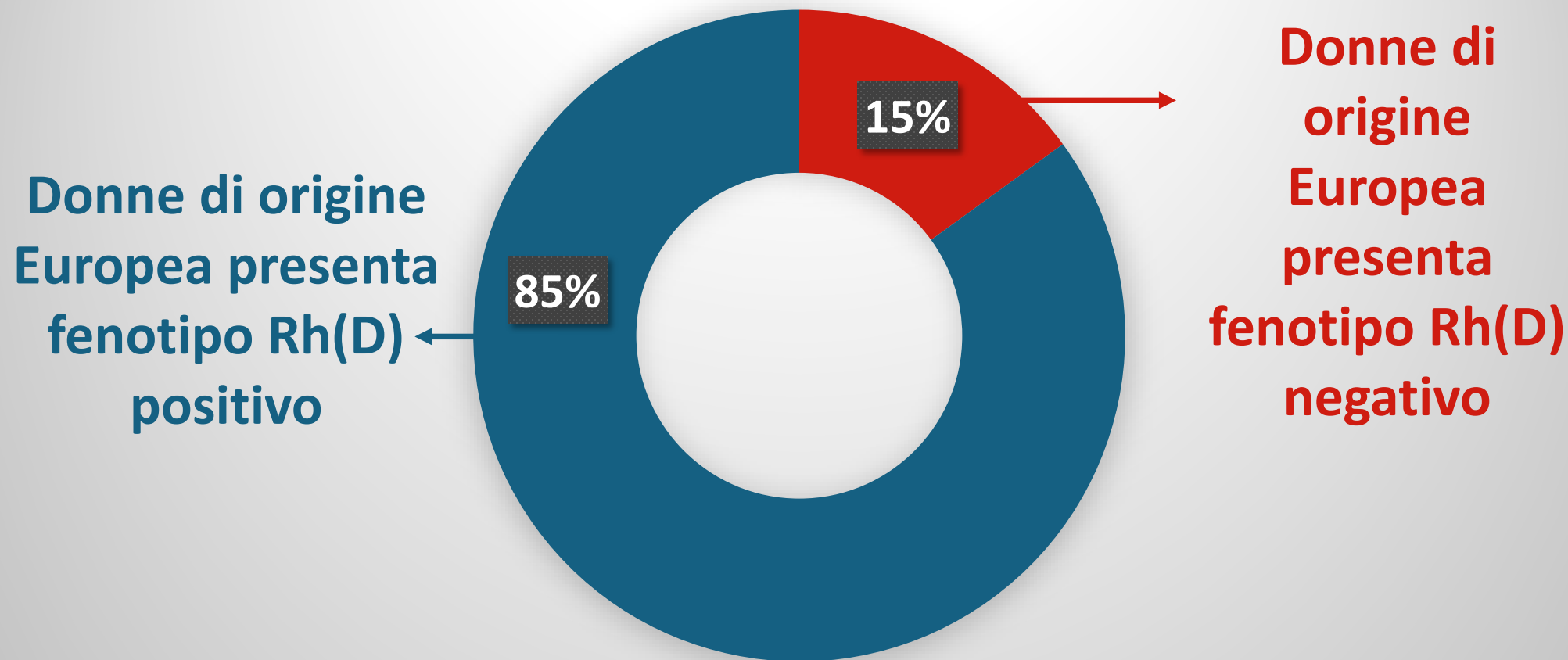
In alcune regioni c'è una disponibilità ridotta di immunoglobuline anti-D.

L'immunoprofilassi non è esente da eventi avversi, anche se rari (anafilassi in soggetti a rischio, infezioni).

Oltre il 2% delle donne Rh(D) negative non accettano l'immunoprofilassi.

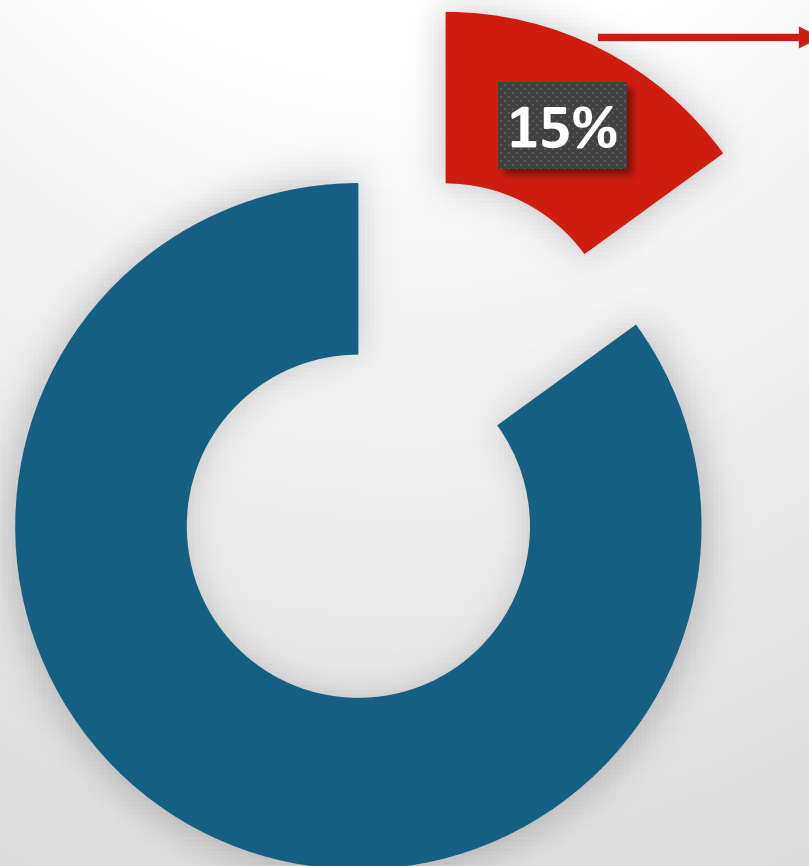
(Alfirevic & Callaghan, 2014; NHS, 2013; NICE, 2016; Practice Advisory ACOG, 2024)

EPIDEMIOLOGIA



(NICE, 2016)

EPIDEMIOLOGIA



**Donne di origine
Europea presenta
fenotipo Rh(D)
negativo**

**Il 40% ha un feto con
genotipo Rh(D)
negativo**

**Tali donne non
necessitano di
immunoprofilassi**

(NICE, 2016)

IMMUNOPROFILASSI MIRATA

L'utilizzo del NIPT, tra le donne con Rh(D) negativo e assenza di alloimmunizzazione, permette di individuare le madri di feti con genotipo Rh(D) positivo che necessitano di effettuare l'immunoprofilassi.



NIPT → Immunoprofilassi mirata

ASPETTI REGOLATORI E NORMATIVI

Al momento non esistono documenti di indirizzo in Italia riguardo l'immunoprofilassi anti-Rh(D) mirata mediante l'utilizzo del NIPT.

L'esperienza dell'immunoprofilassi anti-Rh(D) mirata è limitata ad alcune regioni italiane.

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione

1. Informazioni* sul test prenatale non invasivo (NIPT) per la determinazione del genotipo Rh(D) fetale dovrebbero essere offerte a tutte le donne con fenotipo Rh(D) negativo senza segni di alloimmunizzazione.

(raccomandazione condizionata, qualità delle prove bassa o molto bassa)

*sull'accuratezza diagnostica del test, sul rischio di alloimmunizzazione associato alla immunoprofilassi mirata mediante l'utilizzo del NIPT rispetto al rischio associato alla immunoprofilassi universale e sugli eventuali costi del test.

Raccomandazione

2. Il test non deve essere effettuato prima delle undici settimane di età gestazionale.

(raccomandazione forte, qualità delle prove alta)

Raccomandazione

3. L'immunoprofilassi anti-Rh(D) prenatale, mediante somministrazione di una dose di immunoglobuline anti-Rh(D) di 300µg (1500 UI) a 28 settimane o, in alternativa, 2 dosi di 125 µg (625 UI) a 28 e 34 settimane di gravidanza, deve essere offerta a tutte le donne con fenotipo Rh(D) negativo, senza segni di alloimmunizzazione, che hanno eseguito il NIPT con risultato positivo (indicativo di Rh(D) fetale positivo) o non conclusivo.

(raccomandazione forte, qualità delle prove bassa)

Raccomandazione

4. Alle donne con fenotipo Rh(D) negativo che scelgono di non eseguire il NIPT, deve essere offerta l'immunoprofilassi anti-Rh(D) prenatale mediante la somministrazione di una dose di immunoglobuline anti-D di 300µg (1500 UI) a 28 settimane, o in alternativa, 2 dosi di 125 µg (625 UI) a 28 e 34 settimane di gravidanza.

(raccomandazione forte, qualità delle prove bassa)

RACCOMANDAZIONE 1



Raccomandazione

1. Informazioni* sul test prenatale non invasivo (NIPT) per la determinazione del genotipo Rh(D) fetale dovrebbero essere offerte a tutte le donne con fenotipo Rh(D) negativo senza segni di alloimmunizzazione.

(raccomandazione condizionata, qualità delle prove bassa o molto bassa)

*sull'accuratezza diagnostica del test, sul rischio di alloimmunizzazione associato alla immunoprofilassi mirata mediante l'utilizzo del NIPT rispetto al rischio associato alla immunoprofilassi universale e sugli eventuali costi del test.

RAZIONALE USO DEL NIPT IMMUPROFILASSI MIRATA

Il NIPT per l'identificazione del fattore Rh(D) fetale presenta una elevata sensibilità (99,9% IC 95%: 99,5-100) e specificità (99,2% IC 95%: 98,5-99,5).

Riduzione pari a 97%-99% della somministrazione di immunoprofilassi anti-D prenatale non benefica.

Elevata accettazione del test (75%-95%) ed elevata l'aderenza (86%-96%) all'immunoprofilassi prenatale a seguito di test positivo o non conclusivo.

RAZIONALE USO DEL NIPT IMMUPROFILASSI MIRATA

- Il rapporto costo-efficacia dell'utilizzo del NIPT per la profilassi mirata dipende in larga parte dal costo del NIPT (*US \$399-\$450; CAD \$100-\$471*).
- La linee guida del NICE (NICE 2016), in base ai risultati di un modello economico, indica che il costo del NIPT non dovrebbe superare il valore di £24. Questo comporterebbe un risparmio approssimativo di £584.000 ogni 100.000 gravidanze di donne con fenotipo Rh(D) negativo.

(NICE, 2016; Saramago *et al.*, 2018; Ontario Health, 2020; Gajic-Veljanoski *et al.*, 2021)

RACCOMANDAZIONE 2

Raccomandazione

2. Il test non deve essere effettuato prima delle undici settimane di età gestazionale.

(raccomandazione forte, qualità delle prove alta)

Razionale:

l'esecuzione del test dopo le 11 settimane di gravidanza si associa a:

- numero inferiore di risultati non conclusivi
- numero inferiore di risultati falsi negativi
- migliore sensibilità (96.85%→99.83%)
- migliore specificità (94.40%→95.25%)

RACCOMANDAZIONE 3

Raccomandazione

3. L'immunoprofilassi anti-Rh(D) prenatale, mediante somministrazione di una dose di immunoglobuline anti-Rh(D) di 300µg (1500 UI) a 28 settimane o, in alternativa, 2 dosi di 125 µg (625 UI) a 28 e 34 settimane di gravidanza, deve essere offerta a tutte le donne con fenotipo Rh(D) negativo, senza segni di alloimmunizzazione, che hanno eseguito il NIPT con risultato positivo (indicativo di Rh(D) fetale positivo) o non conclusivo.

(raccomandazione forte, qualità delle prove bassa)

RACCOMANDAZIONE 4

Raccomandazione

4. Alle donne con fenotipo Rh(D) negativo che scelgono di non eseguire il NIPT, deve essere offerta l'immunoprofilassi anti-Rh(D) prenatale mediante la somministrazione di una dose di immunoglobuline anti-D di 300µg (1500 UI) a 28 settimane, o in alternativa, 2 dosi di 125 µg (625 UI) a 28 e 34 settimane di gravidanza.

(raccomandazione forte, qualità delle prove bassa)

RACCOMANDAZIONI DI ALTRE AGENZIE

La società canadese (SOGC) raccomanda di offrire il NIPT per la determinazione del genotipo Rh(D) fetale alle donne con fenotipo Rh(D) negativo che vivono in regioni in cui il rapporto costo-beneficio dell'uso del NIPT è considerato favorevole.

(SOGC, 2024)

Le linee guida australiane e della Nuova Zelanda (RANZCOG, National Blood Authority Australia) raccomandano l'uso del NIPT per l'immunoprofilassi mirata a tutte le donne Rh(D) negative in gravidanza fisiologica.

(RANZCOG, 2023; National Blood Authority, Australia, 2024)

RACCOMANDAZIONI DI ALTRE AGENZIE

Le linee guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), pubblicate nel 2017, si riservavano di rivalutare in futuro, in base al rapporto costi-benefici, l'utilizzo del NIPT per l'immunoprofilassi mirata.

(ACOG, 2017)

Nel 2024 l'ACOG, mediante un Practice Advisory, suggerisce l'utilizzo del NIPT per l'identificazione del genotipo Rh(D) fetale in caso di limitata disponibilità di immunoglobuline anti-D.

(Practice Advisory ACOG, 2024)

RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

1. Qual è, in Italia, il *rapporto beneficio/danno* dell'immunoprofilassi mirata, mediante il NIPT, rispetto alla immunoprofilassi universale?
2. Qual è, in Italia, il *rapporto costo/beneficio* dell'immunoprofilassi mirata, mediante il NIPT, rispetto all'immunoprofilassi prenatale universale?



GRAZIE