



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO**

**SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE FISIOPATOLOGICHE,  
NEUROPSICOBIOLOGICHE E ASSISTENZIALI DEL CICLO DELLA VITA**

*Ciclo XXIV*

**Studio osservazionale multicentrico sul ricorso  
alle procedure di valutazione del rischio  
e/o di diagnosi prenatale**

**Tesi di dottorato di:  
FUMAGALLI SIMONA**

**TUTOR  
Prof. Enrico Ferrazzi**

**COORDINATORE DEL DOTTORATO  
Prof. Roberto L. Weinstein**

**A.A. 2010/2011**

## **INDICE:**

	Pag.
1. INTRODUZIONE	3
2. BACKGROUND	4
3. REVISIONE DELLA LETTERATURA	12
4. METODI E STRUMENTI	22
5. ANALISI DEI DATI	29
6. DISCUSSIONE	54
7. LIMITI DELLO STUDIO	61
8. CONCLUSIONI	62
BIBLIOGRAFIA	66
ALLEGATI	70

# Capitolo 1 - Introduzione

Gli screening e la diagnosi prenatale sono pratiche che negli ultimi anni stanno avendo una sempre maggiore diffusione nella popolazione delle donne gravide. L'indagine multiscopo dell'Istat su condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari 2004-2005 dimostra come la percentuale di donne che fanno ricorso alle indagini prenatali è in aumento (88,0% rispetto all'84,9% del 1999-2000). (\*)

Spesso le donne non conoscono con precisione cosa si intende con i termini screening e diagnosi prenatale, oppure raccolgono informazioni da varie fonti non sempre attendibili. Per questo motivo possono essere portate a prendere decisioni affrettate e senza gli elementi necessari per avere piena consapevolezza del percorso intrapreso. Nasce quindi l'interesse di conoscere quali sono le motivazioni e i percorsi che portano una donna ad eseguire queste indagini.

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare l'entità del ricorso alle diverse metodiche di indagine prenatale, con particolare attenzione all'individuazione di quali sono le più in uso e di quali variabili (socio-demografiche, ostetriche, assistenziali, personali) influenzano la scelta delle donne nel loro utilizzo.

L'aumento del ricorso a test di screening e diagnosi prenatale nella popolazione delle donne gravide è strettamente correlato con la percezione che queste hanno del rischio. (\*) Spesso la percezione del rischio viene aggiustata in accordo alla scelta, in parte già effettuata, anche in ragione della propria storia familiare e del contesto in cui si vive. La relazione causale tra rischio reale e percepito è molto difficile da determinare e in questa interferiscono molti fattori di natura diversa. Per fornire un'informazione che consenta alla coppia di fare una scelta autonoma ed informata è importante facilitare una chiara comprensione del concetto di rischio, in modo che possa essere utilizzato nel processo decisionale. Risulta perciò necessario capire qual è la percezione che le donne hanno di un dato rischio. Il ritenere accettabile o meno un rischio apre un altro scenario interessante nel notare come spesso sia proprio la mancanza di conoscenza e consapevolezza a prevalere nel generare quei sentimenti che portano a fare delle scelte non consapevoli rendendo la donna poco attiva nel processo di decision-making.

Ulteriore obiettivo di questo studio è quello di indagare la percezione del rischio delle donne, in modo da capire quali fattori sono implicati nella sua comprensione e nella sua valutazione, e se e come questo tipo d'informazione influisce nella decisione di eseguire indagini prenatali.

# Capitolo 2 - Background

La diagnosi prenatale in senso ampio e' un complesso di indagini strumentali e di laboratorio finalizzate al monitoraggio dello stato di salute del concepito durante tutto l'arco della gravidanza e pertanto permette l'individuazione di definite patologie, siano esse su base ereditaria, infettiva, iatrogena o ambientale. (I.S.S., 1998)

Negli anni si è verificato un progressivo innalzamento dell'età media della donna al parto, fatto che delinea soprattutto una tendenza a posticipare l'inizio della vita riproduttiva, recuperando la fecondità in età matura. Questo porta a una maggiore attenzione personale e sociale alla gravidanza e al parto, in particolare ai fattori di rischio per la salute della madre, del feto e del neonato. (Piffer *et al.*, 2008)

Lo sviluppo della diagnosi prenatale ha significativamente modificato il comportamento delle coppie a rischio di procreare e di far nascere figli con patologie genetiche e/o malformative, in quanto e' possibile offrire loro informazioni sulla reale situazione del concepito ed eventualmente tranquillizzarli per il prosieguo della gravidanza.

I metodi di diagnosi prenatale possono essere non invasivi (ecografia fetale, indagini biochimiche e molecolari sul sangue materno) ed invasivi, in quanto prevedono il prelievo di tessuti fetali (villocentesi, amniocentesi, cordocentesi). (I.S.S., 1998) Occorre però fare una precisazione: il nome corretto dei metodi non invasivi è *procedure di valutazione del rischio* o *test di screening*, in quanto essi non permettono di fare una diagnosi, che invece è possibile con i metodi di diagnostica prenatale invasiva; il loro ruolo è quello di fare una stima del rischio di quel feto di essere affetto da una patologia, permettendo di selezionare la popolazione a rischio, a cui verrà offerta la diagnosi prenatale invasiva (Zournatzi *et al.*, 2008; Vergani *et al.*, 2002).

## 2.1 TEST DI SCREENING

Nel corso degli anni sono stati introdotti diversi test di screening:

- *Ecografia genetica*, con l'individuazione dei cosiddetti "soft markers"; esempi di soft markers della trisomia 21 sono: misurazione della plica nucale, pielectasia renale, intestino iperecogenico, anomalie del quinto dito, difetti cardiaci (Vergani *et al.*, 2008; Souter e Nyberg, 2001). Essa viene di solito eseguita tra la 15 e la 20 settimana di gestazione (NICE, 2008).
- *Traslucenza Nucale (NT)*, cioè la misurazione della raccolta sottocutanea di fluido nella regione posteriore del collo fetale. (Zournatzi *et al.*, 2008). Le raccomandazioni del NICE (2008) sono di eseguirla tra la 11 e la 13 settimana.
- *Test combinato*, che consiste nella misurazione di NT, sub-unità  $\beta$  di gonadotropina corionica umana ( $\beta$ -hCG) e proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A), tra la 11 e la 14 settimana, in combinazione con l'età materna (NICE, 2008).
- *Doppio test*, con il dosaggio nel sangue materno di  $\beta$ -hCG ed estriolo non coniugato (uE3) tra la 15 e la 20 settimana, in combinazione con l'età materna (NICE, 2008).
- *Triplo test*, in cui si dosano  $\beta$ -hCG, uE3 e alfafetoproteina (AFP), sempre tra la 15 e la 20 settimana e in combinazione con l'età materna (NICE, 2008).
- *Quadruplo test*, ovvero dosaggio nel sangue materno di  $\beta$ -hCG, AFP, uE3, inibina A tra la 15 e la 20 settimana, in combinazione con l'età materna (NICE, 2008).
- *Test integrato*, in cui le misurazioni eseguite in diversi tempi della gravidanza sono integrate in un singolo risultato; in particolare vengono misurati nel primo trimestre NT e PAPP-A e nel secondo gli ormoni del quadruplo test, e vengono poi integrati con l'età materna. Esiste anche un test integrato sierologico, cioè la misurazione dei soli markers biochimici, utile quando non è possibile ottenere la misurazione ecografica dell'NT (Gekas *et al.*, 2009; Malone *et al.*, 2005; Wald *et al.*, 2005).
- *Screening sequenziale*, nel quale il risultato del test del primo trimestre (NT e dosaggio PAPP-A) determina l'esecuzione o meno del test del secondo trimestre: alle donne con un test del primo trimestre positivo è offerto un test invasivo, mentre alle donne con test negativo è offerto un altro test sul sangue (quadruplo test, il cui risultato è combinato con il test del primo trimestre per formare il test integrato). (Gekas *et al.*, 2009; Malone *et al.*, 2005)

- *Screening contingente*, che classifica, tramite il risultato del test del primo trimestre (NT e PAPP-A), le donne in alto, medio o basso rischio; alle donne ad alto rischio è offerta una diagnosi prenatale precoce (prelievo dei villi coriali), a quelle a rischio intermedio viene proposto il test del secondo trimestre (quadruplo test) per poi eseguire il test integrato, infine quelle a basso rischio vengono rassicurate e non eseguono ulteriori screening (Gekas *et al.*, 2009).

	NT 11-13 settimane <sup>1</sup>	hCG 11-14 settimane	PAPP-A 11-14 settimane	β-hCG 15-20 settimane	AFP 15-20 settimane	uE3 15-20 settimane	inibina A 15-20 settimane
NT	*						
Test combinato	*	*	*				
Doppio test				*	*		
Triplo test				*	*	*	
Quadruplo test				*	*	*	*
Test integrato sierologico			*	*	*	*	*
Test integrato	*		*	*	*	*	*
	primo trimestre			secondo trimestre			

**Tabella 1 - Riassuntiva**

LEGENDA:

<sup>1</sup> si intendono sempre settimane complete

NT: translucenza nucale

β-hCG: sub-unità β di gonadotropina corionica umana

PAPP-A: proteina plasmatica A associata alla gravidanza

AFP: alfafetoproteina

uE3: estriolo non coniugato

Una volta effettuato il test viene ricalcolata la probabilità di quella donna di avere un figlio affetto dalla Sindrome di Down. Il risultato viene classificato come “positivo” se la sua possibilità è uguale o maggiore a 1/250-1/350, o al cut-off che è stato scelto, che sembra permettere di ottenere la maggiore sensibilità senza un eccessivo aumento dei falsi positivi.

Quando il risultato del test è positivo il NICE (2008) raccomanda di offrire un test diagnostico (amniocentesi o villocentesi), che risulta essere il gold standard per confermare la diagnosi, ma che è associato a un rischio di perdita fetale.

Lo studio di Gekas *et al.* (2009), afferma che lo screening contingente sembra essere il migliore in quanto ha il miglior rapporto costi-benefici con una bassa percentuale di falsi

positivi, riduce il numero di perdite fetali legate all'uso di tecniche invasive nonché le interruzioni di gravidanza non necessarie; un ulteriore vantaggio rispetto al test integrato è quello di assicurare le donne più precocemente. Il triplo test sembra invece avere troppi limiti, ma risulta utile nei casi in cui le donne chiedono un test in epoca più tardiva. A questo proposito Wald *et al.* (2005) e Malone *et al.* (2005) affermano che il triplo test, come anche il doppio test e l'uso della sola translucenza nucale, sono i test peggiori e quindi andrebbero sostituiti con i test dimostratisi migliori.

Le linee guida del NICE (2008) affermano che tra i test disponibili nel secondo trimestre il quadruplo test sembra avere la miglior performance (potere diagnostico 88%, con falsi positivi fissati al 5%). Ci sono inoltre evidenze che combinare i risultati degli screening del primo e del secondo trimestre aumenta il potere diagnostico per le anomalie cromosomiche; il test integrato infatti sembra avere un alto potere diagnostico (96%) e un basso numero di falsi positivi (5%) (NICE, 2008; Malone *et al.*, 2005; Wald *et al.*, 2005) permettendo di ridurre il numero di perdite fetali legate alle procedure invasive, inoltre è stato riconosciuto avere un buon rapporto costi-benefici. Ci sono però evidenze che spesso le donne non si presentano per eseguire la seconda parte del test, necessitando dei promemoria; inoltre sembrano preferire un test che si esaurisca con un solo passaggio.

Le evidenze dimostrano che anche il test combinato nel primo trimestre ha un buon rapporto costi-benefici, oltre ad avere un buon potere diagnostico (87%) per l'individuazione di anomalie cromosomiche nonché il vantaggio di concludersi nel primo trimestre (NICE, 2008; Wald *et al.*, 2005).

L'ecografia genetica è stata soprattutto studiata per le donne con più di 35 anni. Il NICE (2008) raccomanda che la presenza di un solo soft marker, con l'eccezione di un'aumentata plica nucale, non deve essere usata per aggiustare il rischio della donna di avere un figlio affetto da Sindrome di Down. La presenza di un'aumentata plica nucale ( $\geq 6$  mm) o di due o più soft markers possono essere segnali più rilevanti. Con l'aumentare infatti del numero di marcatori cresce inevitabilmente il numero dei falsi positivi e gli autori si sono concentrati nell'individuazione di marcatori indipendenti e nell'ideare score o formule che attribuiscono un punteggio ai vari marcatori e ricalcolino poi la probabilità a posteriori.

## 2.2 TEST DIAGNOSTICI INVASIVI

Per quanto riguarda invece i metodi per effettuare una diagnosi invasiva, sono amniocentesi, villocentesi, cordocentesi.

- L'*amniocentesi* consiste nel prelevare, a partire dalla 15 settimana, una piccola quantità di liquido amniotico, dove è possibile reperire un campione delle cellule cutanee del

nascituro e, su queste, effettuare l'analisi dei cromosomi. È possibile anche effettuare l'amniocentesi prima della 15 settimana, in questo caso si parla di amniocentesi *precoce*.

- La *villocentesi* è una tecnica d'indagine intrauterina applicabile già dal primo trimestre di gravidanza, tra la 10 e la 13 settimana; consiste nel prelievo di un campione di tessuto trofoblastico placentare. È possibile effettuarla sia per via transaddominale che transcervicale, in entrambi i casi sotto guida ecografica (RCOG, 2005).
- La *cordocentesi* consiste nell'introduzione nella cavità amniotica, alla 18<sup>a</sup> settimana di gravidanza, di uno strumento a fibre ottiche, tramite il quale è possibile visualizzare il feto (fetoscopia), prelevare sangue fetale dal cordone ombelicale e, se necessario, fare una biopsia cutanea. Tale manovra è associata a un rischio elevato di perdita del feto, dell'ordine del 5-6% (Piffer *et al.*, 2008).

Sia l'amniocentesi che il prelievo dei villi coriali sono associati ad un aumentato rischio di aborto, principalmente determinato dalla rottura delle membrane amniocoriali o da infezioni.

Il RCOG (2005) afferma che la percentuale di perdite associate all'amniocentesi è di circa l'1%, anche se alcune serie di casi più recenti dimostrano che è possibile raggiungere una perdita dello 0,5%. Nella sua effettuazione andrebbe evitato il passaggio transplacentare, a meno che esso consenta un facile accesso ad una tasca di liquido amniotico, evitando comunque l'inserzione del cordone ombelicale. L'amniocentesi precoce (prima della 14 settimana) andrebbe effettuata solo in circostanze eccezionali, in quanto sembra essere associata ad un aumentato rischio di perdita fetale, anche confrontata con la villocentesi (RCOG, 2005).

La percentuale di aborti dovuti alla villocentesi risulta essere più elevata, studi randomizzati mostrano un eccesso di perdite fetali del 3%, sia con la via transaddominale che con quella transcervicale. Il RCOG (2005) raccomanda inoltre di non eseguire il prelievo dei villi coriali prima di 10 settimane gestazionali; infatti è possibile che se effettuato prima di 9 settimane causi difetti agli arti o ad altri organi, dovuti a una transitoria ipoperfusione e a fenomeni vasospastici secondari ad una interruzione della circolazione placentare.

Gekas *et al.* (2009) affermano che programmare l'offerta dell'amniocentesi per le donne con più di 35 anni non è una strategia efficace dal punto dei vista dei costi.

### 2.3 OBIETTIVI DEI TEST DI SCREENING E DIAGNOSTICI INVASIVI

Il NICE (2008) evidenzia diversi obiettivi dell'individuazione di anomalie fetali. Innanzitutto permette ai genitori di fare una scelta informata a riguardo della prosecuzione o meno della gravidanza. Nel caso la decisione sia quella di proseguire la gravidanza, i genitori hanno la possibilità di prepararsi per accogliere il figlio. Si apre anche la possibilità di



decidere il modo e il centro in cui far avvenire la nascita, così che, se necessario, sia possibile un rapido accesso a cure specialistiche, mediche o chirurgiche. Infine si può considerare, dove possibile, di intraprendere una terapia per il feto in utero (Boyd *et al.*, 2000; I.S.S., 1998).

Lo studio di Zournatzi *et al.*(2008) dimostra inoltre che l'uso dei test di screening riduce drasticamente il ricorso alla diagnosi prenatale invasiva.

## 2.4 INDICAZIONI ALL'UTILIZZO

In Italia il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie della Presidenza del Consiglio dei Ministri ha formulato Le linee guida per test genetici (1998) all'interno delle quali si individuano due principali situazioni di rischio in cui è proponibile la diagnosi prenatale:

a) gravidanze in cui il rischio procreativo è prevedibile “*a priori*”, ad esempio: età materna avanzata; genitore portatore eterozigote di anomalie cromosomiche strutturali; genitori portatori di mutazioni geniche.

b) gravidanze in cui il rischio di feto affetto si evidenzia durante la gestazione, come ad esempio: malformazioni evidenziate all'ecografia; aumentato rischio che il feto sia affetto da sindrome di Down o altra anomalia cromosomica sulla base di screening biochimici; malattie infettive materne insorte in gravidanza.

Vengono quindi definite le principali indicazioni all'indagine citogenetica per anomalie cromosomiche fetali:

- età materna avanzata (uguale o superiore a 35 anni);
- genitori con precedente figlio affetto da patologia cromosomica;
- genitore portatore di riarrangiamento strutturale non associato ad effetto fenotipico;
- genitore con aneuploidie dei cromosomi del sesso compatibili con la fertilità;
- anomalie fetali o alterazioni del volume del liquido amniotico evidenziate ecograficamente;
- probabilità di 1/250-1/350 o maggiore che il feto sia affetto da sindrome di Down (o alcune altre aneuploidie) sulla base dei parametri di screening biochimici (tri-test; ecc.) valutati su sangue materno;
- indicazioni particolari valutate singolarmente da specialisti del settore.

## 2.5 PERCORSO DECISIONALE

Ruolo fondamentale nel percorso decisionale della coppia è assunto dalla consulenza genetica, che viene eseguita per favorire una scelta consapevole basata su un'informazione

chiara, completa ed aggiornata a riguardo delle indagini prenatali (I.S.S., 1998). Biesecker e Peters (2001) definiscono il counseling come un processo psicoeducativo, che non si pone solo l'obiettivo di fornire informazioni in modo oggettivo, neutrale e non direttivo, ma anche di supportare e facilitare il processo decisionale.

Una decisione per essere definita "informata" deve basarsi su sufficienti conoscenze circa gli aspetti rilevanti delle alternative disponibili e deve essere coerente con i valori di chi decide (Van den Berg *et al.*, 2005)

Gli scopi della consulenza genetica sono:

- individuare le coppie con probabilità aumentata di avere un bambino con malattia genetica o malformazioni congenite,
- illustrare le diverse procedure diagnostiche sottolineandone limiti e vantaggi,
- fornire informazioni in grado di agevolare e rendere più consapevole il processo decisionale dei genitori, ad esempio nella scelta di sottoporsi o meno ad una procedura, invasiva o no, di diagnosi prenatale.

Il RCOG (2009) afferma che "la diagnosi prenatale diventerà più sicura per molte donne rimuovendo il rischio associato ai test invasivi. Questo potrebbe a sua volta compromettere il processo di decisione informata dal momento che, rimuovendo il bisogno di discutere il rischio di aborto spontaneo, la donna potrebbe non adeguatamente considerare le restanti implicazioni dei risultati dei test". Per questo motivo sottolinea che "un'ottima comunicazione con le donne è un prerequisito fondamentale per capire le implicazioni del 'semplice, sicuro prelievo di sangue' che gli verrà offerto per individuare la sindrome di Down o altre condizioni".

Dahl *et al* (2006b) nella loro revisione concludono che "il consenso informato ai test prenatali sembra fortemente connesso al sistema di cura e quindi alla società nella quale è sviluppato. Per questo motivo un dibattito pubblico circa 'la scelta giusta' e 'la giusta offerta' in relazione ai test prenatali sembra fondamentale, prima di ogni discussione sul consenso informato individuale. Per evitare che le donne partecipino ai test prenatali come parte di un atteggiamento accondiscendente, questo dibattito pubblico deve assicurare le condizioni sia per l'accettazione che per il rifiuto dell'offerta degli screening prenatali".

Secondo il NICE (2008) bisognerebbe dare informazioni sui test di screening per la Sindrome di Down alle gravide al loro primo contatto con il ginecologo, in modo che ci sia la possibilità di discutere di questi test prima di effettuarli. In particolare, le informazioni che dovrebbero essere fornite sono:

- i percorsi che si possono intraprendere, sia per test di screening positivo che negativo;

- le decisioni che ci si potrebbe trovare a dover prendere ad ogni passaggio lungo il percorso e le loro conseguenze;
- il fatto che gli screening non forniscono una diagnosi definitiva ma una percentuale di rischio;
- informazioni circa villocentesi ed amniocentesi;
- informazioni bilanciate ed esatte sulla Sindrome di Down.

Alcuni studi hanno indagato se fornire informazioni aumenti l'ansia delle donne e quello che emerso è che ad un aumento delle conoscenze non corrisponde un incremento dei livelli di ansia rispetto ai test di screening (Green *et al.*, 2004; Dahl *et al.*, 2006a; Sahin e Gungor, 2008). Al contrario, sembra che ricevere insufficienti informazioni causi un'importante ansia per la gestante (Sahin e Gungor, 2008).

Inoltre Green *et al.* (2004) osservano che l'ansia aumenta nelle donne che ricevono un risultato positivo allo screening ma mancano delle chiare evidenze di un beneficio nel ricevere un risultato negativo. Sempre gli stessi autori affermano che comunque un certo livello di ansia potrebbe essere un'appropriata risposta e potrebbe aiutare a far fronte alla situazione e al processo di decisione.

Le raccomandazioni contenute nelle Linee Guida nazionali della gravidanza fisiologica prevedono per quanto riguarda i test di screening quanto segue:

- prima di eseguire ogni esame, i professionisti devono informare la donna in gravidanza riguardo gli obiettivi del test. Il professionista deve assicurarsi che la donna abbia compreso queste informazioni e che abbia a disposizione una quantità di tempo sufficiente per decidere. Il diritto della donna di accettare o meno di eseguire il test deve essere esplicitato.
- l'informazione sui test di screening deve essere offerta alla donna al primo contatto con il professionista che l'assiste e in un luogo che offra la possibilità di avviare una discussione; la modalità può essere quella di incontri individuali o in piccolo gruppo.
- l'informazione sui test di screening deve includere le caratteristiche del test (affidabilità), le modalità di esecuzione e una descrizione esaustiva della condizione indagata.

# Capitolo 3 - Revisione della Letteratura

## 3.1 FATTORI DETERMINATI NELLA DECISIONE DI ESEGUIRE INDAGINI PRENATALI

Durante la gestazione si verifica un'evoluzione dell'identità femminile che investe la donna la quale "deve" rimaneggiare le parti di Sé infantili giungendo ad identificarsi come donna e come madre e definendo i confini del proprio Io accanto a quelli del partner, della propria madre e di altre figure. Questo 'grembo psichico' così complesso e fragile rappresenta la base psicologica di un qualsiasi processo di accettazione/rifiuto. (Butler M., 2000).

La "Prenatal care" si sviluppa originariamente per proteggere la salute delle madri, ma recentemente si è iniziata a porre come scopo peculiare la valutazione dello stato di salute e sviluppo del feto. L'ecografia, specie negli ultimi trent'anni, ha contribuito notevolmente alla possibilità di avere immagini dettagliate dello sviluppo fetale e ha inoltre dato la possibilità di considerare il feto non più solo come un prolungamento del corpo materno, bensì come un'entità a se stante possibile oggetto di test diagnostici e di trattamenti terapeutici. I risvolti etici di queste nuove tecniche sono particolarmente evidenti, se si considera che in molti casi non vi sono all'attualità adeguate possibilità terapeutiche. (Cooper TR., 1996; Lee B., 2005)

Il rischio di anomalie cromosomiche aumenta con l'età materna, in particolare viene considerata come cut off l'età superiore a 35 anni (Piffer *et al.*, 2008; Zournatzi *et al.*, 2008), individuando in questo range la popolazione ad alto rischio. Questo gruppo ad alto rischio costituisce il 5% della popolazione delle gravide; è stato stimato che approssimativamente il 30% delle trisomie 21 si verifica nelle madri con più di 35 anni. È comunque un fatto che, sebbene il rischio di qualsiasi singola donna di 36 anni è più alto di quello di una donna di per esempio 26 anni, ci sono così tante gravidanze in più nel gruppo di donne con 26 anni che da una prospettiva di popolazione, la maggior parte delle anomalie (approssimativamente il 70%) si verificano nella popolazione 'a basso rischio'. (Zournatzi *et al.*, 2008).

Da uno studio è emerso che la decisione di eseguire un test di screening viene presa prima dell'incontro di consulenza genetica; l'opinione del consulente non influenza

significativamente questa scelta, risulta quindi essere un supporto al percorso decisionale della coppia (Van Den Berg *et al.*, 2007).

Allo stesso modo Widlund *et al.* (2009), con il loro studio, hanno osservato che il 90% delle gravide afferma di aver deciso di sottoporsi ad un'ecografia a fini genetici prima della prima visita in gravidanza e, di queste, il 76% aveva già deciso appena saputo di essere incinta. Inoltre la maggior parte delle donne dichiara che il compagno, altri conoscenti, il ginecologo/l'ostetrica curante, la televisione, articoli di internet o di giornali, non hanno influenzato la loro decisione.

Per quanto riguarda la decisione di eseguire un'indagine invasiva, l'aspetto determinante è l'inclinazione "a priori" verso la procedura. Ci sono alcuni fattori che influenzano questa scelta, come ad esempio un'età materna non associata ad alto rischio di anomalie cromosomiche oppure donne con una storia ostetrica di multipli aborti spontanei sono meno inclini ad eseguire una diagnosi prenatale. Il secondo fattore determinante la decisione della donna per frequenza è l'ecografia genetica; è emerso che essa ha un importante ruolo soprattutto nel rassicurare la donna nel caso l'esito sia normale, piuttosto che nel farle cambiare idea in caso di risultati anomali. (Vergani *et al.*, 2002).

Dahl *et al.* (2006b) con la loro revisione confermano quanto detto fin'ora, infatti affermano che per più del 90% delle donne la decisione finale di eseguire o meno i test di screening dipende prevalentemente dal loro sentire personale. Da questo lavoro emerge anche che le donne con una più alta educazione hanno più conoscenze e sono più riluttanti a partecipare ai test di screening proposti, trovando più difficile prendere una decisione. Gli autori hanno individuato le ragioni più ricorrenti per effettuare i test di screening:

- rassicurazione che tutto vada bene/ che il bambino sia sano;
- ottenere informazioni sulla salute del feto;
- vedere il bambino;
- sono parte delle cure di routine;
- sono offerti dal sistema sanitario, quindi forse è meglio parteciparvi/ci deve essere una ragione per cui sono offerti;
- gli screening sono percepiti come senza rischi, quindi non c'è nessun pericolo nel farli;
- la donna si percepisce come a rischio.
- Invece le ragioni per una non effettuazione delle indagini prenatali sono:
- caratteristiche sfavorevoli dei test di screening: sono solo un calcolo delle probabilità, non danno certezze, non sono affidabili;
- i test di screening possono creare ansia e incertezza;
- non vorrei trovarmi a dover prendere una difficile decisione;
- il rischio di aborto legato ai test invasivi è troppo alto;

- il test di screening non è applicabile, non è necessario, non sono in un gruppo a rischio;
- è contro le mie convinzioni religiose;
- lo stato di salute del bambino è destino o fato;
- sono contro l'aborto selettivo.

Punto di interesse ai fini di questo studio è sembrato anche quello di capire, oltre ai fattori determinanti nella decisione di eseguire indagini prenatali, che conoscenze hanno le donne, dove reperiscono le informazioni e il grado di soddisfacimento rispetto alle informazioni ricevute.

Dando alle coppie informazioni, all'interno di un percorso assistenziale, sul panorama disponibile in materia di indagine prenatale includendo anche gli outcomes rilevanti, si forniscono strumenti validi per il cosiddetto processo di decision-making migliorando il livello di conoscenza e di consapevolezza nei soggetti con l'intento di permettere una miglior partecipazione attiva e per una più matura percezione del rischio. Tutto ciò contribuisce notevolmente anche a ridurre i conflitti decisionali specialmente per quanto riguarda i livelli di ansietà.

Le donne hanno un basso livello di conoscenza in materia di medicina prenatale e percepiscono molto difficili e complicate da interpretare le informazioni che spesso vengono frettolosamente date durante le prime visite in gravidanza; tutto questo genera parecchia confusione che porta sempre più le coppie ad essere passive di fronte al tema dell'indagine prenatale affrontando qualunque percorso venga loro proposto senza porsi eccessivamente domande. Gli operatori sanitari rimangono un'importante fonte di informazione per le donne; da qui la necessità sempre maggiore di migliorare l'offerta al fine di far acquisire la capacità di fare una scelta informata riguardo lo screening prenatale e di maturare l'importanza della necessità di avere un ruolo attivo nel decision-making. Le donne devono almeno sapere le condizioni per le quali occorrono i test di screening o di indagine prenatale, le caratteristiche di ognuno e le loro implicazioni. Inoltre risulta poco chiara la conoscenza in merito al fatto che ogni donna ha un suo rischio, legato all'età, in base al quale impostare un percorso. (Nagle C., 2006)

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nelle Linee Guida per la diagnosi prenatale indica che "ogni test dovrebbe essere offerto in modo che gli individui e le rispettive famiglie siano libere di rifiutare o accettare in accordo con i loro desideri e le loro credenze morali". Tutti i test d'indagine prenatale inoltre, siano di screening o diagnostici, dovrebbero essere preceduti da adeguati colloqui di counselling che hanno il compito di chiarire circa lo scopo, i possibili outcomes del test, le possibili scelte che ogni coppia può

fare in base alla propria situazione clinica a fronte del contesto sociale-affettivo-culturale-economico in cui si trova.

La scelta informata è basata sulla conoscenza rilevante e discreta del tema che il soggetto deve avere se si parla di decision-making. Questa inoltre è sempre connessa col principio di autonomia dominante in occidente, principio individualistico che può essere definito come l'abilità di una persona di autogovernarsi e autodeterminarsi per avere capacità di prendere decisioni e di intraprendere azioni in modo indipendente. Si tratta di un tema molto caro alle società Occidentali, individualistiche e non di quelle "collettivamente orientate" come il medio oriente in cui prevale il 'valore', il giudizio e il criterio della società sul singolo. (Nagle C., 2008)

Gli individui variano anche per ciò che riguarda il grado di coinvolgimento che richiedono per loro stessi nell'ambito della salute e questo dipende dalla cultura a cui appartengono. A fronte di tutto ciò le odierne Società multietniche presentano una varietà di utenza di cui non si può non tener conto nell'impostare un percorso assistenziale-terapeutico. (Pàmpols Ros T., 2010)

Esiste una verità del referto diagnostico, ma anche una verità più generale che riguarda la vita delle persone e delle loro potenzialità e adattamento. Il counselling pertanto deve essere umile nei confronti del diritto del paziente di autodeterminarsi nel decidere cosa sapere, come e quando. (Wertz D., 1994)

Bernard Lonergan (filosofo pensatore canadese) sostiene che l'oggettività in ogni tipo di consapevolezza e decisione è "il frutto di un'autentica soggettività". Con questo termine ci si vuol riferire alla capacità di una persona di acquisire capacità decisionale solo dopo esser divenuto consapevole dell'orizzonte che ha di fronte inserito nel suo universo di valori e relazioni.

Eric Cassel ha scritto: "Trentacinque, quarant'anni fa era accettabile pretendere che il contesto, la malattia e altre persone, benevoli o meno, non avessero alcun impatto sull'autonomia o che possano esistere scelte totalmente indipendenti. Queste idee nascono da una visione della condizione umana paragonata a dieci atomi individuali che si muovono nelle proprie orbite e sono tanto sbagliate quanto il modello scientifico positivista e atomistico sulla quale sono basati. L'obiettivo dovrebbe essere pertanto quello di far sì che ogni donna in gravidanza possa sviluppare una comprensione di se stessa e delle sue relazioni che le permettano di scegliere in scienza e coscienza; questo di per sé risulta essere un compito sicuramente arduo che apre però una riflessione in merito alla posizione che ogni operatore decide di prendere riguardo al suo ruolo nell'équipe di counselling. (William F., Sullivan, 2008)

## 3.2 INFORMAZIONE

Per quanto riguarda gli aspetti della comunicazione per favorire scelte consapevoli diversi sono gli studi disponibili in letteratura che indagano i contenuti informativi, le modalità e i tempi della comunicazione rispetto ai temi approfonditi in particolare rispetto ai test di screening, al percorso diagnostico della sindrome di Down e ai test di diagnosi genetica prenatale.

### *L'informazione sui test di screening*

Gagnon et al nel 2007 in un trial su 1691 donne hanno confrontato l'informazione routinaria offerta nel corso delle visite di controllo con quella fornita in incontri supplementari dedicati, individuali o in piccoli gruppi (4-12 donne). I temi complessivamente trattati con le donne nello studio hanno incluso: indagine ecografica al primo appuntamento, percorso diagnostico per la sindrome di Down, screening per la fibrosi cistica, screening per emoglobinopatie, indagine ecografica per anomalie fetali a 18 settimane. E' stata rilevata una bassa frequenza (52%) agli incontri supplementari e una frequenza ancora inferiore agli incontri di gruppo rispetto agli incontri individuali (OR: 0,45; IC 95%: 0,35-0,58). L'adesione all'indagine ecografica e stata quasi totale (99%), senza differenze nei due gruppi. Il tasso di esecuzione dello screening per la fibrosi cistica e stato inferiore nel gruppo degli incontri individuali (OR: 0,44; IC 95%: 0,20- 0,97) e nel gruppo degli incontri supplementari (OR: 0,39; IC 95%: 0,18-0,86) rispetto ai controlli. L'ansia è risultata notevolmente ridotta nelle donne che avevano partecipato

a incontri supplementari individuali o in piccoli gruppi ( $p=0,02$ ). Fra queste donne è stato rilevato anche un maggior livello di comprensione e di soddisfazione per la qualità delle informazione ricevute.

In un altro trial Graham et all (2000) condotto su 1051 donne è stata confrontata l'informazione veicolata tramite opuscoli più un supporto informativo computerizzato (*touch screen*) e quella offerta solo tramite opuscoli. L'informazione è stata centrata su cinque test di screening: indagine ecografica al primo appuntamento, test sierologici per la sindrome di Down, amniocentesi, analisi dei villi corali, indagine ecografica per anomalie fetali. Non sono state rilevate differenze significative nel livello di comprensione delle informazioni ricevute tramite opuscoli *versus* opuscoli più modalità *touch screen*.

Il *touch screen* come strumento di informazione è risultato più efficace nel ridurre l'ansia nelle donne nullipare ( $p<0,001$ ).

Il *cluster* RCT condotto da O'Cathain et al su 4835 donne ha valutato l'efficacia di 10 diversi opuscoli su argomenti rilevanti per la gravidanza e il puerperio distribuiti da 12 servizi locali di maternità. Gli opuscoli inviati alle donne dai servizi di maternità non si sono



dimostrati efficaci nel promuovere una scelta informata, ma si è registrato un discreto aumento della soddisfazione per l'informazione ricevuta.

#### *L'informazione sul percorso diagnostico della sindrome di Down*

Due RTC (Glazier R et al) (Leung KY et al) e un quasi RCT (Hewison J et al) hanno valutato l'efficacia di mezzi di informazione quali opuscoli, un sistema multimediale di aiuto nella scelta (*Interactive Multimedia Decision Aid, IMDA*) e video. Gli esiti misurati sono stati: l'incremento delle conoscenze circa il triplo test, l'accettazione dei test sierici integrati, la comprensione delle informazioni ricevute, la soddisfazione e il livello di ansia della donna. Tutti i mezzi di informazione esaminati si sono dimostrati utili nell'aumentare la comprensione e la soddisfazione della donna per l'informazione ricevuta, ma non nell'aumentare l'accettazione dei test.

Un quarto RCT, condotto nel Regno Unito nel 2004, ha valutato l'efficacia delle tecniche di analisi decisionale in un piccolo campione di donne in gravidanza (n=117) con referto anormale allo screening sierologico. Gli esiti misurati sono stati la comprensione del concetto di rischio, la decisione di intraprendere i test diagnostici successivi, la conflittualità nella scelta, l'esercizio della scelta informata, la percezione dell'utilità del colloquio. Il gruppo di controllo è stato esposto alle informazioni usualmente fornite dal professionista; alle donne del gruppo di intervento sono stati forniti, in aggiunta, sei minuti di consultazione, durante i quali le domande e le risposte erano stimolate attraverso l'utilizzo di un albero decisionale che indicava le possibilità di scelta e ne illustrava le conseguenze. Le tecniche di analisi decisionale si sono rivelate efficaci nel ridurre l'aspetto della conflittualità nella decisione e nell'incrementare la corretta percezione del rischio (p=0,05).

#### *I test di diagnosi genetica prenatale*

Diversi studi hanno esplorato comportamenti e aspettative di donne e sanitari relativamente alla comunicazione sui test di diagnosi genetica prenatale. Secondo lo studio statunitense (Hunt LM et al), basato su interviste e sull'osservazione di 101 sedute di counselling genetico, la difficoltà di comunicare su argomenti complessi, come la genetica medica e il concetto di rischio, non è il solo ostacolo alla realizzazione di una scelta informata. Un ruolo fondamentale viene svolto dal diverso significato che medici e donne attribuiscono ai test e alla consulenza genetica. I medici sarebbero maggiormente orientati agli aspetti tecnici di identificazione e controllo dello stato di salute e malattia; le donne invece sarebbero maggiormente orientate a un significato fortemente legato al contesto specifico, ancorato cioè alle proprie esperienze di vita e al proprio ambiente socio-culturale.

Le informazioni trasmesse dai professionisti sono modellate sugli obiettivi, i valori e le preferenze del clinico, il cui principale interesse sembra essere quello di identificare e

controllare gli aspetti fisiopatologici, enfatizzando informazioni che non sembrano rilevanti per supportare una scelta informata. Un diverso modello di *shared decision making* tra sanitari e donne in gravidanza potrebbe risultare maggiormente efficace delle informazioni “protocollo-derivate” in uso nella pratica. Questo modello dovrebbe includere la possibilità che le informazioni fornite siano discusse alla luce delle preferenze e dei valori della donna, per arrivare alla “migliore” decisione per quella particolare situazione.

Gagnon Aj et al sottolineano che la decisione di sottoporsi o meno a un test per la diagnosi di anomalie fetali è percepita come scelta autonoma dalla maggior parte delle donne, ma una proporzione significativamente superiore nel gruppo delle donne sottoposte al test rispetto a quello delle donne non sottoposte al test riferisce di aver subito l'influenza del medico o del genetista.

I professionisti della salute tenderebbero dunque a influenzare la scelta delle donne, indirizzandole verso gli interventi proposti. Questo avviene quando le informazioni sono trasmesse sia minimizzando i rischi dell'intervento, sia enfatizzando i danni che potrebbero derivare dalla sua mancata esecuzione.

E' un comportamento che esita in un rinforzo della nozione di scelta giusta e sbagliata, a discapito del concetto di scelta informata. Le stesse donne, affidandosi acriticamente ai professionisti, raramente chiedono informazioni o formulano richieste alternative. La modalità di informazione preferita è comunque il colloquio individuale con l'esperto, mentre la lettura di opuscoli rimane la seconda opzione.

### 3.3 PERCEZIONE DEL RISCHIO

Per quanto riguarda la percezione del rischio, il lavoro che più si avvicina a quello che si propone questo studio è quello di Caughey *et al*, (2008). Con il loro studio si sono proposti di capire i fattori che sono associati alla percezione del rischio di aborto spontaneo dovuto all'indagine invasiva e del rischio di avere un figlio affetto da sindrome di Down, indagando gli aspetti socioeconomici e attitudinali correlati con essi, nonché l'esistenza di una associazione con la propensione ad effettuare un'indagine diagnostica invasiva. Gli strumenti utilizzati sono stati delle scale lineari di 10 cm, con estremi 0 (nessun rischio) e 1 (alto rischio), sulle quali era chiesto alle donne di posizionare una X in relazione a come percepivano quel rischio.

È stata effettuata un'analisi in due sottogruppi, donne con età inferiore a 35 anni e donne con età uguale o maggiore di 35 anni, perché 35 anni era l'età a partire dalla quale veniva offerta la diagnosi prenatale invasiva.

Da questo studio è emerso che le donne con età  $\geq$  di 35 anni, a confronto con quelle di età  $<$  di 35 anni, percepiscono come più basso il rischio di aborto spontaneo conseguente alla procedura invasiva, ma come più alto quello di avere un figlio con sindrome di Down. A loro volta le donne più giovani di 35 anni hanno una differenza più alta tra i due rischi percepiti e percepiscono come più alto il rischio di aborto spontaneo dovuto all'indagine invasiva rispetto a quello di avere un figlio affetto da sindrome di Down.

Tra le donne di età  $<$  35 anni, quelle con un più basso livello socioeconomico riportano un rischio percepito più alto sia di aborto spontaneo dopo procedura sia di avere un figlio con sindrome di Down, rispetto alle donne con uno stato socioeconomico più alto. Inoltre le donne che hanno avuto delle difficoltà nel concepimento hanno mostrato un rischio percepito più alto di aborto spontaneo dopo diagnosi invasiva di quelle che non hanno avuto difficoltà. È stata osservata una differenza significativamente più ampia tra il rischio percepito di aborto spontaneo dovuto alla procedura e il rischio percepito di avere un figlio affetto da sindrome di Down nelle donne che hanno frequentato il college rispetto a quelle che hanno un'educazione di scuola superiore o meno.

Tra le donne di età  $\geq$  di 35 anni si è osservato un rischio percepito di aborto spontaneo dopo procedura invasiva più alto in quelle con uno stipendio più basso e che non avevano pianificato di effettuare una diagnosi invasiva. Il rischio percepito di avere un figlio con la sindrome di Down è più alto solo tra le donne che erano inclini ad eseguire amniocentesi o villocentesi. La differenza tra i due rischi percepiti si è vista essere significativamente maggiore tra le donne con uno stipendio più basso e quelle non propense ad effettuare un'indagine invasiva.

Da un'ulteriore analisi è emerso che entrambi i rischi percepiti sono associati all'inclinazione verso l'utilizzo di procedure di diagnosi invasiva, anche dopo aver controllato per multipli potenziali fattori confondenti. In particolare, le donne inclini ad effettuare la villocentesi o l'amniocentesi hanno un rischio percepito più alto di avere un figlio affetto da sindrome di Down e più basso di aborto spontaneo post-procedura invasiva delle donne non propense ad effettuare un'indagine invasiva. Gli autori dello studio ipotizzano che questa differenza possa essere dovuta ad una storia passata o familiarità per la sindrome di Down non conosciuta da loro e che quindi rendeva effettivamente queste donne ad alto rischio. Un'altra possibile spiegazione è che queste donne potrebbero percepire come più alto il rischio di avere un figlio con sindrome di Down rispetto a quello di aborto spontaneo post-procedura e quindi essere più propense ad eseguire delle indagini; o, viceversa, potrebbero aver deciso di effettuare questi test e di conseguenza aggiustare la loro percezione del rischio in accordo con questa scelta. Gli autori affermano comunque che la reazione causale tra il rischio reale e quello percepito non può essere verificata senza maggiori informazioni ed è difficile determinarla in modo definitivo.

In conclusione quello che emerge da questo studio è che il rischio percepito di un outcome delle donne può variare in base a fattori non necessariamente legati al loro effettivo rischio.

Altri studi hanno dimostrato che il modo in cui viene comunicato un rischio può influenzare la comprensione delle donne di questo rischio e quindi il processo decisionale che devono intraprendere; è quindi fondamentale assicurarsi che le donne comprendano le informazioni che gli vengono date.

Gates (2004) afferma che i pazienti spesso non hanno le abilità numeriche necessarie per capire adeguatamente le informazioni sui rischi che gli vengono presentate. Dal suo studio emerge che le donne capiscono e sono in grado di manipolare meglio le frazioni (4/1000) e le frequenze delle percentuali e delle proporzioni (1/250) (che possono creare confusione, soprattutto quando i denominatori sono più grandi). Un'ulteriore affermazione di Gates è che presentare un dato come la probabilità di avere un figlio affetto risulta in una percezione più alta del rischio e in un più alto utilizzo delle indagini prenatali che presentare il rischio come la probabilità di avere un figlio sano.

Anche Dahl *et al.* (2006a) hanno notato che la comprensione e una corretta percezione di un rischio è raggiunta meglio con probabilità numeriche, con rapporti meglio che con proporzioni, con rischi relativi meglio che con number needed to treat (NNT), e con proporzioni percepite più alte delle percentuali. Di conseguenza affermano che la scelta delle parole può significativamente modificare la percezione del rischio.

Siegrist *et al.* (2008) nel loro studio hanno confrontato quattro modi di presentare dei rischi: un rapporto con numeratore 1, un rapporto con denominatore 1000, la Paling Perspective Scale (nella quale dei rischi che coprono diversi ordini di grandezza sono rappresentati lungo una scala logaritmica), e un pittogramma (un'immagine rappresentante 1000 bambini e quelli con la sindrome di Down colorati di rosso). I risultati di questo studio mostrano che la presentazione numerica dei rischi e l'uso del pittogramma evocano una percezione del rischio simile sia per rischi alti che bassi; i partecipanti allo studio reagivano in modo diverso ad un rischio basso rispetto ad uno alto con l'utilizzo della Paling Perspective Scale, con la quale il rischio percepito era più alto e che evocava un'influenza più negativa del formato numerico. Gli autori ipotizzano che la differenza nella percezione di un rischio alto e basso con la Paling Perspective Scale è dovuta al fatto che in essa vengono messi a confronto diversi rischi.

Come afferma Gates (2004) e come emerge da quanto fin qui detto, un dato rischio può sembrare alto o basso a seconda di molteplici fattori che influenzano la percezione del rischio di ogni singola persona. Inoltre il processo che porta ad identificare un rischio come alto o basso implica la trasformazione di questo rischio in una domanda di accettabilità.

L'aspetto dell'accettabilità non è molto indagato in letteratura, per questo motivo è sembrato interessante approfondirlo e valutare, oltre a quali fattori influenzano la percezione di un rischio, il livello di coerenza esistente tra la sua accettabilità e la sua percezione.

È sembrato inoltre di interesse, nel caso del nostro studio connesso con la diagnosi prenatale, cercare di capire se esista una differenza tra la percezione di un rischio generico e di un rischio specifico, non essendo questo elemento molto studiato in letteratura.

# Capitolo 4 - Metodi e Strumenti

## 4.1 RAZIONALE DELLO STUDIO

La decisione di sottoporsi alle procedure di valutazione del rischio e/o di diagnosi prenatale dovrebbe essere frutto, come descritto in letteratura, di una scelta autonoma ed informata da parte della donna. Nasce quindi l'interesse di conoscere le motivazioni e i percorsi che portano una donna ad eseguire queste indagini, al fine di identificare quali variabili ne influenzano il ricorso e quali informazioni hanno a disposizione per effettuare una scelta consapevole. Poiché la chiara comprensione del concetto di rischio contribuisce a rendere la donna attiva nel processo di decision-making, appare prioritario indagare la percezione del rischio con particolare interesse per i fattori implicati nella sua comprensione e nella sua valutazione, e di come questo possa condizionare il ricorso ai diversi test.

## 4.2 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è quello di descrivere l'entità del ricorso alle differenti metodiche di indagine prenatale, con particolare attenzione all'individuazione di quali variabili (socio-demografiche, ostetriche, assistenziali, personali) influenzano la scelta delle donne nel loro utilizzo.

Si vuole inoltre indagare il livello di conoscenza delle donne sulle indagini prenatali e la percezione in termini di intensità e accettabilità che esse hanno del rischio generico e specifico rispetto ad alcune condizioni associate alla diagnosi prenatale.

### 4.3 OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare l'entità del ricorso ai test per la valutazione del rischio di trisomie (translucenza nucale, test combinato (NT, hCG, PAPP-A), triplo test (hCG, AFP, uE3), quadruplo test (hCG, AFP, uE3, inibina A), ecografia genetica) ed alle tecniche invasive di diagnosi prenatale (amniocentesi, villo centesi) nelle donne con una bassa probabilità di trasmettere anomalie cromosomiche che partoriscono presso:

- la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'A.O. San Gerardo di Monza
- la Clinica Ostetrica e Ginecologica Istituti Clinici di Perfezionamento Ospedale dei bambini "V. Buzzi" Milano.

Gli obiettivi secondari sono:

- Identificare le variabili socio-demografiche, ostetriche, assistenziali e personali che condizionano il ricorso ai test prenatali ed alla diagnosi invasiva;
- Valutare le conoscenze rispetto ai test di valutazione del rischio e di diagnosi prenatale (caratteristiche, indicazioni al loro ricorso, rischi connessi)
- Valutare il grado di soddisfazione delle donne rispetto alle informazioni ricevute e al percorso proposto per lo screening e/o la diagnosi prenatale;
- Valutare la percezione delle donne di rischi generici e specifici e la relazione tra l'intensità percepita del rischio e il suo livello di accettabilità
- Valutare la percezione del rischio specifico correlato alle indagini prenatali e la sua correlazione con il ricorso ai vari test.

Per popolazione a bassa probabilità di nati con alterazioni cromosomiche si intendono quelle donne che non presentano le seguenti caratteristiche:

- Diagnosi ecografica di malformazione
- Assunzione di farmaci o esposizione ad agenti teratogeni
- Infezioni che comportino un rischio di trasmissione verticale
- Patologie mediche materne o condizioni specifiche della gravidanza che comportino rischio di malattie congenite nella prole
- Precedente figlio affetto da patologia cromosomica o congenita
- Anamnesi familiare o personale positiva per malattie ereditarie o congenite

### 4.4 DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale multicentrico. Si è trattato di un'indagine di prevalenza del ricorso ai test prenatali di valutazione del rischio e/o diagnosi di trisomia in cui contemporaneamente si sono rilevati condizione ed esposizione. Il confronto ha avuto lo scopo, principalmente, di generare ipotesi di associazione tra tale ricorso e le variabili ostetriche e assistenziali

considerate. Sono state inoltre confrontate percezione e accettabilità del rischio generico e del corrispondente specifico con lo scopo di ipotizzare relazioni causali tra queste.

Il periodo complessivo di raccolta dei dati è decorso dalla prima giornata dopo il parto fino al giorno della dimissione.

Il periodo di arruolamento è durato 5 mesi (agosto e dicembre 2011), tempo necessario al reclutamento del numero di casi previsto (300 donne): al San Gerardo di Monza da luglio a settembre (150 donne) ; all' Ospedale dei bambini "V. Buzzi" da ottobre a dicembre (150 donne)

#### 4.5 CAMPIONE

E' stato previsto l'arruolamento di 300 puerpere ricoverate presso l'Area Materno-Neonatale dell'Ospedale San Gerardo di Monza e dell' Ospedale dei bambini "V. Buzzi" Milano. La decisione di intervistare le donne dopo il parto è stata guidata dalla volontà di non interferire in alcun modo nella decisione di eseguire o meno delle indagini prenatali.

La numerosità campionaria è stata calcolata a partire dalla prevalenza del fenomeno "ricorso ai test diagnostici invasivi" nella popolazione generale pari al 20% (\*), con un livello di significatività del 97%.

Population size(for finite population correction factor or fpc)(N):	1000000
Hypothesized % frequency of outcome factor in the population (p):	20%+/-5
Confidence limits as % of 100(absolute +/- %)(d):	5%
Design effect (for cluster surveys-DEFF):	1

#### Sample Size(n) for Various Confidence Levels

Confidence Level %	Sample size
95%	246
80%	106
90%	174
97%	300*
99%	425
99.9%	693
99.99%	969

#### Equation

$$\text{Sample size } n = [\text{DEFF} * Np(1-p)] / [(d^2 / Z_{1-\alpha/2}^2 * (N-1) + p*(1-p))]$$

**Tabella 2 - EplInfo: calcolo del campione**



Criteri di esclusione:

- Diagnosi ecografica di malformazione
- Assunzione di farmaci o esposizione ad agenti teratogeni
- Infezioni che comportino un rischio di trasmissione verticale
- Patologie mediche materne o condizioni specifiche della gravidanza che comportino rischio di malattie congenite nella prole
- Precedente figlio affetto da patologia cromosomica o congenita
- Anamnesi familiare o personale positiva per malattie ereditarie o congenite
- Mancata acquisizione del Consenso Informato (*Allegato B*)
- Non comprensione della lingua italiana.

#### 4.6 SEDE

La raccolta dei dati è stata effettuata presso l'Area Materno-Neonatale dei due centri, dove sono ricoverate puerpere e neonati.

#### 4.7 STRUMENTI

E' stata prevista la somministrazione di un questionario. Tutti i dati sono stati rilevati e registrati in un'apposita Scheda Raccolta Dati. (*Allegato A*).

##### *DESCRIZIONE DELLO STRUMENTO*

La mancanza in letteratura di uno strumento di indagine sul tema di interesse ha giustificato la redazione di un questionario ex novo.

È stato previsto pertanto un periodo di taratura dello strumento mediante somministrazione dello stesso a venti donne, con l'obiettivo di individuare eventuali criticità che evidenziassero la necessità di apportare modifiche (per dettagli sulla fase di taratura si veda paragrafo 4.6.1.1).

Lo strumento si compone di quattro sezioni. Le prime due riguardano rispettivamente le caratteristiche socio-demografiche della donna (età, cittadinanza, titolo di studio, condizione professionale, stato civile) e le informazioni circa l'anamnesi ostetrica e il decorso dell'attuale gravidanza, con particolare attenzione al percorso diagnostico seguito (numero di visite di controllo e di ecografie effettuate, epoca gestazionale alla prima visita, utilizzo di tecniche di procreazione medico-assistita). Entrambe queste sezioni sono state compilate a partire dalla consultazione della Cartella Clinica e del Certificato di Assistenza al Parto, compilato al momento dell'ingresso della donna in Sala Parto.

Segue la terza sezione riguardante il questionario, somministrato tramite intervista diretta alla puerpera. Esso è composto da alcune domande rivolte a tutte le donne, indipendentemente dal fatto che abbiano o meno eseguito indagini prenatali; otto di queste sono domande aperte, con l'obiettivo di indagare il livello di conoscenza delle donne sui test di screening e sulla diagnosi invasiva, nonché le motivazioni che le hanno portate ad eseguire o no tali indagini. Le altre domande sono state sottoposte solo alle donne che hanno eseguito test di screening e/o diagnosi invasiva, per valutare l'entità del ricorso e il percorso decisionale seguito. Per ovviare a bias interpretativi nella sintesi delle risposte alle domande aperte si è ricorso all'uso di dispositivi di registrazione, con conseguente sbobinatura.

Infine la quarta sezione è dedicata all'indagine sulla percezione del rischio (basso/alto - inaccettabile/accettabile) della donna mediante l'uso di scale analogico-visive. Si sono messi a confronto prima dei rischi generici (di 1/200, 1/350, 1/1000), poi gli stessi rischi specificati (rischio di 1/200 che la gravidanza si interrompa a causa dell'indagine prenatale, rischio di 1/350 di avere un figlio con la sindrome di Down, rischio di 1/1000 di avere un incidente automobilistico mentre si reca al lavoro).

Il questionario è stato somministrato alle donne da tre operatori (Ostetriche) formati alla somministrazione, esterni al reparto di degenza in oggetto (Maternità).

L'arruolamento è avvenuto nei primi giorni di puerperio, momento in cui la donna ha già partorito, in modo da non rischiare di generare ansia e preoccupazioni riguardo alla scelta fatta in precedenza. Ha voluto quindi essere uno strumento d'indagine retrospettiva.

Così strutturato, lo strumento descritto ha permesso la raccolta dei dati necessari al raggiungimento dell'obiettivo dello studio.

#### *Rapporto sulla fase di taratura*

È stata eseguita una taratura del questionario al fine di valutare la comprensibilità dello stesso da parte delle donne e individuare eventuali problematiche nella sua somministrazione.

A questo scopo il questionario è stato sottoposto a venti donne ricoverate presso l'Area Materno-Neonatale dell'Ospedale San Gerardo di Monza da due operatori precedentemente formati, gli stessi che si sono poi occupati della somministrazione in fase di raccolta dei dati.

Le donne intervistate hanno mostrato disponibilità e una buona rispondenza al questionario. Le domande sono state comprese senza particolari problemi, infatti è stata riscontrata corrispondenza tra le domande sottoposte e le risposte date.

La presenza di un operatore preparato per la somministrazione dello strumento ha permesso di chiarire eventuali dubbi in fase di compilazione.

L'utilizzo della registrazione con conseguente sbobinatura per la compilazione delle domande a risposta aperta ha fatto sì che non venissero introdotti bias di interpretazione, evitando eventuali distorsioni delle risposte date.

Dalla fase di taratura non sono quindi emerse particolari problematiche relative al questionario, non si è quindi ritenuto necessario apportare particolari modifiche allo stesso.

#### 4.8 ASPETTI ETICI

È stata richiesta la sottoscrizione del consenso informato (allegato B) per la partecipazione allo studio, dopo fornitura di una adeguata informazione mediante comunicazione verbale e consegna di una scheda informativa. I dati sono stati trattati nel rispetto della normativa vigente in tema di privacy. Lo studio è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki e con il Codice Deontologico dell'Ostetrica.

Il protocollo di studio è stato sottoposto all'approvazione del Comitato Etico Ospedaliero.

#### 4.9 DESCRIZIONE DEL PROCESSO DI RACCOLTA DATI

L'assistenza ostetrica a puerpere e neonati, durante la degenza nel puerperio, si è svolta nel rispetto dei protocolli in uso presso l'ospedale San Gerardo.

Acquisito il Consenso informato, ad ogni puerpera che partecipava allo studio è stato somministrato, dall'ostetrica intervistatrice, un questionario e compilata l'apposita scheda raccolta dati consultando la rispettiva cartella clinica.

#### 4.10 ANALISI STATISTICA

A seguito della fase di taratura del questionario, prima di eseguire l'analisi dei risultati, è stato effettuato il controllo dei dati per pertinenza e coerenza delle informazioni raccolte.

Successivamente è stata condotta analisi descrittiva mediante costruzione di tabelle di frequenza per variabili categoriche, indici descrittivi quali media, mediana, deviazione standard per variabili continue o con un cospicuo numero di modalità.

Sono poi state effettuate:

- analisi di correlazione mediante il coefficiente di correlazione di Pearson, livello di significatività  $\alpha=5\%$
- analisi di regressione mediante il modello di regressione logistica (univariato e multivariato). Presentazione dei risultati mediante la misura di associazione OR con intervallo di confidenza ad un livello  $1-\alpha=95\%$

I software utilizzati sono stati: EXCEL per la raccolta dati e per la grafica, SAS per le elaborazioni statistiche e la reportistica .

# Capitolo 5 - Analisi dei Dati

## 4.1 CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

In questo studio sono state arruolate 358 donne nel periodo compreso tra Agosto e Dicembre 2011. Di queste, 58, non soddisfacendo ai criteri di inclusione, sono state escluse. Per 43 donne, pari al 74% delle escluse, il motivo dell'esclusione è legato alla non comprensione della lingua; otto donne (13,8%) non hanno dato il consenso alla partecipazione allo studio rifiutando di sottoporsi all'intervista. Le restanti 7 sono state escluse perché presentavano situazioni che le ponevano ad alto rischio per lo sviluppo di anomalie fetali e sono state quindi offerte loro indagini più approfondite. A seguire la tabella 1 descrive nel dettaglio i motivi dell'esclusione.

<b>MOTIVO</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Diagnosi ecografica di malformazione	3	5,2
Infezioni in gravidanza	1	1,7
Precedente figlio affetto	2	3,4
Anamnesi positiva per malattia congenita/ereditaria	1	1,7
Mancato consenso	8	13,8
Non comprensione della lingua	43	74,1

**Tabella 1 Motivi di esclusione**

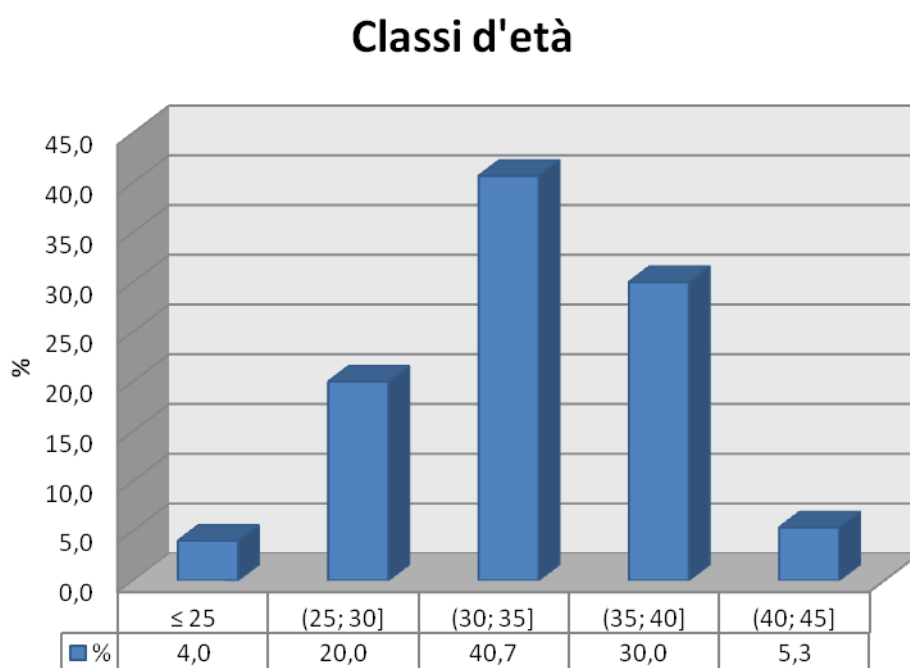
Hanno completato lo studio 300 donne, 150 per centro di arruolamento. A seguire la descrizione delle variabili socio-demografiche ed assistenziali della popolazione in studio.

## 4.2 VARIABILI SOCIO-DEMOGRAFICHE

### *Età materna*

Nel grafico 1 è rappresentata la distribuzione della popolazione per classi d'età. Il 40,7% delle donne ha un'età compresa tra i 30 e i 34 anni; il 30 % ha un'età compresa tra i 35 e i 39 anni e il 20% tra il 25 e i 29 anni; il 5,3% ha più di 40 anni, il 4 % meno di 25. L'età media del campione è 32,3 anni.

Al fini dell'analisi si riporta inoltre la percentuale di donne con età  $\geq 35$  anni pari al 41,3%.



**Grafico 1 - Distribuzione percentuale della popolazione per classi di età**

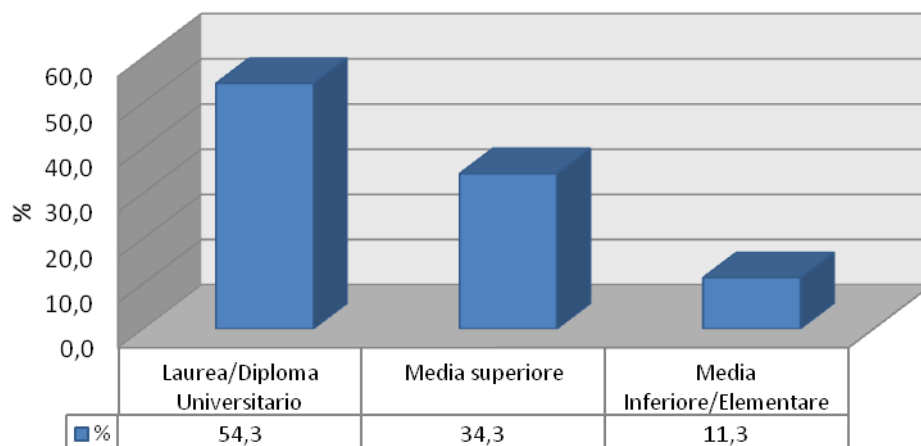
### *Cittadinanza*

Il 92% delle donne intervistate è di cittadinanza italiana,

### *Titolo di studio*

L' 88,6% delle donne ha almeno il diploma di scuola superiore; il 54,3% è in possesso di una laurea, il 34,3% ha conseguito la maturità e l'11% la licenza media inferiore o elementare. (Grafico 2)

## Titolo di studio



**Grafico 2 - Distribuzione percentuale della popolazione per titolo di studio**

### *Condizione professionale*

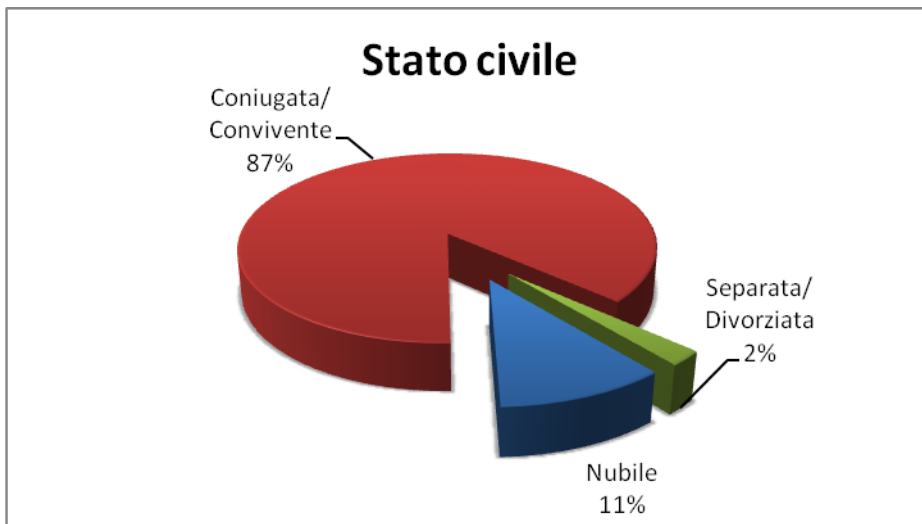
Il 78,3% delle donne è occupata, il 4,3% disoccupata, il 2,3 % studente e 15% è casalinga.  
(Grafico 3)



**Grafico 3 - Distribuzione percentuale della popolazione per condizione professionale**

### *Stato civile*

L'87% delle donne è coniugata o convivente, il 10,7 % nubile, il 2,3% è separata o divorziata.  
(Grafico 4 )



**Grafico 4 - Distribuzione percentuale della popolazione per stato civile**

#### 4.3 STORIA OSTETRICA

##### *Parità*

La distribuzione percentuale della popolazione per parità si presenta in questo modo: il 57 % è primipara, mentre il restante 43 % è pluripara. Il 50% delle donne ha almeno un figlio vivo.

##### *Abortività*

Il 22,3% della popolazione (67 donne) ha avuto nella sua storia ostetrica almeno 1 aborto; 16 donne ne hanno avuto più di uno.

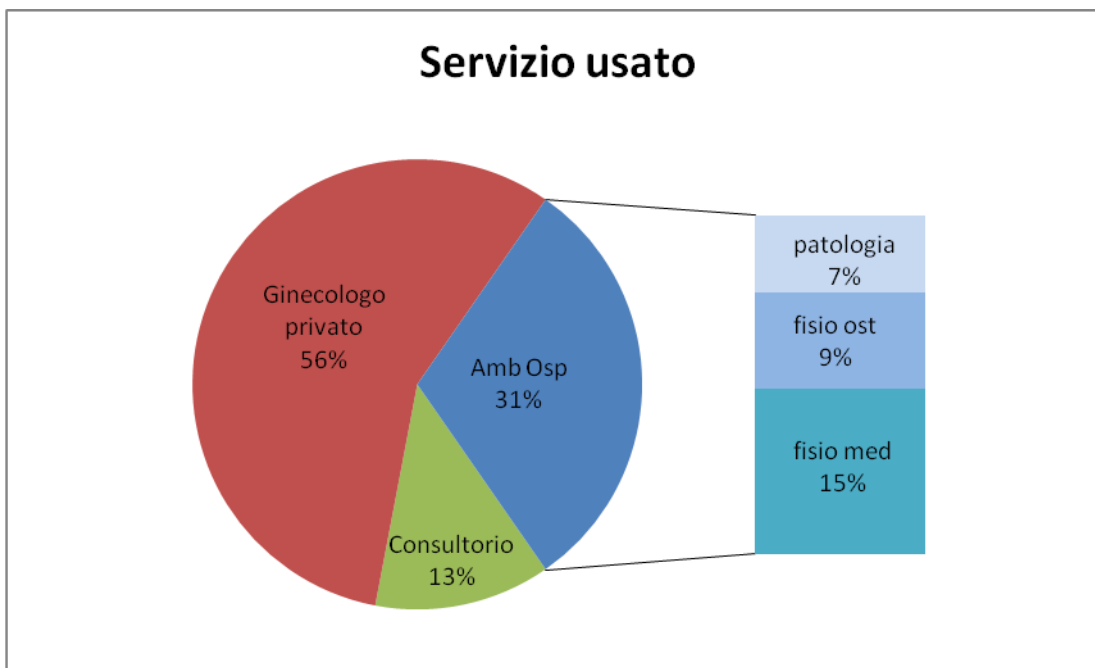
#### 4.4 ASSISTENZA OSTETRICA IN GRAVIDANZA

L'88% delle donne ha avuto una gravidanza a decorso fisiologico e solo 2 donne, pari allo 0,7%, hanno ricorso ad una tecnica di procreazione assistita.

##### *Servizio utilizzato*

Il 56,7% delle donne intervistate si è fatto seguire privatamente da un ginecologo; il 30,7% ha scelto come struttura l'ambulatorio ostetrico ospedaliero e il 12,7% il consultorio. Delle 92 donne seguite nell'ambulatorio ospedaliero il 28,3% ha usufruito del servizio di fisiologia gestito da ostetriche, il 48,9% di quello di fisiologia gestito dai medici e il 22,8% del servizio di patologia ostetrica. (Grafico 5)





**Grafico 5 - Distribuzione percentuale della popolazione per tipologia di servizio usato**

Ai fini dell'analisi si riporta la percentuale di donne seguite in una struttura pubblica, pari al 43,4% rispetto al 56,7% seguite da ginecologo privato.

#### *Controlli in gravidanza*

Di seguito si descrive l'assistenza ostetrica ricevuta in gravidanza utilizzando come indicatori i controlli eseguiti, in particolare sono stati considerate le seguenti variabili: il numero di visite effettuate, l'epoca gestazionale alla prima visita e il numero di ecografie; espressi in tabella 2 con indici di posizione (media e mediana) e di variabilità (deviazione standard e range).

	MEDIA	DS	MEDIANA	RANGE
n° visite in gravidanza	8,4	2,06	8	3-15
EG 1° visita	8,04	2,44	8	4-20
n° ecografie	6,6	3,18	6	2-15

**Tabella 2 – Controlli effettuati in gravidanza**

Il numero medio di visite eseguite durante la gravidanza è 8 con una deviazione standard (ds) di 2,06 , una mediana di 8 ed un range che va da 3 a 15 visite. In tabella 4.2 si riportano frequenze semplici e cumulate delle visite effettuate: il 23% delle donne ricevono più di dieci visite in gravidanza.

Numero di visite	semplice		cumulata	
	n	%	n	%
≤ 7	76	25,3	76	25,3
8	82	27,3	158	52,7
9	73	24,3	231	77,0
≥10	69	23,0	300	100,0

**Tabella 3 – Numero di visite effettuate**

L'età gestazionale media alla prima visita è di 8 settimane con una ds di 2,44; una mediana di 8 e un range che va da 4 a 20 settimane. In tabella 4 si riportano frequenze semplici e cumulate dell'epoca gestazionale alla prima visita. Il 35,3 % delle donne entro la sesta settimana ha effettuato la prima visita mentre il 25% incontra per la prima volta il curante dopo la decima settimana.

Epoca gest prima visita	semplice		cumulata	
	n	%	n	%
≤ 6	106	35,3	106	35,3
7,8,9	119	39,7	225	75,0
10,11,12	64	21,3	289	96,3
≥13	11	3,7	300	100,0

**Tabella 4 – Epoca gestazionale alla prima visita**

Il numero medio di ecografie eseguito in gravidanza è 6,6 con una ds di 3,18; una mediana di 6 ed un range tra 2 e 15. Il 36,6% delle donne ricevono in gravidanza quattro o più ecografie.

#### *Informazioni rispetto ai test prima della gravidanza*

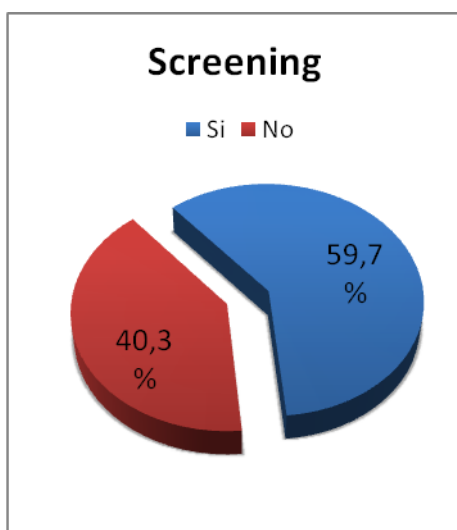
Per quanto riguarda le informazioni che le donne possiedono prima della gravidanza il 16% dichiara di non conoscere dell'esistenza dei test di valutazione del rischio e di diagnosi prenatale. L'84% delle donne dichiara di conoscere i test prima della gravidanza. Quelli più conosciuti sono i test invasivi: l'amniocentesi conosciuta dal 74% delle donne e la villo

centesi dal 47%, a seguire tra le procedure di valutazione del rischio il bitest e la traslucenza nucale conosciuti rispettivamente dal 26% e dal 22% delle donne

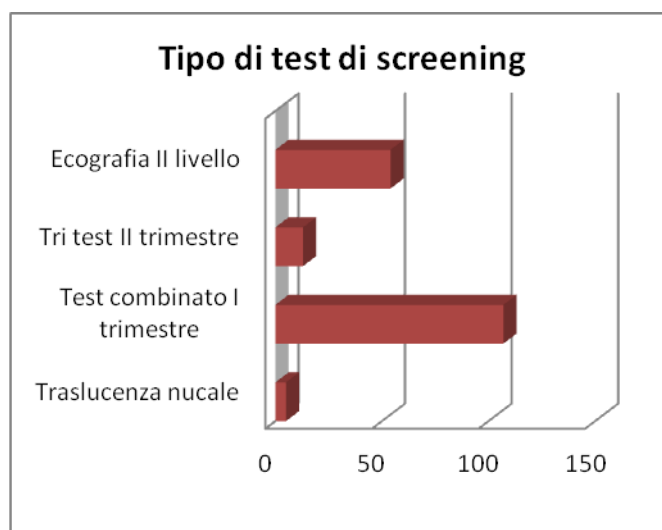
#### 4.5 TEST DI SCREENING.

##### *Ricorso ai test di screening*

Delle 300 donne intervistate il 59,7% ha effettuato un test di screening non invasivo (Grafico 6). Il test maggiormente utilizzato è stato quello combinato del primo trimestre (59,8%), seguito dalla dall'ecografia genetica (30,2%)(Grafico 7).



**Grafico 6 - Ricorso allo screening**



**Grafico 7 - Tipologia di test**

31 donne fanno più di un test di screening: di queste, 2 ricevono come secondo esame il tritest e 29 l'ecografia genetica.

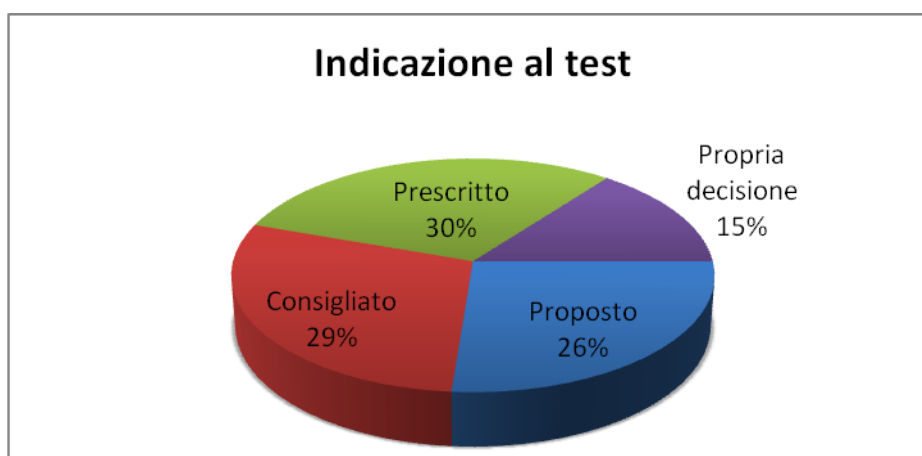
E' stato osservato che 38 donne dichiarano di aver fatto la TN come primo test e il test combinato del primo trimestre come secondo, quando in realtà il primo è parte integrante del secondo. Così come due donne hanno dichiarato di aver fatto la TN come primo test e il tritest come secondo.

### Indicazione al test

Al 26,3% delle donne il test è stato proposto, al 29,1% consigliato, al 30,2% prescritto. Il 14,5% delle donne dichiara che la scelta di sottoporsi al test è stata una propria decisione presa a priori, prima dell'incontro con il curante.

Alle donne durante l'intervista si è definito:

- il *proposto* come "c'è la possibilità di fare tra i vari esami un test di screening per...";
- il *consigliato* come "le consiglio tra i vari esami per lo screening e la diagnosi prenatale di eseguire il...";
- il *prescritto* come "tra gli esami indicati troverà anche il test di screening per...".



**Grafico 8 - Indicazione al test**

La figura professionale che da indicazione rispetto all'esecuzione del test è il ginecologo nel 76,5% dei casi; l'ostetrica nel 5,6%; il medico di medicina generale nel 3,4% dei casi. Quando la figura di riferimento è il ginecologo il test viene prescritto nel 35,8% dei casi.



**Grafico 9 - Indicazione al test quando la figura è il ginecologo.**

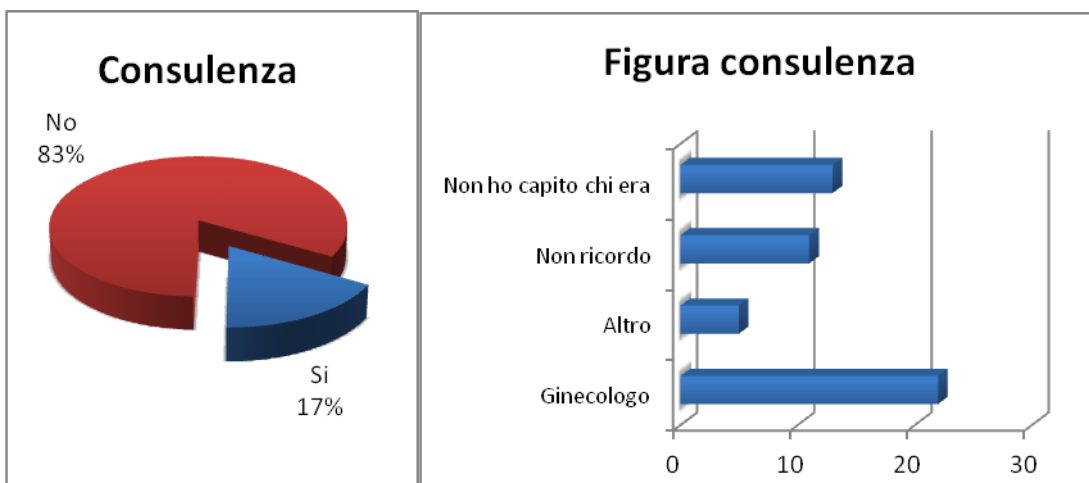
Prima di decidere se effettuare il test, il 76,7% delle donne afferma di aver ricevuto informazioni a riguardo, il 23,3% (70 donne) dichiara di non essere stata informata o di non

aver ricercato informazioni. Per le 230 donne che hanno ricevuto informazioni, la principale fonte, nell'83% dei casi (191 intervistate) , è stato il ginecologo; il 24,8% ha comunque ricercato informazioni su internet. Nella tabella a seguire vengono indicate le fonti di informazioni e la soddisfazione rispetto alle informazioni ricevute per ciascuna fonte espresso in valore numerico su una scala da 0 a 10 (0 per nulla soddisfatta- 10 estremamente soddisfatta).

Fonte di informazione	donne		Soddisfazione			
	n	%	Media	Mediana	DS	Min,Max
GINECOLOGO	191	83,0	8,23	8,00	1,51	2 ;10
OSTETRICA	20	8,7	8,6	9,00	1,05	6; 10
MEDICO DI BASE	6	2,6	8,3	8,00	1,03	7;10
ALTRO FAM	8	3,5	8,00	8,00	2,07	5;10
AMICA	15	6,5	6,87	7,00	2,17	4;10
INTERNET	57	24,8	6,93	6,93	1,64	3;9

**Tabella 5 – Fonti di informazione e grado di soddisfazione**

Solo il 17% delle donne riferisce di aver ricevuto una consulenza specifica prima di decidere se effettuare o meno un test di screening. Delle 51 donne che hanno ricevuto la consulenza il 47% non ricorda la figura professionale incontrata durante la consulenza.



**Grafico 10 - Consulenza e figura professionale**

Chi ha ricevuto la consulenza si ritiene soddisfatta. Nella scala di soddisfazione da 0 a 10 (0 per nulla soddisfatta- 10 estremamente soddisfatta) la media dei valori è 8,6 DS 1,05 con un range che va da 7 a 10.

La decisione di sottoporsi o meno al test è stata presa al momento stesso della consulenza per il 66,7% delle donne, entro una scadenza stabilita per l'11,8%. Il 21,6 % dichiara di aver preso una decisione prima di ricevere la consulenza. Tutte le 51 donne ritengono sufficiente il tempo avuto per prendere una decisione.

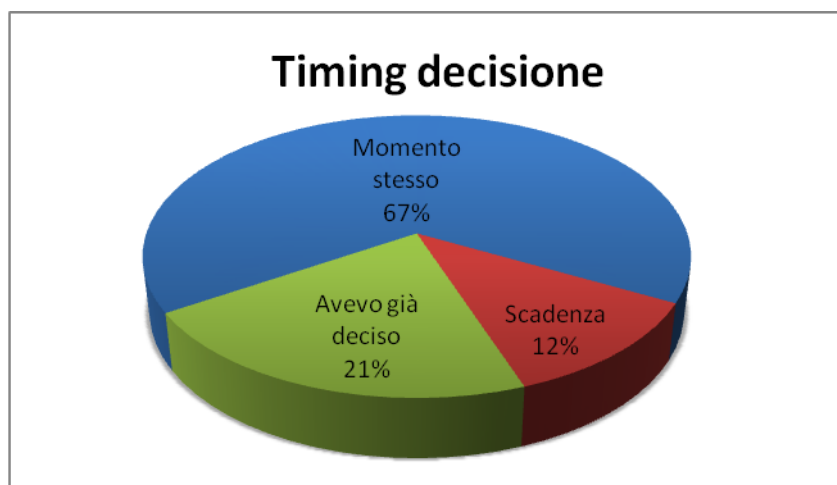


Grafico 11 - Timing decisione

Delle 179 donne che si sono sottoposte ai test di screening l'83% ha ricevuto informazioni prima di effettuarlo. Solo il 21,3% ha ricevuto una consulenza specifica sul tema.

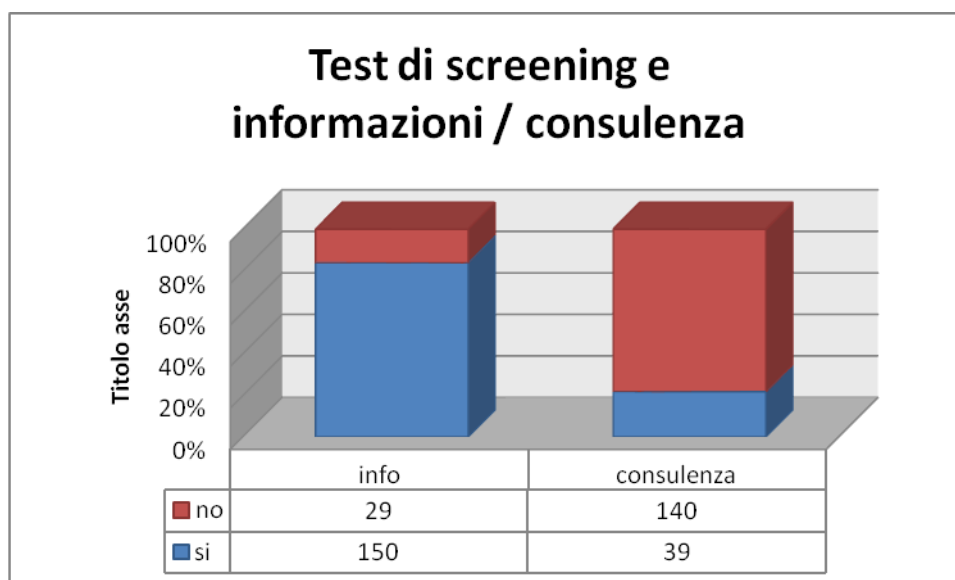


Grafico 12 – Test di screening e informazioni / consulenza

### Conoscenze rispetto ai test di screening

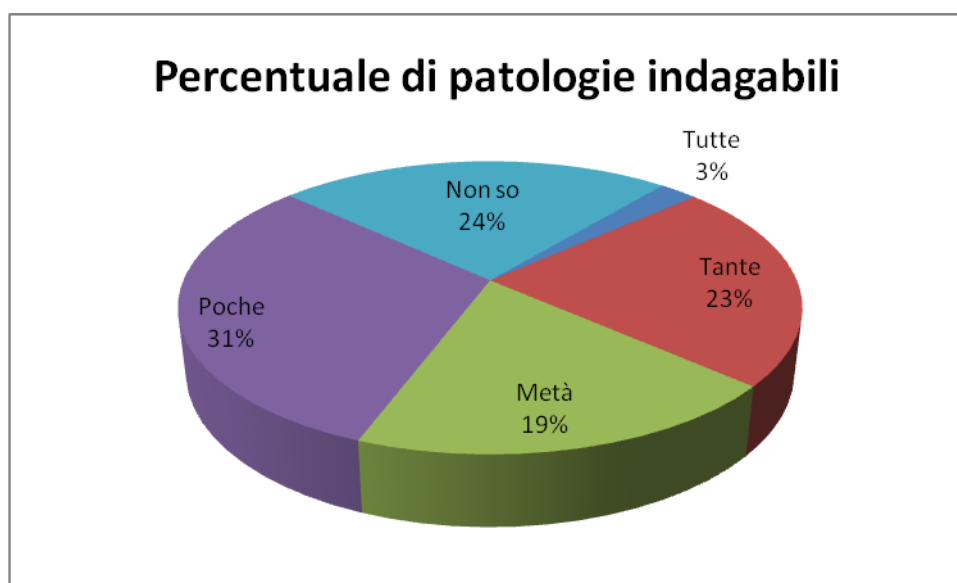
Sono poi state indagate le conoscenze possedute dalle donne rispetto ai test di screening. In particolare si è chiesto loro quali patologie di cui un feto può essere affetto possono essere indagate con un test di screening. Di seguito la tabella descrive per le diverse condizioni espresse dalle donne la frequenza con cui sono state indicate.

CONDIZIONE	n	%
Non so	52	17,33
Tutte	12	4
Sind. down	173	57,67
Anomalie cromosomiche	94	31,33
Malformazioni	23	7,67
Anomalie genetiche	30	10

**Tabella 6 – Conoscenze rispetto alle patologie indagabili**

Il 39% delle donne possiede una conoscenza non corretta rispetto alle patologie indagate dal test, sovrastimandone la potenza.

Solo il 31% riconosce che la percentuale di patologie/condizioni di cui un feto può essere affetto che possono essere indagate con un test di screening sono poche. In questa analisi sono state create delle modalità per esprimere le percentuali indicate dalle donne. Poche se  $\leq 30\%$  ; metà se  $\geq 40\%$  &  $\leq 60\%$ ; tante se  $\geq 70\%$  &  $\neq 100\%$ ; tutte se 100%.

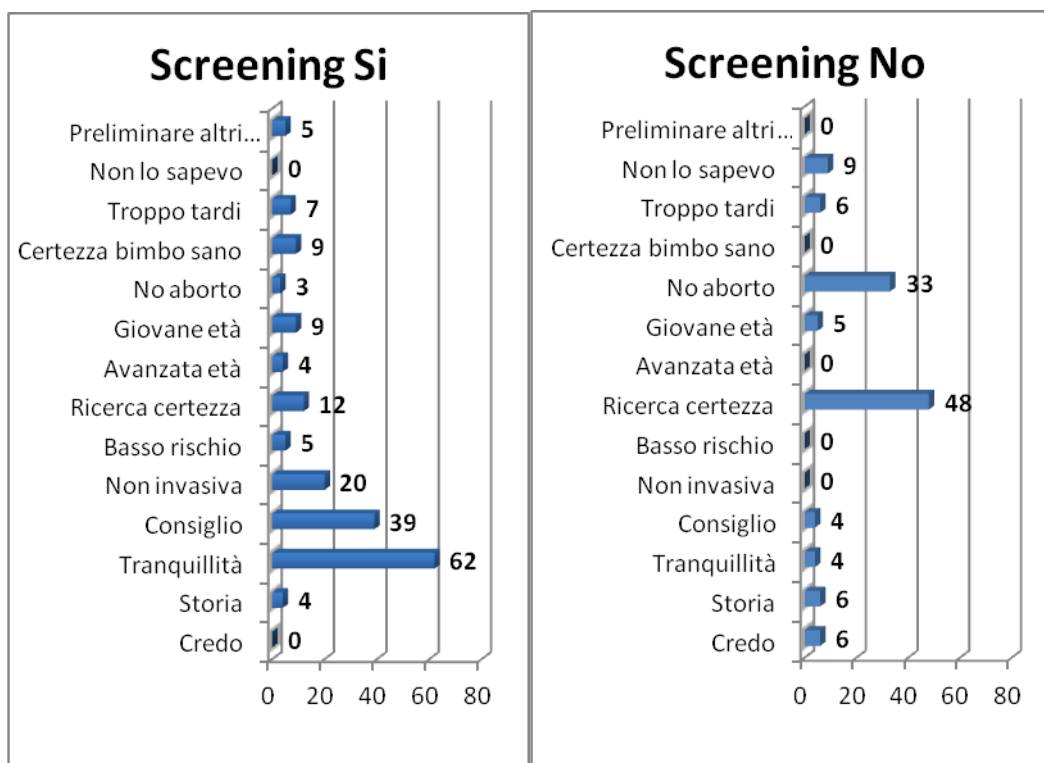


**Grafico 13 – Conoscenza percentuale di patologie indagabili**

La maggior parte delle donne (88%) ritiene che il test di screening non possa dare la certezza che il bambino sarebbe stato sano.

Analizzando la domanda aperta “perché hai o non hai effettuato un test di screening” le categorie di risposte più frequenti individuate sono state così descritte:

1. Credo: Motivo religioso o culturale
2. Storia: anamnesi ostetrica prossima o remota; anamnesi familiare
3. Tranquillità: per stare più tranquilli, per non pensarci
4. Consiglio: del curante, dei familiari o amiche
5. Non invasiva: si escludono rischi legati ai test diagnostici
6. Basso rischio: assenza di fattori di rischio quali familiarità
7. Avanzata età: in riferimento ai 35 anni
8. Giovane età: In riferimento ai 25 anni
9. No aborto: qualunque fosse stato il risultato l'avrei tenuto lo stesso
10. Certezza bimbo sano: desiderio di sapere se figlio sarà sano
11. Troppo tardi: epoca gestazionale superiore rispetto a quella indicata per l'esecuzione dei test
12. Preliminare altri accertamenti: per iniziare a vedere e decidere se fare i test invasivi.



**Grafico 14 - Motivazioni effettuazione test di screening**



## 4. 6 TEST INVASIVI

### *Ricorso ai test invasivi*

Delle 300 donne intervistate il 21,7% ha effettuato un test invasivo (Grafico 15). Di queste l'86,2% ha fatto l'amniocentesi e il 13,9% la villocentesi.



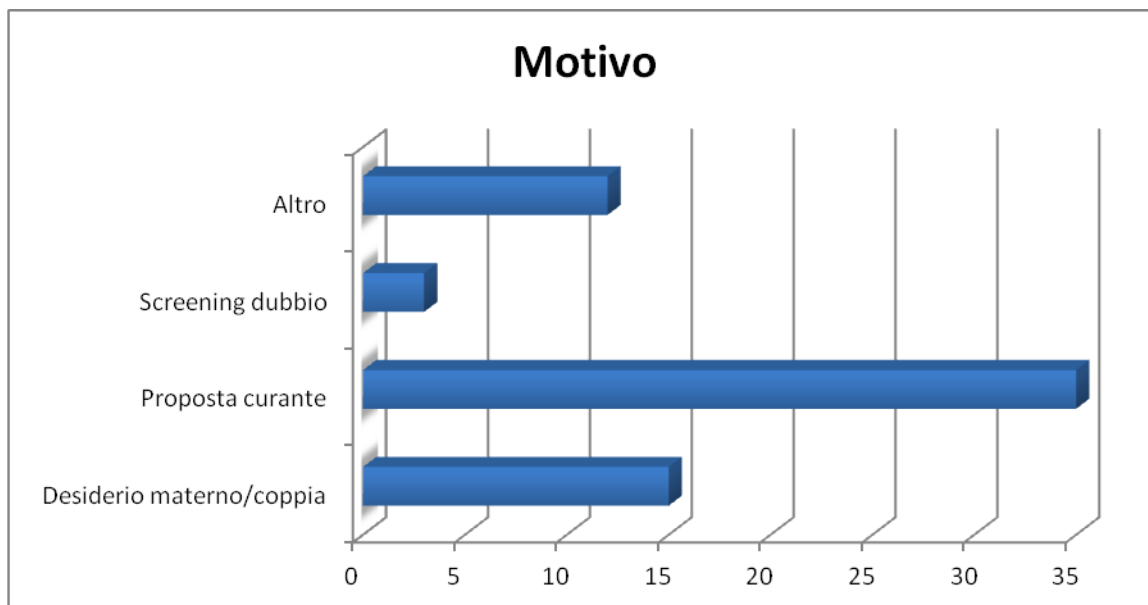
**Grafico 15 - Ricorso ai test invasivi**



**Grafico 16 - Tipologia di test**

### *Indicazione al test*

Al 53,9% delle donne il test è stato proposto dal curante. Il 23,1% lo ha fatto per un desiderio materno o della coppia e solo tre donne pari al 4,6% lo ha fatto per uno screening positivo.



**Grafico 17 - Indicazione al test**

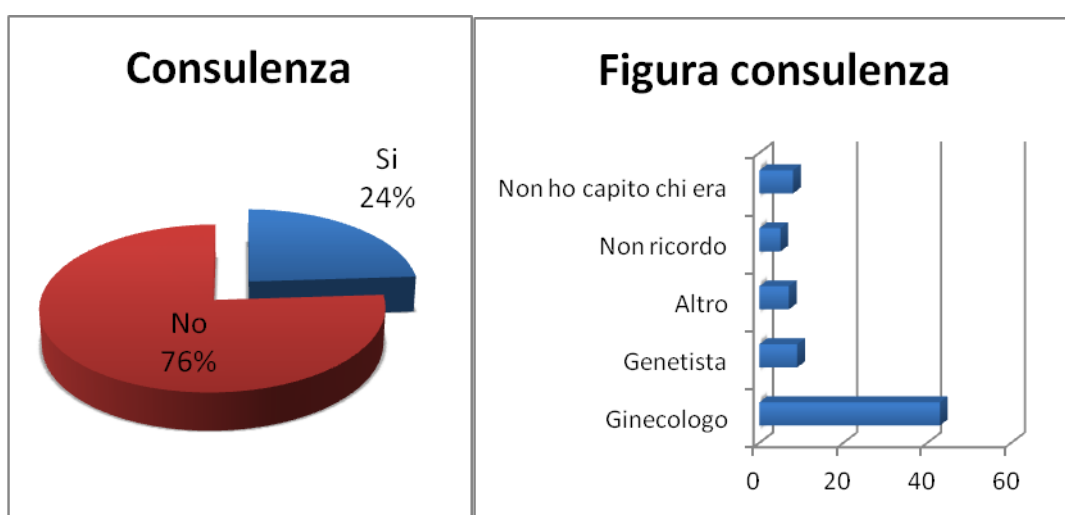
Prima di decidere se effettuare o meno il test il 58,7% delle donne afferma di aver ricevuto informazioni a riguardo, il 41,3% (70 donne) dichiara di non essere stata informata o di non aver ricercato informazioni.

Per le 176 donne che hanno ricevuto informazioni, la principale fonte, nell'89,2% dei casi (157 intervistate), è stato il ginecologo; il 21% ha comunque ricercato informazioni su internet. Nella tabella a seguire vengono indicate le fonti di informazioni e la soddisfazione rispetto alle informazioni ricevute per ciascuna fonte espresso in valore numerico su una scala da 0 a 10 (0 per nulla soddisfatta- 10 estremamente soddisfatta)

Fonte di informazione	donne		Soddisfazione			
	n	%	Media	Mediana	DS	Min,Max
GINECOLOGO	157	89,2	8,07	8,00	1,61	2 ;10
OSTETRICA	3	1,7				
AMICA	10	5,7	8,00	8,00		8
INTERNET	37	21	6,7	7	1,66	3;9

**Tabella 7 - Fonti di informazione e grado di soddisfazione**

Solo il 24% delle donne riferisce di aver ricevuto una consulenza specifica prima di decidere se effettuare o meno un test invasivo. Delle 72 donne che hanno ricevuto la consulenza solo il 18% non ricorda la figura professionale incontrata durante la consulenza. In particolare tra le figure presenti vengono riportate il ginecologo dal 60% delle donne e il genetista dal 12,5%



**. Grafico 18– Consulenza e figura professionale**

Chi ha ricevuto la consulenza si ritiene soddisfatta. Nella scala di soddisfazione da 0 a 10 (0 per nulla soddisfatta- 10 estremamente soddisfatta) la media dei valori è 6,3 DS 3,11 con un range che va da 1 a 9.

La decisione di sottoporsi o meno al test è stata presa al momento stesso della consulenza per il 45,8% delle donne, entro una scadenza stabilita per l'18,1%. Il 36,1% dichiara di aver preso una decisione prima di ricevere la consulenza. Quattro delle 72 donne che hanno ricevuto la consulenza ritengono insufficiente il tempo avuto per prendere una decisione.

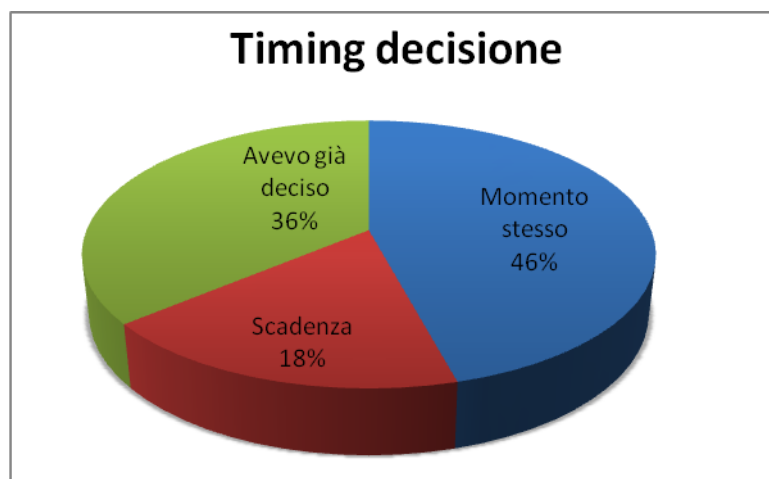


Grafico 19 - Timing decisione

Delle 65 donne che si sono sottoposte alla diagnosi invasiva il 75% ha ricevuto informazioni prima di effettuare il test, solo il 51% ha fatto una consulenza. Il 46,2% ha ricevuto entrambe.

### Test invasivo e informazioni/consulenza

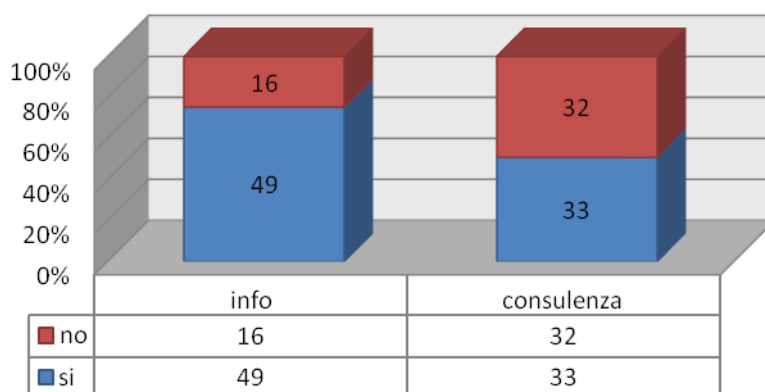


Grafico 20 – Test invasivo e informazioni / consulenza

### *Conoscenze rispetto ai test invasivi*

Sono poi state indagate le conoscenze possedute dalle donne rispetto ai test invasivi. In particolare si è chiesto loro quali patologie di cui un feto può essere affetto possono essere indagate con un test di screening. Di seguito la tabella descrive per le diverse condizioni espresse dalle donne la frequenza con cui sono state indicate.

<b>CONDIZIONI</b>	n	%
Non so	32	10,67
tutte	13	4,33
S. down	181	60,33
Anomalie cromosomiche	105	35
malformazioni	24	8
Anomalie genetiche	38	12,67

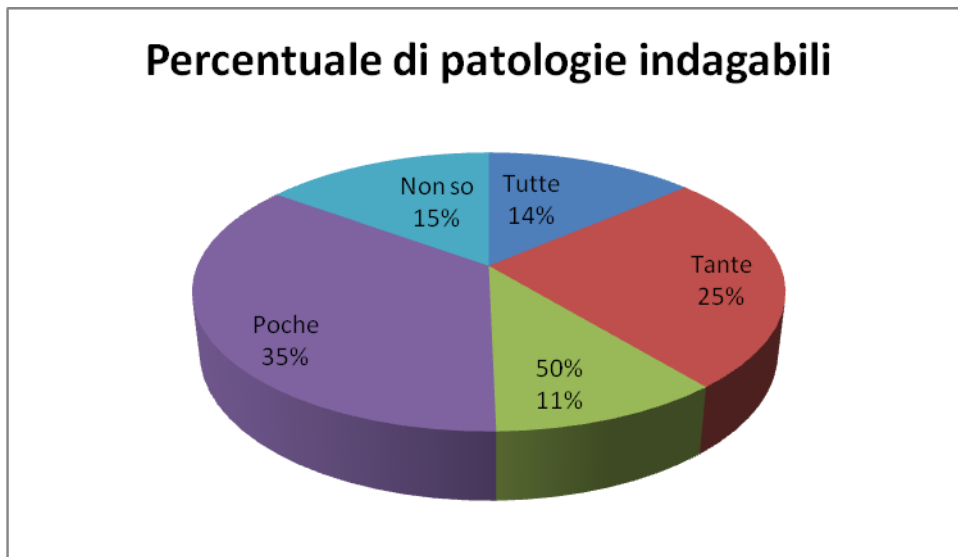
**Tabella 8 – Conoscenze rispetto alle patologie indagabili**

Il 35% delle donne possiede una conoscenza non corretta rispetto alle patologie indagate dal test, sovrastimandone la potenza.

L'89% delle donne esprime una risposta concordante con la corrispondente per i test di screening.

Solo il 35,3% riconosce che la percentuale di patologie/condizioni di cui un feto può essere affetto che possono essere indagate con un test invasivo sono poche. In questa analisi sono state create delle modalità per esprimere le percentuali indicate dalle donne. Poche se  $\leq 30\%$  ; 50% se  $\geq 40\%$  &  $\leq 60\%$ ; tante se  $\geq 70$  &  $\neq 100$ ; tutte se 100%. (Grafico 21)

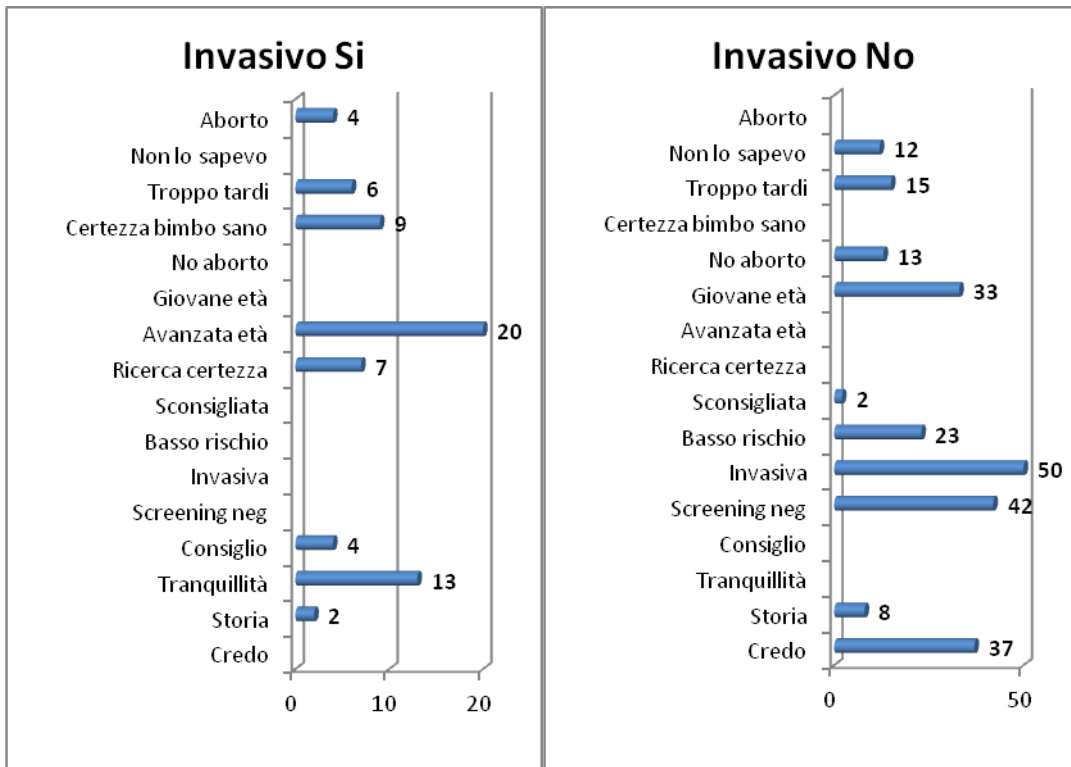
Il 31% delle donne ritiene che il test invasivo possa dare la certezza che il bambino sarebbe stato sano.



**Grafico 21 – Conoscenza percentuale di patologie indagabili**

Analizzando la domanda aperta “perché hai o non hai effettuato un test invasivo” le categorie di risposte più frequenti individuate sono state così descritte e accorpate:

1. Credo: Motivo religioso o culturale
2. Storia: anamnesi ostetrica prossima o remota; anamnesi familiare
3. Tranquillità: per stare più tranquilli, per non pensarci
4. Consiglio: del curante, dei familiari o amiche
5. Screening negativo: il test di screening fatto era negativo
6. Invasiva: ci sono dei rischi legati ai test diagnostici, quali l’aborto
7. Basso rischio: assenza di fattori di rischio quali familiarità
8. Sconsigliata: dal curante, dai familiari o amiche
9. Ricerca certezza rispetto al risultato del test. Non accetto un test probabilistico.
10. Avanzata età: in riferimento ai 35 anni
11. Giovane età: In riferimento ai 25 anni
12. No aborto: qualunque fosse stato il risultato l’avrei tenuto lo stesso
13. Certezza bimbo sano: desiderio di sapere se figlio sarà sano
14. Troppo tardi: epoca gestazionale superiore rispetto a quella indicata per l’esecuzione dei test
15. Non lo sapevo: nessuno me ne ha mai parlato
16. Aborto: se fosse stato positivo avrei interrotto la gravidanza



**Grafico 22 - Motivazioni effettuazione test invasivi**

#### 4.7 SCALE PERCEZIONE DEL RISCHIO

Analizziamo ora la percezione del rischio al fine di:

- valutare la percezione delle donne di rischi generici e specifici e la relazione tra l'intensità percepita del rischio e il suo livello di accettabilità,
- valutare la percezione del rischio specifico correlato al ricorso ai vari test.

Il 35 % delle donne ha compilato solo le scale riferite a rischi specifici: sono 106 le donne che non rispondono alle domande riferite ai rischi generici

I rischi specifici sottoposti alle donne intervistate sono stati:

- Rischio di 1/200 che la gravidanza si interrompa a causa dell'indagine invasiva (per brevità verrà chiamato rischio A)
- Rischio di 1/350 di avere un figlio affetto da sindrome di Down (per brevità verrà chiamato rischio B)
- Rischio di 1/1000 di avere un incidente automobilistico mentre ci si reca al lavoro (per brevità verrà chiamato rischio C)

Rischio A	1/200 che la gravidanza si interrompa a causa dell'indagine invasiva
Rischio B	1/350 di avere un figlio affetto da sindrome di Down
Rischio C	1/1000 di avere un incidente automobilistico mentre ci si reca al lavoro

Alle donne è stato chiesto di valutare ciascun rischio in termini di intensità (basso-alto) e accettabilità (inaccettabile-accettabile). Si osservano correlazioni tra l'intensità percepita e l'accettabilità dei tre rischi considerati.

La percezione dei tre rischi (A,B,C) è correlata, se una donna percepisce come alto il rischio di aborto per procedura invasiva, percepisce come alto anche il rischio di avere un figlio con sindrome di Down e il rischio di un incidente automobilistico (rischio A - rischio B:  $r = 0,88$   $p < 0,0001$ ; rischio A - rischio C:  $r = 0,67$   $p < .0001$ ; rischio B - rischio C:  $r = 0,84$   $p < .0001$ ). Stessa correlazione è individuabile tra l'accettabilità dei tre rischi (accettabilità rischio A - accettabilità rischio B:  $r = 0,81$   $p < .0001$ ; accettabilità rischio A - accettabilità rischio C:  $r = 0,53$ ,  $p < .0001$ ; accettabilità rischio B - accettabilità rischio C:  $r = 0,78$   $p < .0001$ ).

#### Rischio A

In particolare rispetto al rischio A esiste una correlazione inversa tra intensità ed accettabilità del rischio che la gravidanza si interrompa a causa dell'indagine invasiva ( $r = -0,28$ ,  $p < .001$ ). Tanto più una donna considera alto questo rischio, tanto meno tende ad accettarlo. (Tabella 9)

Coefficienti di correlazione di Pearson, N = 299		
RISCHIO	basso/alto 1/200 aborto	Inaccettabile/accettabile 1/200 aborto
basso/alto 1/200 aborto	1	-0,27999
		<.0001
Inaccettabile/accettabile 1/200 aborto	<b>-0,27999</b>	1
	<b>&lt;.0001</b>	

Tabella 9- Correlazione intensità e accettabilità rischio A

#### Rischio B

Non è presente alcuna correlazione tra intensità e accettabilità del rischio B. All'aumentare dell'intensità percepita del rischio di avere un figlio con la S. di Down non corrisponde ne un aumento ne una riduzione della sua accettabilità. (Tabella 10)

Coefficienti di correlazione di Pearson, N = 299		
RISCHIO	basso/alto 1/350 Down	Inaccettabile/accettabile 1/350 Down
basso/alto 1/350 Down	1	0,02872
		0,6209
Inaccettabile/accettabile 1/350 Down	0,02872	1
	0,6209	

Tabella 10- Correlazione intensità e accettabilità rischio B

Se si divide la popolazione per la variabile età  $\geq 35$  anni nel rischio A la correlazione tra intensità ed accettabilità si rafforza nella classe di donne con età  $\geq 35$  anni ( $r=-0,37$   $p<.0001$ ), mentre è più debole nella classe delle donne più giovani ( $r=-0,2$   $p=0,007$ ). (Tabella 11)

Coefficienti di correlazione di Pearson, N = 124 $\geq 35$ anni			Coefficienti di correlazione di Pearson, N = 175 < 35 anni		
RISCHIO	basso/alto 1/200 aborto	Inac/acc1/200 aborto	RISCHIO	basso/alto 1/200 aborto	Inac/acc 1/200 aborto
basso/alto 1/200 aborto	1	-0,36783	basso/alto 1/200 aborto	1	-0,20078
		<.0001			
Inac/acc 1/200 aborto	-0,36783	1	Inac/acc1/200 aborto	-0,20078	1
	<.0001				0,0077

Tabella 11- Correlazione basso-alto rischio A per classi d'età

Permane un'assenza di correlazione tra intensità e accettabilità del rischio B anche dividendo la popolazione per classi d'età  $\geq 35$  anni ( $r=-0,05$   $p=0,57$ ) e  $< 35$ anni ( $r=-0,01$   $p=0,87$ ).

Coefficienti di correlazione di Pearson, N = 124 $\geq 35$ anni			Coefficienti di correlazione di Pearson, N = 175 < 35 anni		
RISCHIO	basso/alto 1/350 Down	Inac/acc 1/350 Down	RISCHIO	basso/alto 1/350 Down	Inac/acc 1/350 Down
basso/alto 1/350 Down	1	0,05032	basso/alto 1/200 aborto	1	0,0124
		0,5789			
Inac/acc 1/350 Down	0,05032	1	Inac/acc1/200 aborto	0,0124	1
	0,5789				0,8706

Tabella 12- Correlazione basso-alto rischio B per classi d'età  
Percezione del rischio e ricorso ai test di screening



Dall'analisi univariata non si evidenzia alcuna correlazione tra il ricorso ai test di screening e il grado di accettabilità del rischio di aborto a seguito dell'amniocentesi. Anche l'accettabilità di avere un figlio con la Sindrome di Down non si correla al ricorso ai test di screening.

#### *Percezione del rischio e ricorso ai test invasivi*

Se si considera il grado di accettabilità del rischio A e del rischio B rispetto al ricorso ai test invasivi si osserva:

- una correlazione diretta tra l'accettabilità del rischio A e il ricorso alla diagnosi invasiva (OR= 1,19 IC95%= 1,085-1,302 p=0,0002). Per un aumento unitario del grado di accettabilità del rischio di aborto a causa del test invasivo la probabilità di sottoporsi alla diagnosi invasiva aumenta del 19%.
- Un debole impatto anche se non statisticamente significativo tra l'accettabilità del rischio B e il ricorso alla diagnosi invasiva (OR=0,951 IC95%= 0,87-1,039 p=0,26).

L'attenzione è stata poi posta alla valutazione dell'esistenza di una correlazione tra la percezione di un rischio generico e dello stesso rischio specificato. Esiste una correlazione tra ciascun rischio generico e il suo corrispettivo specifico espressi sia in termini di intensità che di accettabilità come espresso in tabella 13. Fa eccezione l'accettabilità del rischio specifico C rispetto al suo generico.

	Rischio A specifico- generico	Acc-inacc Rischio A specifico- generico	Rischio B specifico- generico	Acc-inacc Rischio B specifico- generico	Rischio B specifico- generico	Acc-inacc Rischio C specifico- generico
<b>OR</b>	0,53	0,29	0,68	0,28	0,55	0,07636
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,2912

**Tabella 13- Correlazione tra rischi generici e specifici**

#### 4.8 QUALI FATTORI CONDIZIONANO IL RICORSO AI TEST DI SCREENING

Per identificare le variabili socio-demografiche, ostetriche, assistenziali e personali che condizionano il ricorso ai test di screening è stata eseguita un'analisi univariata.

Per individuare la presenza di una correlazione statisticamente significativa con il ricorso ai test di screening sono state identificate alcune variabili di seguito descritte:

- tra le variabili socio-demografiche: l'età  $\geq 35$  anni; la condizione professionale, lo stato civile e l'alta scolarità (titolo di studio non inferiore al diploma di media superiore);
- tra le variabili ostetriche: l'aver almeno un figlio vivo, l'aver avuto almeno un aborto.
- tra le variabili assistenziali: il luogo di cura (servizio pubblico, ginecologo privato), aver ricevuto informazioni e/o una consulenza prima di sottoporsi al test, avere conoscenze errate rispetto alle caratteristiche dei test, numero di ecografie, numero di visite, l'epoca gestazionale alla prima visita.
- tra le variabili legate alla percezione del rischio: l'intensità (basso-alto) e il grado di accettabilità del rischio di aborto a seguito della diagnosi invasiva; l'intensità (basso-alto) e il grado di accettabilità del rischio di avere un figlio con la Sindrome di Down.

Le variabili che sono risultate influenzare aumentando il ricorso ai test di screening sono:

- Aver avuto almeno un aborto ( $p=0,005$ )
- Aver ricevuto una consulenza prima di sottoporsi al test ( $p=0,0087$ )
- Il numero di visite in gravidanza ( $p<0,0001$ )
- Aver una conoscenza errata rispetto alle patologie indagabili con il test di screening ( $p=0,039$ )

VARIABILI	OR	IC 95%		p
ETA ≥ 35 ANNI	0,65	0,41	1,04	0,07
OCCUPAZIONE	1,25	0,72	2,18	0,43
CONIUGATA/CONVIVENTE	1,36	0,66	2,79	0,39
ALTA SCOLARITA'	0,81	0,40	1,62	0,54
AVER AVUTO ALMENO UN ABORTO	2,37	1,29	4,35	0,005
AVERE ALMENO UN FIGLIO VIVO	1,06	0,81	1,39	0,67
SERVIZIO PUBBLICO	1,08	0,68	1,73	0,73
AVER RICEVUTO UNA CONSULENZA	2,53	1,26	5,06	0,0087
EG I VISITA	0,927	0,84	1,02	0,11
N° VISITE	1,33	1,16	1,52	<.0001
N° ECO	1,35	0,84	2,17	0,22
CONOSCENZA ERRATA	0,05	0,28	0,72	0,0009
RISCHIO inacc-acc 1/200 di aborto	0,96	0,89	1,03	0,26
RISCHIO inacc-acc 1/350 S. Down	0,98	0,91	1,06	0,67

**Tabella 14- analisi uni variata ricorso screening**

È stata poi effettuata un'analisi multivariata per correggere per eventuali fattori confondenti e individuare quali siano veramente i fattori influenzanti il ricorso ai test di screening. Dopo questa correzione le quattro variabili sopra indicate mantengono la loro correlazione. (Tab 5.8)

VARIABILI	OR	IC 95%		p
AVER AVUTO ALMENO UN ABORTO	2,72	1,46	5,07	0,0016
AVER RICEVUTO UNA CONSULENZA	3,13	1,54	6,37	0,0017
N° VISITE	1,29	1,13	1,49	0,0003
CONOSCENZA ERRATA	1,83	1,03	3,24	0,039

**Tabella 15 - Analisi multivariata ricorso screening**

E' stata poi eseguita una sub analisi nella sottopopolazione delle donne con età uguale o superiore a 35 anni e sono risultate correlate al ricorso ai test di screening le seguenti variabili: essere assistite in una struttura pubblica (p=0,02) e aver ricevuto una consulenza sul tema (p<0.0001)

VARIABILI	OR	IC 95%		p
ASSISTENZA IN STRUTTURA PUBBLICA	3,46	1,21	9,87	0,02
AVER RICEVUTO UNA CONSULENZA	0,12	0,05	0,31	<.0001

**Tabella 16 - Analisi multivariata ricorso screening donne età ≥35anni**

#### 4.9 QUALI FATTORI CONDIZIONANO IL RICORSO AI TEST INVASIVI

All'analisi univariata per individuare la presenza di una correlazione statisticamente significativa tra l'effettuazione dei test invasivi e le variabili socio-demografiche ed assistenziali sopra descritte (l'età  $\geq 35$  anni; l'alta scolarità; lo stato civile; la condizione professionale; la parità, l'aver almeno un figlio vivo, l'aver avuto almeno un aborto; il luogo di cura, aver ricevuto informazioni e/o una consulenza prima di sottoporsi al test, avere conoscenze errate rispetto alle caratteristiche dei test; l'accettabilità dei rischi A e B) sono risultati influenzanti il ricorso alle indagini invasive :

- l'età materna  $\geq 35$  anni ( $p < 0,001$ : nelle donne con più di 35 anni aumenta 10,3 volte il rischio di sottoporsi alla diagnosi invasiva rispetto alle donne più giovani,
- l'aver almeno un figlio vivo ( $p = 0,023$ )
- l'essere seguite in una struttura pubblica ( $p = 0,0003$ ) riduce il rischio di ricorrere alla diagnosi invasiva: chi è seguito presso un servizio pubblico ha 0.31 volte il rischio di ricorrere alla diagnosi invasiva rispetto a chi è seguito dal ginecologo privato
- aver ricevuto una consulenza prima di sottoporsi al test ( $p < 0,0001$ )
- considerare accettabile il rischio di aborto a seguito amniocentesi: per un aumento unitario del grado di accettabilità il rischio di ricorrere alla diagnosi invasiva aumenta di 0.19

VARIABILI	OR	IC 95%		p
ETA $\geq 35$ ANNI	11,33	5,59	22,96	<.0001
OCCUPAZIONE	1,28	0,64	2,58	0,48
CONIUGATA/CONVIVENTE	0,38	0,18	0,77	0,0078
ALTA SCOLARITA'	4,96	1,16	21,3	0,03
AVER AVUTO ALMENO UN ABORTO	1,45	0,77	2,72	0,2427
AVERE ALMENO UN FIGLIO VIVO	1,38	1,04	1,84	0,0233
SERVIZIO PUBBLICO	0,31	0,16	0,58	0,0003
AVER RICEVUTO UNA CONSULENZA	5,18	2,85	9,40	<.0001
EG I VISITA	0,89	0,79	1,01	0,0779
N° VISITE	1,06	0,93	1,21	0,3473
N° ECO	2,76	1,42	5,35	0,0026
CONOSCENZA ERRATA	0,71	0,39	1,3	0,27
RISCHIO basso-alto 1/200 di aborto	0,83	0,75	0,93	0,0012
RISCHIO basso-alto 1/350 S. Down	0,88	0,79	0,98	0,0299
RISCHIO inacc-acc 1/200 di aborto	1,18	1,08	1,30	0,0002
RISCHIO inacc-acc 1/350 S. Down	0,95	0,87	1,03	0,2689

Tabella 17- analisi uni variata ricorso diagnosi invasiva

Eseguendo poi un'analisi multivariata per correggere per eventuali fattori confondenti e individuare quali siano veramente i fattori influenzanti il ricorso all'amniocentesi o villocentesi, le variabili che sono rimasti statisticamente significativi sono l'età materna ( $p < 0,0001$ ), l'essere coniugata o convivente ( $p=0,005$ ), aver ricevuto una consulenza prima di decidere se effettuare il test invasivo ( $p= 0,001$ ).

VARIABILI	OR	IC 95%		p
ETA ≥ 35 ANNI	11,58	4,63	28,97	<.0001
CONIUGATA/CONVIVENTE	0,23	0,08	0,65	0,005
AVER RICEVUTO UNA CONSULENZA	3,53	1,66	7,51	0,001
SERVIZIO PUBBLICO	0,44	0,18	1,04	0,06
RISCHIO basso-alto 1/200 di aborto	0,86	0,72	1,02	0,08

**Tabella 18 - Analisi multivariata ricorso diagnosi invasiva**

E' stata poi eseguita una sub analisi nella sottopopolazione delle donne con età uguale o superiore a 35 anni e sono risultate correlate al ricorso ai test di diagnosi invasiva le seguenti variabili: essere assistite in una struttura pubblica ( $p=0,0016$ ) e aver ricevuto una consulenza sul tema ( $p<0.0008$ )

VARIABILI	OR	IC 95%		p
ASSISTENZA IN STRUTTURA PUBBLICA	0,17	0,06	0,51	0,0016
AVER RICEVUTO UNA CONSULENZA	4,79	1,91	12,02	0,0008

**Tabella 19 - Analisi multivariata ricorso diagnosi invasiva donne età ≥35anni**

# Capitolo 6 - Discussione

## 5.1 CONFRONTO CON DATI CEDAP VIII RAPPORTO RIFERITO ANNO 2009

I dati della popolazione inclusa in questo studio risultano essere in qualche modo confrontabili con quelli raccolti grazie al certificato di assistenza al parto (VIII Rapporto CeDAP, 2009) relativi alla popolazione di donne italiane che hanno partorito nel 2009. L'età media del campione in studio è di 32,8 anni, del tutto sovrapponibile con quella italiana di 32,3 anni; così come lo stato civile. In Italia il 18% dei parti è relativo a madri non italiane; la popolazione inclusa nella studio ha per il 92% cittadinanza italiana, questa discrepanza è legata all'esclusione dallo studio di buona parte delle donne straniere per mancata o difficoltosa comprensione della lingua. Osservando il titolo di studio, il nostro campione risulta avere un livello di istruzione leggermente più alto, infatti il 54,3% delle donne possiede la laurea o il diploma di laurea, contro il 21,3% della popolazione italiana, che per il 33,7% ha il diploma di scuola media inferiore o la licenza elementare e per il 45% il diploma superiore, contro rispettivamente l'11,3% e il 34,3% delle donne intervistate in questo studio. Anche per quanto riguarda la condizione professionale c'è una discrepanza: delle donne arruolate nello studio il 78,3% sono occupate e il 15% casalinghe, mentre le donne in Italia dai dati del CeDAP risultano occupate al 60% e casalinghe al 31,2%. Questi due dati discordanti potrebbero essere anch'essi influenzati dall'aver escluso dallo studio le donne straniere per mancata comprensione della lingua italiana. Se si osservano i dati relativi alla popolazione esclusa è alta la percentuale di donne in possesso di un diploma di media inferiore (20,7%) o elementare (15,5%) così come la percentuale di casalinghe (53,4%).

Il ricorso alla procreazione assistita nel nostro studio risulta essere minore rispetto a quello in Italia, 0,7% contro 1,23%.

Queste differenze rispetto alla popolazione descritta dal rapporto Cedap sono probabilmente attribuibili anche alle caratteristiche socio demografiche dell'utenza che afferisce ai due centri coinvolti nello studio. Ricordiamo infatti che si tratta di due centri di III livello con un bacino d'utenza molto ampio di un'area metropolitana dell'Italia settentrionale (nel cedap sono presenti i dati anche delle zone rurali).

Per quanto riguarda l'entità del ricorso alla diagnosi invasiva, la popolazione intervistata è del tutto sovrapponibile a quella italiana, infatti dai dati del CeDAP emerge che vengono effettuati 19,39 test invasivi ogni 100 parti, di cui il 79,4% sono amniocentesi e nel nostro studio il ricorso a queste indagini è stato del 21,7%, di cui l'87,2% amniocentesi. Consideriamo pertanto il campione scelto sufficientemente rappresentativo della popolazione generale.

## 5.2 INFORMAZIONI E PERCORSO DECISIONALE

Il tema della diagnosi prenatale è oggi molto diffuso, tanto che la quasi totalità delle donne è a conoscenza di questa possibilità anche prima dell'essere in stato di gravidanza. Il flusso di informazioni circolanti è di facile accesso ma spesso poco controllato e deficitario: la maggior parte delle donne conosce i test invasivi, in particolare l'amniocentesi; sono poche invece le conoscenze rispetto ai test di valutazione del rischio. Agli operatori che prestano assistenza in gravidanza è richiesto pertanto di fornire alle donne strumenti utili per interpretare in modo adeguato le informazioni raccolte ed integrarle nel proprio percorso decisionale.

Al fine di promuovere una scelta consapevole ed informata rispetto al ricorso ai test di screening e diagnosi prenatale, l'assistenza ostetrica in gravidanza come previsto dalle linee guida Gravidanza Fisiologica (2010) prevede che l'informazione sui test di screening deve essere offerta alla donna al primo contatto con il professionista che l'assiste. Dai dati raccolti emerge che tra il 20 e il 40% delle donne non hanno ricevuto alcuna informazione riguardo ai diversi test e che, anche se le hanno ricevute dal curante, hanno ritenuto necessario cercarle anche autonomamente su riviste o internet (circa 20-25%), fonti non sempre attendibili e che spesso danno informazioni di difficile interpretazione. Le stesse donne si reputano mediamente soddisfatte rispetto alle informazioni ricevute dai professionisti sanitari (medici e ostetriche), emergono maggiori criticità se le informazioni vengono reperite da riviste o da internet: infatti in questi casi il grado di soddisfazione è minore.

Emerge quindi la necessità, da parte dei curanti o di persone competenti in materia, di fornire informazioni sui test di screening che siano sempre più complete ed esaustive, basate su prove di efficacia, in modo da permettere alle donne di intraprendere il percorso necessario per prendere una decisione autonoma e consapevole.

Nonostante buona parte delle donne arruolate ricevano informazioni rispetto ai test di screening e diagnosi prenatale le conoscenze relative a questi temi presentano diverse incongruenze. Il 40% delle donne possiede una conoscenza carente e non corretta rispetto alla percentuale e alla tipologia di patologie indagabili con questi test, sovrastimandone la potenza. Per quanto riguarda i test diagnostici oltre il 30% delle donne ritiene che possano

dare la certezza rispetto al fatto che il loro bambino sia sano, riponendo nel loro ricorso eccessive aspettative. Questo deficit conoscitivo può essere interpretato come conseguenza di informazioni errate, incomplete e confondenti o come inadeguata capacità degli operatori di trasmettere le nozioni attraverso modalità comunicative efficaci. Poiché è il professionista che deve assicurarsi che la donna abbia compreso le informazioni fornite, è necessario riflettere su quali strategie e percorsi prevedere al fine di promuovere un ruolo attivo della donna nella scelta. In particolare è necessario identificare quali modalità organizzative possono essere implementate, come i servizi di consulenza, per migliorare la performance della comunicazione delle informazioni dall'operatore professionista alle donne. Nel nostro studio si è evidenziato che soltanto il 17% e 24% della popolazione ha ricevuto una consulenza specifica prima di sottoporsi rispettivamente ai test di screening e ai test invasivi. Inoltre tra le donne che hanno ricevuto la consulenza per i test di screening quasi la metà (47%) non ricorda la figura professionale che ha incontrato, tale percentuale è minore (18%) per le donne che hanno eseguito un test invasivo; cioè evidenzia probabilmente che la conduzione della consulenza è stata deficitaria, tanto che le donne non ha identificato e memorizzato nemmeno l'interlocutore.

Oltre a offrire alla donna informazioni coerenti e chiare, è opportuno prevedere la possibilità di discutere con lei gli argomenti presentati e di formulare domande, lasciando un tempo congruo per assimilare le informazioni e permettere l'elaborazione di un pensiero rispetto a una possibile scelta. Solo il 12-18% delle donne ha avuto la possibilità di riflettere e poter dare una risposta in un tempo adeguato; oltre la metà delle donne ha scelto al momento stesso della consulenza.

Osservando le motivazioni che hanno portato le donne ad effettuare i test non invasivi solo il 15% ha deciso autonomamente, spesso appena posta la diagnosi di gravidanza, senza aspettare una proposta del curante. Un dato interessante è che il 30% (una donna su tre circa) di quelle che hanno eseguito un test di screening ha percepito la sua esecuzione come prescritta dal curante, quindi non come una possibilità da prendere in considerazione e sulla quale effettuare una decisione informata, ma come un percorso standardizzato e di routine in gravidanza. Questa osservazione apre una domanda sulla scelta autonoma e informata delle donne nell'esecuzione di un esame con delle implicazioni etiche e personali come lo è un test di screening. Anche rispetto alla diagnosi invasiva prevale come indicazione la proposta del curante (34%), solo il 14% decide autonomamente di sottoporsi ai test invasivi. Dalle risposte alla domanda aperta sulle motivazioni per l'effettuazione di test di screening emerge che le donne li effettuano principalmente per acquisire una maggiore tranquillità nel vivere la gravidanza. Anche per i test invasivi dopo l'età materna avanzata il secondo motivo che condiziona l'accesso ai test è la ricerca di maggiore tranquillità. È importante che le donne tengano presente che, se la motivazione del ricorso ai test è la



ricerca di una maggiore tranquillità (avere un figlio sano), l'eventuale esito dubbio o positivo potrebbe portarle a dover decidere se affrontare o meno un percorso diagnostico. Trovarsi in questa situazione potrebbe significare dover decidere se eseguire o meno altri test, anche invasivi, oppure rimanere comunque nell'incertezza fino alla nascita; tutto ciò è spesso fonte di ansia e di stress, esattamente l'opposto rispetto alla tranquillità ricercata. Ne deriva l'importanza durante il counselling di mettere a conoscenza la donna rispetto a tutti i possibili percorsi decisionali derivanti dalla scelta di sottoporsi o meno ad un qualsiasi test di screening o di diagnosi prenatale.

### 5.3 SCALE DI RISCHIO

La percezione che una donna ha del rischio in gravidanza è un qualcosa di molto personale e complesso da indagare. Il concetto di rischio ha già insita una molteplicità di significati che presuppongono pertanto un'elaborazione da parte della donna. Questa considerazione giustifica la difficoltà manifestata da parte delle donne nel dover attribuire un punteggio numerico ad un concetto così vasto, oltretutto in poco tempo.

Dalla analisi delle scale di percezione del rischio generico e specifico, emerge una difficoltà da parte di molte donne ad attribuire un valore numerico a un rischio generico, definito solo da un rapporto senza riferimento concreto. Alle prime tre scale sui rischi generici non ha risposto il 35% delle donne. Nella popolazione che ha risposto ad entrambi i tipi di rischio (generico e specifico), la correlazione evidenziata nella analisi tra rischio generico e corrispettivo specifico (Tabella 13), espressi in termini di intensità ed accettabilità, dimostra che le donne valutano e interpretano in modo analogo l'entità del rischio sia quando definito in modo generico da un rapporto matematico, sia quando definito da un rischio specifico e concreto. Dimostrando che lo strumento delle scale di valutazione del rischio utilizzate è attendibile, riproducibile e comprensibile alle donne.

Appare contraddittorio il fatto che una buona percentuale delle donne ha bisogno di un riferimento specifico e non esprime la propria percezione del rischio "generico",

mentre quando utilizzano entrambe le scale l'espressione del rischio è correlata. Per cui è possibile considerare valido questo strumento di valutazione della percezione del rischio, poiché quando usato viene usato correttamente anche se una percentuale della popolazione ha difficoltà ad approcciarlo.

La analisi delle correlazioni esistenti tra i vari rischi (1/200, 1/350 e 1/1000) ha dimostrato che lo strumento delle scale numeriche scelto per la quantificazione della percezione della donna di intensità del rischio e della accettabilità del rischio stesso è efficace, calibrato e riproducibile.

Nella analisi della percezione del rischio di aborto a seguito delle procedure invasive si è riscontrata correlazione inversa tra intensità e accettabilità dello stesso rischio; dimostrando che l'accettabilità del rischio dipende dalla percezione soggettiva dell'intensità del rischio stesso e non solo dall'evento specifico, rischio di aborto. Invece l'assenza di correlazione tra intensità e accettabilità per il rischio di S. di Down è giustificata dal fatto che la accettabilità del rischio dipende da fattori indipendenti riferiti all'evento stesso piuttosto che alla percezione dell'intensità del rischio. Ne deriva che nella pianificazione dell'intervento di counselling informativo sulla diagnosi prenatale per la S. di Down l'attenzione dell'operatore dovrà focalizzarsi in modo specifico sulla conoscenza della S. di Down piuttosto che sulla comprensione della probabilità di accadimento. Probabilmente è più importante trasmettere la comprensione di "cosa" è il rischio e non di "quanto" è il rischio; ciò mette in discussione i contenuti e le modalità con cui ad oggi le organizzazioni sanitarie offrono alle donne percorsi di counselling sul tema della S. di Down. Questo aspetto andrebbe probabilmente meglio indagato, analizzando una popolazione di donne che hanno eseguito un percorso di counselling; nel nostro studio tale analisi non è stata possibile data la ridotta numerosità campionarie.

L'analisi della correlazione tra percezione di intensità e di accettabilità del rischio non varia con l'età per il rischio S. di Down. Invece aumenta la correlazione per le donne di età superiore a 35 anni nell'analisi riguardante il rischio di aborto; probabilmente per maggiore maturità personale della donna con migliore cognizione del rapporto intensità/accettabilità del rischio, ma questo dato mette in luce che con l'avanzare dell'età il rischio aborto ha un valore superiore probabilmente in vista del termine dell'età fertile della donna.

#### 5.4 FATTORI CHE CONDIZIONANO IL RICORSO AI TEST

*Variabili socio-demografiche, ostetriche, assistenziali e personali che condizionano il ricorso ai test di screening*

Dall'analisi statistica effettuata in questo studio gli elementi che sembrano influenzare aumentando il ricorso ai test di screening sono: aver avuto almeno un aborto, aver ricevuto una consulenza prima di sottoporsi al test, il numero di visite in gravidanza e avere una conoscenza errata rispetto alle patologie indagabili con il test di screening.

L'anamnesi ostetrica remota condiziona il ricorso a questi test, probabilmente perché il vissuto dell'esperienza passata rappresenta un elemento significativo che la donna prende in considerazione prima di prendere una decisione. L'aver avuto almeno un aborto condiziona la percezione del rischio di perdita della gravidanza a seguito della diagnosi prenatale rendendo più facile il ricorso a tecniche non invasive di valutazione del rischio. Come detto in

precedenza è opportuno ricordare che oltre all'aborto esistono altri rischi legati all'aver effettuato un test di screening per esempio la gestione dell'ansia.

Anche l'assistenza ostetrica ricevuta in gravidanza condiziona il ricorso ai test di screening, ne è un indicatore indiretto il numero di visite effettuate, riconducibile probabilmente a un servizio privato. Come descritto in letteratura le donne che si rivolgono ad un servizio pubblico ospedaliero effettuano meno visite in gravidanza rispetto alle donne seguite prevalentemente da ginecologi privati. Questa associazione potrebbe essere influenzata dalla diversa tipologia di utenza (per scolarità e cittadinanza) afferente ai servizi pubblici e privati. Si ricorda inoltre che è proprio il ginecologo privato che ha la maggior prescrittività rispetto ai test di screening, condizionandone in questo modo il ricorso.

Rispetto al percorso decisionale di sottoporsi ad un test di screening l'aver ricevuto una consulenza si correla ad un aumentato ricorso a questi test. Questa condizione è attribuibile al fatto che spesso coloro che ricevono la consulenza sono quelle donne che manifestano una spiccata attitudine rispetto allo screening, e il ricercare informazioni più strutturate ed attendibili rappresenta uno step peculiare per prendere una decisione.

Una conoscenza non corretta rispetto alla capacità del test di riconoscere solo alcune specifiche condizioni aumenta le aspettative e la fiducia che le donne ripongono nel test facilitandone il ricorso.

#### *Variabili socio-demografiche, ostetriche, assistenziali e personali che condizionano il ricorso ai test invasivi*

Dalla multivariata effettuata per cercare di identificare le variabili che influenzano in modo indipendente il ricorso alla diagnosi invasiva sono risultati statisticamente significativi l'età materna  $\geq 35$  anni, l'essere coniugate o conviventi, aver ricevuto una consulenza. Una debole correlazione non statisticamente significativa si osserva con l'essere seguite in una struttura pubblica e il considerare basso o alto il rischio di aborto a seguito di test invasivo.

Per quanto riguarda l'aver ricevuto una consulenza e l'essere seguiti in una struttura pubblica si possono fare osservazioni analoghe a quelle riportate per i test di screening.

Come già osservato da altri autori un'età materna avanzata condiziona il ricorso alla diagnosi invasiva. Il fatto che l'utilizzo dei test invasivi aumenti con l'aumentare dell'età materna è sicuramente dovuto al fatto che il rischio di avere un figlio affetto da sindrome di Down cresce al crescere dell'età materna. Questa correlazione è inoltre certamente influenzata dal fatto che a partire dai 35 anni il Sistema Sanitario Nazionale offre gratuitamente queste indagini.

Lo stato civile si correla con il ricorso ai test diagnostici, in particolare l'essere coniugate o conviventi è protettivo rispetto al ricorso a questi test. La più probabile ipotesi interpretativa

è quella secondo cui l'essere sole, senza partner, aumenta notevolmente le paure e le ansie di crescere un bambino con patologie.

Le donne che non hanno utilizzato la diagnosi invasiva percepiscono come più alto e meno accettabile il rischio di aborto dovuto a queste indagini anche se, dopo aver corretto per l'età materna, il fattore che rimane significativamente correlato con l'uso di amniocentesi o villocentesi è l'intensità di tale rischio, perde rilevanza la sua accettabilità. Un risultato analogo è stato trovato da Caughey *et al.* (2008), anche se il dato osservato non era l'aver effettuato o meno un test invasivo ma la propensione a farlo; questi autori hanno osservato che tra le donne di età  $\geq$  di 35 anni c'è un rischio percepito di aborto spontaneo dopo procedura invasiva più alto in quelle che non avevano pianificato di effettuare una diagnosi invasiva.

La correlazione tra uso di test invasivi ed intensità percepita del rischio di aborto ad essi connesso potrebbe essere così letta: le donne che hanno deciso di effettuare queste indagini sono portate ad aggiustare la loro percezione del rischio in accordo con questa scelta; si potrebbe anche leggere inversamente, cioè le donne che percepiscono come più basso tale rischio sono maggiormente propense ad eseguire questi test. In ogni caso, in questa sede non è possibile individuare con certezza quale sia la vera relazione causale intercorrente tra scelta di fare indagini invasive e percezione dei rischi ad essa connessi.

Sempre Caughey *et al.* (2008) affermano che il rischio percepito di avere un figlio con la sindrome di Down è più alto solo tra le donne inclini ad eseguire amniocentesi o villocentesi. Anche nel nostro studio si osserva una correlazione tra il ricorso ai test invasivi e la percezione del rischio di avere un figlio con la sindrome di Down, che perde di significatività se corretta per la variabile età. L'effettuazione dei test di screening non è risultata correlata al rischio di aborto da procedure invasive, non essendo questo rischio implicato nell'effettuazione di questi test, e nemmeno con il rischio di avere un figlio con la S. di Down.

Considerando la mancanza di una correlazione tra l'uso dei test invasivi e il rischio di avere un figlio con sindrome di Down, si potrebbe affermare che ciò che più condiziona il ricorso alla diagnosi invasiva non è tanto la paura di avere un figlio malato, quanto la paura di causare un aborto ricorrendo a questi esami.

Di difficile interpretazione risulta la correlazione diretta tra l'accettabilità del rischio di aborto e quella del rischio di avere un figlio affetto da sindrome di Down, perché ci si sarebbe aspettati di trovare una correlazione inversa, cioè più si percepisce come accettabile il rischio di avere un figlio con sindrome di Down più si percepisce come inaccettabile il rischio di aborto legato alle procedure invasive.

# Capitolo 7 - Limiti dello studio

Il lavoro svolto non è esente dal presentare dei limiti. Il primo limite dello studio è che il campionamento è stato fatto di convenienza, intervistando solo donne partorienti in due centri di III livello di un'area metropolitana dell'Italia settentrionale, questo non permette di generalizzare i dati raccolti perché la popolazione potrebbe non essere rappresentativa della popolazione generale. Dal confronto con i dati del CeDAP 2009 emerge che la nostra popolazione è per molti aspetti confrontabile con quella italiana tuttavia rappresenta un gruppo di donne con maggior istruzione e con un più occupazione rispetto alla media nazionale. Un altro limite di questo lavoro è l'aver escluso tutte le donne che non comprendevano la lingua italiana, risultando difficile la somministrazione del questionario. Questa decisione potrebbe aver distorto i risultati raccolti in quanto questa popolazione potrebbe presentare dei comportamenti diversi dalla popolazione intervistata nei confronti delle indagini prenatali, sia per le loro caratteristiche socio-demografiche sia per la loro cultura di provenienza.

Secondo, nella popolazione che ha eseguito il test di screening sarebbe stato interessante valutare l'effetto indipendente del risultato dello screening sul ricorso alla diagnosi invasiva; ma questa analisi non è stata eseguita per la ridotta numerosità di casi con screening positivo (3 donne pari al 4,6% della popolazione che è ricorsa ai test invasivi) e per l'impossibilità di reclutare le donne che hanno interrotto la gravidanza a seguito di test di screening e test invasivi positivi (non più arruolabili in puerperio).

In fine, la natura descrittiva dello studio non permette di ipotizzare nessuna conclusione sul nesso causale delle associazioni che sono state trovate.

# Capitolo 8 - Conclusioni

Dal nostro studio emerge che i fattori che sembrano influenzare in modo indipendente aumentando il ricorso ai test di screening sono aver avuto almeno un aborto, aver ricevuto una consulenza prima di sottoporsi al test, il numero di visite in gravidanza e avere una conoscenza errata rispetto alle patologie indagabili con il test di screening.

Influenzano il ricorso ai test invasivi l'età materna  $\geq 35$  anni, l'essere coniugate o conviventi, aver ricevuto una consulenza. Una debole correlazione non statisticamente significativa si osserva con l'essere seguite in una struttura pubblica e il considerare basso o alto il rischio di aborto a seguito di test invasivo

Nella decisione di eseguire o meno un'indagine prenatale è fondamentale che la donna intraprenda un percorso decisionale tenendo in considerazione tutti gli elementi che sono coinvolti nel loro utilizzo, dai rischi alle implicazioni di un esito positivo. La decisione, oltre che autonoma, deve essere "informata", cioè basata su conoscenze che siano il più possibile complete ed attendibili. Come emerge però da questo lavoro spesso le donne non sembrano considerare del tutto esaustive le informazioni ottenute dal ginecologo curante, e vanno in cerca di altre notizie su fonti non sempre considerabili affidabili, come riviste o internet. I risultati ottenuti con il nostro studio mettono inoltre in luce l'esistenza di una carenza informativa, che può portare le donne a decidere di eseguire un test di screening con un livello di prescrittività ancora molto alto, solo perché "l'ha detto il ginecologo", senza considerare le implicazioni etiche e personali di queste indagini. Anche i dati emersi dall'analisi delle domande relative alle conoscenze di questi test sono suggestivi di una scarsa o comunque parziale consapevolezza delle capacità diagnostiche dei test. Ciò che è quindi evidente è che le donne non sono sempre adeguatamente informate per compiere una scelta consapevole circa l'opportunità di eseguire o meno lo screening e il concetto di rischio è tra gli aspetti meno compresi.

Una società che stabilisca rigidamente un cut off di accettabilità o meno per un rischio e che si affidi ad un'indagine di tipo solo numerico per studiare la percezione del rischio è una

società che non mira al “shared decision making” perché cerca di standardizzare un processo non standardizzabile.

Affermare che la variabilità personale, intesa come insieme di contesto socio-culturale e etico-morale, influisce sulla percezione del rischio e sul livello di accettabilità dello stesso significa anche dire che questa influisce in modo forte nel processo decisionale di una donna durante la gravidanza.

Ad essere implicate quindi non sono solamente la quantità e la qualità delle informazioni date e condivise con le coppie durante la gravidanza ma anche un insieme di aspetti su cui l'operatore può relativamente incidere.

Queste considerazioni sostengono quanto detto nelle Linee Guida della gravidanza fisiologica e cioè che l'operatore sanitario nel percorso di counselling prenatale dovrebbe sempre partire da ciò che la donna ha già in sé in termini di percezione del rischio e a partire da questo impostare un percorso condiviso in cui lo scambio di informazioni basate sulle evidenze scientifiche rende più semplice ma soprattutto consapevole la scelta alla coppia.

Da questo studio è emerso che la percezione che una donna ha del rischio in gravidanza è un qualcosa di molto personale e complesso da indagare.

Il concetto di rischio ha già insita una molteplicità di significati che presuppongono pertanto un'elaborazione da parte della donna. Questa considerazione a sottolineare come sia stata manifestata da parte delle donne una certa difficoltà nel dover attribuire un punteggio numerico ad un concetto così vasto e oltretutto in poco tempo.

Chi si approccia al concetto di rischio deve tener infatti conto di quanto un'analisi numerica afferente alla ricerca sperimentale quantitativa non possa in alcun modo prescindere da un'analisi di tipo più qualitativo che dedichi del tempo a cogliere i retroscena implicati nel giudicare un rischio accettabile se pur alto come è risultato essere palese nel caso della Sindrome di Down.

Come già ben definito nelle Linee Guida della gravidanza fisiologica del 2010, un diverso modello di “shared decision making” tra sanitari e donne in gravidanza potrebbe risultare maggiormente efficace delle informazioni “protocollo-derivate” in uso nella pratica. Questo modello dovrebbe includere la possibilità che le informazioni fornite siano discusse alla luce delle preferenze e dei valori della donna, per arrivare alla “migliore” decisione per quella particolare situazione.

I professionisti della salute tenderebbero infatti ad influenzare la scelta delle donne, indirizzandole verso gli interventi proposti.

Questo avviene soprattutto quando le informazioni sono trasmesse sia minimizzando i rischi dell'intervento, sia enfatizzando i danni che potrebbero derivare dalla sua mancata esecuzione.

È un comportamento che esita in un rinforzo della nozione di scelta giusta e sbagliata, a discapito del concetto di scelta informata e questo è ben lontano da ciò che ci si dovrebbe aspettare da un buon Counselling prenatale nel panorama di una Medicina centrata sul paziente.

Le stesse donne, affidandosi acriticamente ai professionisti, raramente chiedono informazioni o formulano richieste alternative.

L'introduzione di test su sangue materno per la determinazione del genoma fetale, di cui sono descritte alta specificità e sensibilità nel predire aneuploidie (Bianchi, et al 2012), rappresenta una nuova alternativa nello scenario delle possibilità della diagnosi prenatale, riducendo il ricorso alle indagini invasive. Anche se con questi nuovi test le donne potrebbero non doversi più confrontare con il rischio di aborto legato alla diagnosi invasiva, resta comunque aperta la riflessione sulle implicazioni di sottoporsi a un test di questo tipo, quali l'accettazione del rischio di avere un figlio con la sindrome di Down e le possibili alternative rispetto alla decisione di cosa fare se il test dovesse risultare positivo. Come più volte sottolineato, indipendente dal tipo di test proposto, è importante il ruolo del counselling per sostenere la donna nel proprio percorso decisionale.

In conclusione si può affermare che il rischio percepito e l'accettabilità di un rischio sono condizionati o condizionano in vario modo diversi fattori non necessariamente legati con l'effettivo rischio per una donna di avere un bambino affetto da una patologia cromosomica. Emerge quindi l'importanza di dare informazioni quanto più possibile chiare e ponderate nel comunicare rischi, in modo che la donna possa prendere decisioni informate, autonome e coerenti con le sue convinzioni. La percezione del rischio ha a che fare con molteplici fattori soggettivi e scarsamente indagabili, e non è possibile con i dati analizzarli, così come non è possibile analizzare l'effetto dell'impatto sociale della disponibilità dei test e di un approccio tecnologico alla gravidanza sulla percezione stessa.

Da quanto emerso dai dati raccolti appare prioritario, nel tentativo di migliorare l'offerta dei test di valutazione del rischio e di diagnosi prenatale, riflettere sulle modalità per implementare l'informazione e sul ruolo del counselling. Risulta riduttivo e poco efficace limitare l'informazione e il counselling al momento dell'esecuzione dei test, poiché il tempo per effettuare una scelta consapevole è ridotto. È opportuno che la donna possa avvicinarsi a questo tema sin dal primo incontro con lo specialista (ginecologo, ostetrica), durante il quale si inizia ad esplorare le attitudini e il pensiero delle donne rispetto alla diagnosi prenatale, fornendo supporti informativi pensati, per rimandarle poi ad un incontro, personale o in piccoli gruppi dedicato e strutturato, in cui operatori esperti si occuperanno del counseling prenatale secondo un approccio non direttivo e di sostegno. In particolare appare opportuno che ciascun professionista dedicato al percorso nascita fornisca alla donna al primo incontro informazioni sulla possibilità di effettuare lo screening, in un ambiente, fisico e



umano, che offra la possibilità di avviare una discussione. E' indicato fornire a supporto di quanto discusso del materiale divulgativo in forma di opuscoli e/o strumenti interattivi, che verranno poi ripresi durante il colloquio successivo, garantendo un tempo sufficiente per riflettere ed elaborare un proprio pensiero a riguardo. A seguire dovrebbe essere proposto un incontro a piccoli gruppi in cui verranno fornite in modo esaustivo informazioni basate su prove di efficacia, coerenti e chiare, riguardo alle caratteristiche dei test, alle modalità di esecuzione, ma soprattutto è necessario prevedere una descrizione esaustiva della condizione indagata, per ridurre le false ed eccessive aspettative e favorire la comprensione della realtà nella sua complessità. Spesso le donne hanno rispetto alla S. di Down un'immagine distorta e poco corrispondente alla realtà, derivante anche dal contesto socioculturale d'appartenenza; può essere utile approfondire la condizione indagata anche attraverso la parole e l'esperienza di chi è a stretto contatto con questa realtà, genitori di ragazzi Down per esempio, consigliando di consultare siti dedicati, o diffondendo opuscoli informativi realizzati da associazioni di genitori. Come emerso dall'analisi effettuata si presta molta attenzione alla comunicazione di numeri, probabilità di rischio rispetto a questa condizione, ma non si dedica mai del tempo per approfondire cosa è in realtà la Sindrome di Down, quali sono le paure personali o indotte dalla società, e quali risposte un test probabilistico è in grado di fornire rispetto ad una scelta così intima e personale.

L'estrema complessità degli argomenti trattati durante i colloqui personali o in piccoli gruppi richiede personale formato, esperto e dedicato. L'ostetrica, figura professionale dedicata ad accompagnare la donna nel percorso della gravidanza, è a nostro parere una figura che può assumere un ruolo rilevante nel lavoro in equipe con gli altri professionisti, sia per quanto riguarda la gestione di questi incontri nella popolazione a basso rischio, sia per quanto riguarda i programmi più complessi di counselling prenatale all'interno dei servizi di diagnosi prenatale.

Da queste considerazioni nasce la proposta di implementare il servizio offerto rispetto ai test di valutazione del rischio e di diagnosi prenatale, monitorandone l'efficacia e l'utilità nell'aumentare le conoscenze e la consapevolezza delle donne a riguardo di questo tema.

# Bibliografia

Biesecker BB, Peters KF 2001. Process studies in genetic counseling: peering into the black box. *American Journal of Medical Genetics* 106: 191-198

Boyd P. A., Wellesley D. G., De Walle H. E. K., Tenconi R., Garcia-Minaur S., Zandwijken G. R. J., Stoll C., Clementi M. (2000) Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. *Journal of Medical Screening*, 7, 169–174.

Butler M., (2000), Facilitating the grief process. *The role of the midwife*, Pract Midwife. Review.

Caughey A.B., Washington A.E., Kuppermann M. (2008), *Perceived risk of prenatal diagnostic procedure-related miscarriage and Down syndrome among pregnant women*. American Journal of Obstetrics and Gynecology.

Cooper TR., Caplan WD., Garcia-Prats JA (1996), *The interrelationship of ethical issue in the transistion from old paradigms to new technologies*, Clin Ethics.

Dahl K., Kesmodel U., Hvidman L., Olesen F. (2006a) *Informed consent: providing information about prenatal examinationa*. Acta Obstetricia et Gynecologica.

Gates E. A. (2004) *Comunicating risk in prenatal genetic testing*. Journal of Midwifery and Women's Health, 49: 220-227.

Gekas J., Gagne G., Bujold E., Douillard D., Forest J., Reinharz D., Rousseau F. (2009) Comparison of different strategies in prenatal screening for Down's syndrome: cost effectiveness analysis of computer simulation. *BMJ*, 338:b138

Heyman B, Henriksen M. (2001) *Risk, age and pregnancy: a case study of prenatal and genetic testing*. New York: Palgrave. .

Lee B., (2005) *Expanded newborn screening: anticipating the future*, RCM Midwives.

Malone F. D., Canick J. A., Ball R.H., Nyberg D. A., Comstock C. H., Bukowski R., Berkowitz R. L., Gross S. J., Dugoff L., Craigo S. D., Timor-Tritsch I. E., Carr S. R., Wolfe H. M., Dukes K., Bianchi D. W., Rudnicka A. R., Hackshaw A.K., Lambert-Messerlian G., Wald N. J., and D'Alton M. E. (2005) First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *The new England journal of medicine*, 353 (19), 2001-11. (FASTER TRIAL

Marteau TM, Dormandy E, Michie S. (2001) *A measure of informed choice*. *Health Expect*.

Nagle C., Lewis S., Meiser B., Metcalfe S., Carlin JB., Bell R., Gunn J., Halliday J., (2006) *Evaluation of a decision aid for prenatal testing of fetal abnormalities: a cluster randomised trial*. *BMC Public Health*.

Nagle C., Gnn J. A., Bell B.R. ,Lewis C. S., Meiser A.B., Metcalfe D. S., Ukoumunne A. OC. ,Hallidaya A.J. (2008) *Use of a decision aid for prenatal testing of fetal abnormalities to improve women's informed decision making: a cluster randomised controlled trial*. *BJOG*.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, commissioned by: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008). Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline [on line]. (2 edizione) London: RCOG Press. Disponibile da:

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG62FullGuidelineCorrectedJune2008July2009.pdf>

Piffer S., Battisti L., De Nisi G., Arisi E., Valle A. (2008) *Il neonato trentino*, quinta edizione. L'assistenza ostetrico-neonatale in provincia di Trento nel periodo 2000-2005. Provincia autonoma di Trento, azienda provinciale per i servizi sanitari.

O'Neill O. (2002) *Autonomy and trust in bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press

Pàmpols Ros T., Terracini B. et al. (2010) *Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras*. Rev Esp Salud Pública.

Piffer S., Battisti L., De Nisi G., Arisi E., Valle A. (2008) *Il neonato trentino, quinta edizione. L'assistenza ostetrico-neonatale in provincia di Trento nel periodo 2000-2005*. Provincia autonoma di Trento, azienda provinciale per i servizi sanitari.

Pellegrini E., *Le basi etiche del non nato (Teorie sull'embrione), lezione di Etica e Deontologia professionale*, CdL Ostetricia AA. 2008-2009

Van Den Berg M., Timmermans D. R. M, Kleinveld J. H., Van Eijk J. Th. M., Knol D. L., Van Der Wal G., Van Vugt J. M. G. (2007) *Are counsellors' attitudes influencing pregnant women's attitudes and decisions on prenatal screening?* *Prenatal Diagnosis*, 27, 518–524

Vergani P., Locatelli A., Biffi A., Ciriello E., Zagarella A., Pezzullo J.C., Ghidini A. (2002) *Factors affecting the decision regarding amniocentesis in women at genetic risk because of age 35 years or older*. *Prenatal Diagnosis*, 22, 769–774

Vergani P., Ghidini A., Weiner S., Locatelli A., Pozzi E., Biffi A. (2008) *Risk assessment for Down syndrome with genetic sonogram in women at risk*. *Prenatal Diagnosis*, 28, 1144–1148

Vergani P., (2007) *Informing parents of the presence of a prenatal pathology*, *Journal of Medicine & The person*.

Wald N.J., Rodeck C., Hackshaw A.K., Rudnicka A. (2005) *SURUSS in Perspective*. *Seminars in perinatology*, 29, 225-235.

Wertz DC., (1994) *Provider gender and moral reasoning: the politics of an "ethics of care"*, *Genet Couns.*

Wohlgemuth N, Lawson KL. (2000) *Prenatal testing: women's autonomy, motivation and decisional well-being*. Society for Reproductive and Infant Psychology Conference; Amsterdam, NL.

Zournatzi V., Daniilidis A., Karidas C., Tantanasis T., Loufopoulos A., Tzafettas J. (2008) A prospective two years study of first trimester screening for Down Syndrome. *Hippokratia*, 12 (1), 28-32.

Van den Berg M., Timmermans D.R.M., Kate L.P., van Vugt J.M.G., van der Wal G.(2005) Informed decision making in context of prenatal screening. *Patient education and Counseling*, 63: 110-117.

Widlund K.F., Gunnarsson C., Nordin K., Hansson M.G. (2009) Pregnant women are satisfied with the information they receive about prenatal diagnosis, but are their decision well informed? *Acta Obstetricia et Gynecologica*, 88: 1128-1132.

Dahl K., Kesmodel U., Hvidman L., Olesen F. (2006a) Informed consent: providing information about prenatal examinations. *Acta Obstetricia et Gynecologica*, 85: 1420-1425.

# Allegato A: Scheda Raccolta Dati

Scheda Raccolta Dati: "Test di screening e diagnosi prenatale"
--

NUMERO SCHEDA

DATA DI COMPILAZIONE  gg  mm

- CRITERI DI ESCLUSIONE
- 1 - Diagnosi ecografica di malformazione
  - 2 - Assunzione di farmaci/esposizione ad agenti teratogeni
  - 3 - Infezioni che comportino rischio di trasmissione verticale
  - 4 - Patologie mediche materne/condizioni specifiche della gravidanza che comportino rischio di malattie congenite della prole
  - 5 - Precedente figlio affetto da patologia cromosomica o congenita
  - 6 - Anamnesi familiare/ personale pos. per malattia ereditaria o congenita
  - 7 - Mancato consenso informato
  - 8 - Non comprensione della lingua
- NESSUNO

## 1 Sezione- Caratteristiche socio-demografiche

---

1.1 Et 

1.2 Cittadinanza

- 1.3 Titolo di studio
- 1 - Laurea
  - 2 - Diploma universitario/laurea breve
  - 3 - Diploma di scuola media superiore
  - 4 - Diploma di scuola media inferiore
  - 5 - Licenza elementare o nessun titolo

- 1.4 Condizione Professionale
- 1 - Occupata
  - 2 - Disoccupata
  - 3 - Studentessa
  - 4 - Casalinga

- 1.5 Stato civile
- 1 - nubile
  - 2 - coniugata
  - 3 - separata
  - 4 - divorziata
  - 5 - vedova
  - 6 - convivente
  - 7 - non dichiarato

## 2 Sezione – Gravidanza e parto

---

- 2.1 N gravidanze Precedenti  di cui N parti   
N TC  di cui nati vivi   
N aborti spontanei  di cui ..uti morti   
N IVG
- 2.2 Decorso Attuale Gravidanza  1 - fisiologico  
 patologico  2 - patologia materna  
 3 - patologia fetale  
 4 - patologia degli annessi  
 5 - patologia della gravidanza
- 2.3 N Visite di Controllo in Gravidanza  EG Prima visita
- 2.4 N Ecografie
- 2.5 Concepimento Con Tecnica Di Procreazione Medico-Assistita  Si  No

## 3 Sezione – Questionario

---

3.1 Quale servizio ha prevalentemente usato in gravidanza?

- ambulatorio ostetrico ospedaliero  1 - patologia  
 2 - fisiologia ostetriche  
 3 - fisiologia medici  
 4 - consultorio familiare pubblico  
 5 - consultorio familiare privato  
 6 - ginecologo/a privato/a  
 7 - nessun servizio utilizzato

3.2 Prima della gravidanza era a conoscenza della possibilità di effettuare esami per riconoscere eventuali anomalie cromosomiche?

NO  SI Quali? \_\_\_\_\_

3.3 Ha effettuato indagini prenatali?  Sì  No

3.3.1 Se Sì a quali test di screening si è sottoposta (se più di una risposta compilare tabella 1)?

- 1 - translucenza nucale
  - 2 - test combinato 1 trimestre
  - 3 - triplo o quadruplo test (test biochimico 2 trimestre)
  - 4 - ecografia secondo livello (per screening genetico)
  - 5 - altro
  - 6 - non lo ricordo

3.3.1.1 A quale e.g.?  non lo ricordo (verificare cartella clinica)

- 3.3.2 Il test le è stato(\*):  1 - proposto
- 2 - consigliato
  - 3 - prescritto
  - 4 - ho deciso io di farlo

(\* il questionario viene somministrato tramite intervista, da parte di due operatori che avranno cura di spiegare e chiarire cosa si intende per *proposto* ("c'è la possibilità di fare tra i vari esami un test di screening per...") *consigliato* (le consiglio tra i vari esami per lo screening e la diagnosi prenatali di eseguire il...) *prescritto* (tra gli esami indicati troverà anche il test di screening per...")

- 3.3.2.1 Da chi?  1 - medico ginecologo curante
- 2 - ostetrica curante
  - 3 - medico di base
  - 4 - nessuno

Tabella1. (da compilare solo in caso di più di una risposta alla domanda 3.3.1)

TEST DI SCREENING	SI/NO	ORD	EG	PRO	CON	PRE	AUTO	GIN	OST	MB	N
TRASLUCENZA NUCALE											
TEST COMBINATO											
TRIPLO TEST											
ECO II LIVELLO											
ALTRO											



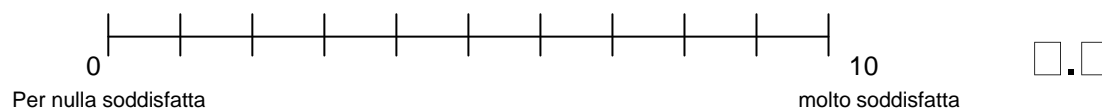
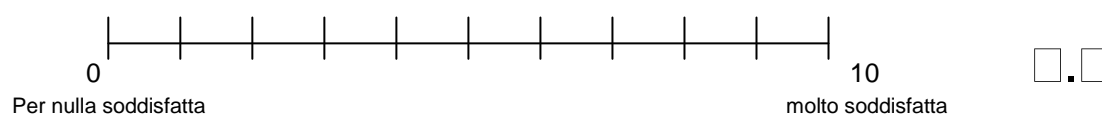
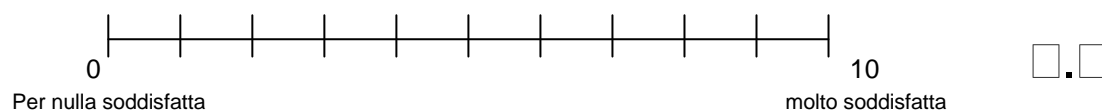
3.3.3 Ha ricevuto informazioni rispetto al test (prima di effettuarlo)?  Sì  No

3.3.3.1 Da chi ha ricevuto le informazioni?

- 1.1 medico ginecologo curante
- 1.2 ostetrica curante
- 1.3 medico di base
- 1.4 foglio informativo
  
- 2.1 compagno
- 2.2 altro familiare
- 2.3 amica
  
- mi sono documentata da sola  3.1 riviste
- 3.2 internet
- 3.3 \_\_\_\_\_

3.3.3.2 Come si considera rispetto alle informazioni ricevute?

(se più di una risposta alla domanda 3.3.3.1 compilare 1 VAS per ogni risposta data indicando a fianco la risposta a cui si riferisce)



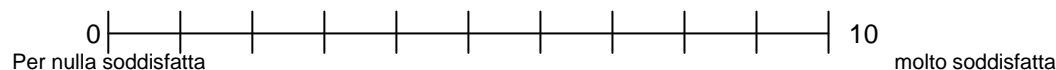
3.3.3.3 Le è stata offerto un colloquio informativo-consulenza prima di prendere una decisione rispetto alla scelta di sottoporsi al test?  Sì  No

3.3.3.4 Si ricorda quanto tempo è durato il colloquio?  NO  SI  \_\_ min circa

3.3.3.5 Da chi è stata condotta la consulenza?  1 - ginecologo

- 2 - genetista
- 3 - altro \_\_\_\_\_
- 4 - non ricordo
- 5 - non so

3.3.3.6 Si ritiene soddisfatta rispetto alla consulenza ricevuta?



3.3.3.7 La decisione di sottoporsi al test è stata presa  1 - al momento stesso della proposta  
 2 - entro una scadenza indicata  
 3 - altro \_\_\_\_\_

3.3.3.8 Il tempo che le è stato dato per prendere una decisione è stato sufficiente?  sì  
 no

3.3.4 Secondo lei quali patologie è possibile indagare con i test di screening dell'elenco precedente?

---

---

---

---

(\*) se la donna si è sottoposta al test l'intervistatore specifichi a quale test si riferisce.

3.3.5 Delle malformazioni di cui può essere affetto un feto, secondo lei quale percentuale può essere indagata con i test di screening?

---

---

---

---

(\*) se la donna si è sottoposta al test l'intervistatore specifichi a quale test si riferisce.

3.3.6 Il test di screening (a cui si è sottoposta) le avrebbe dato (ha dato) la certezza che il bambino sarebbe stato sano?

---

---

---

---

3.3.7 Perché si è sottoposta o non si è sottoposta al test di screening?

---

---

---

---

3.4 Si è sottoposta a test di diagnosi prenatale?  Sì  No

3.4.1 Se Sì a quali?  1 - amniocentesi  
 2 - villocentesi  
 3 - fetoscopia/funicolocentesi

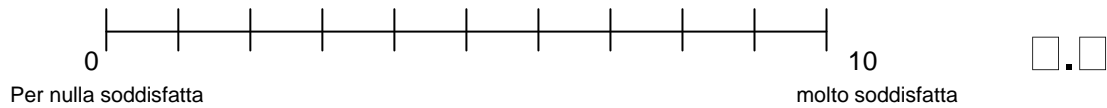
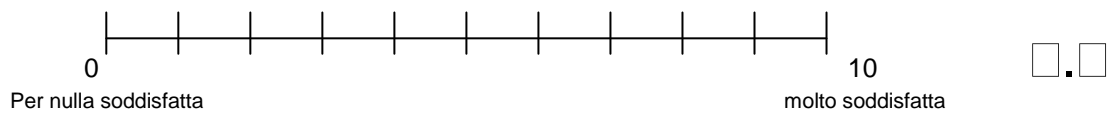
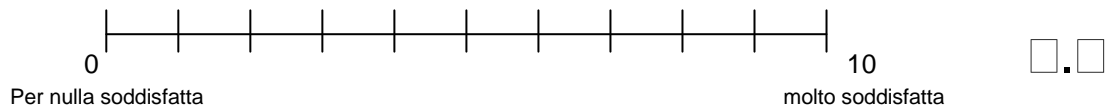
3.4.2 Per quale motivo lo ha fatto?  desiderio/richiesta  1matern  2della coppia  3del partner  
 4 - proposta del curante  
 5 - test di screening dubbio  
 6 - altro

3.4.3 Ha ricevuto informazioni rispetto all'esame diagnostico (prima di sottoporvisi)?  Sì  No

3.4.3.1 Da chi ha ricevuto le informazioni?

- 1.1 medico ginecologo curante
- 1.2 ostetrica curante
- 1.3 medico di base
- 1.4 foglio informativo
  
- 2.1 compagno
- 2.2 altro familiare
- 2.3 amica
  
- mi sono documentata da sola       3.1 riviste
- 3.2 internet
- 3.3 \_\_\_\_\_

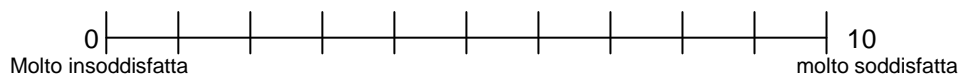
3.4.3.2 Come si considera rispetto alle informazioni ricevute? (se più di una risposta alla domanda 3.4.3.1 compilare 1 VAS per ogni risposta data indicando a fianco la risposta a cui si riferisce)



3.4.3.3 Le è stata offerto un colloquio informativo-consulenza prima di prendere una decisione rispetto alla scelta di sottoporsi al test?       Sì       No

- 3.4.3.4 Da chi è stata condotta la consulenza?       1 - ginecologo
- 2 - genetista
  - 3 - altro \_\_\_\_\_
  - 4 - non ricordo
  - 5 - non so da chi

3.4.3.5 Come si ritiene rispetto alla consulenza ricevuta?



- 3.4.3.6 La decisione di sottoporsi-non sottoporsi al test è stata presa
- 1 - al momento stesso
  - 2 - entro una scadenza indicata
  - 3 - altro \_\_\_\_\_

3.4.3.7 Il tempo che le è stato dato per prendere una decisione è stato sufficiente?  sì  no

3.4.4 Quali patologie è possibile indagare con un test di diagnosi prenatale?

---

---

---

---

(\*)se la donna si è sottoposta al test l'intervistatore specifichi a quale test si riferisce.

3.4.5 Delle malformazioni di cui può essere affetto un feto, secondo lei quale percentuale può essere indagata con un test di screening?

---

---

---

---

(\*)se la donna si è sottoposta al test l'intervistatore specifichi a quale test si riferisce.

3.4.6 Il test (a cui si è sottoposta) le avrebbe dato (ha dato) la certezza che il bambino sarebbe stato sano?

---

---

---

---

3.4.7 perché si è sottoposta/ non si è sottoposta al test di diagnosi prenatale?

---

---

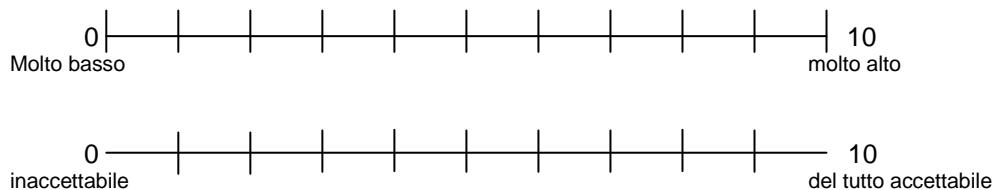
---

---

#### 4 Sezione – Percezione del rischio

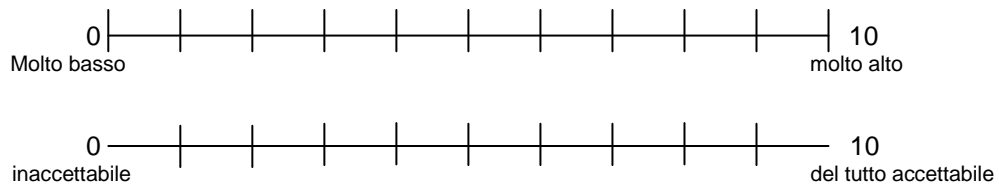
---

4.1 Per lei un rischio 1/200 è

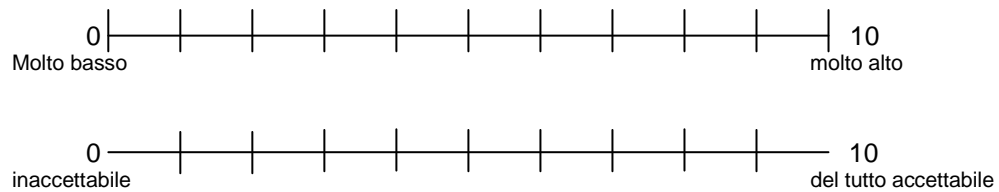


(\*) se la donna risponde dipende o il rischio di che cosa si passa alla domanda 3.4

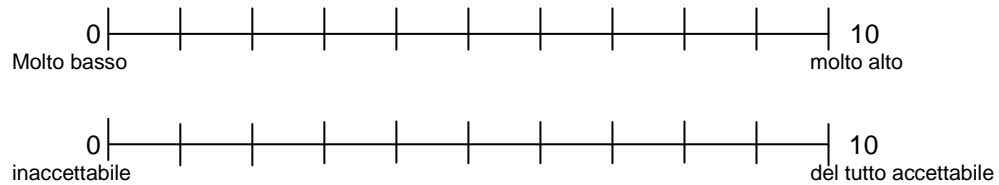
4.2 Per lei un rischio 1/350 è



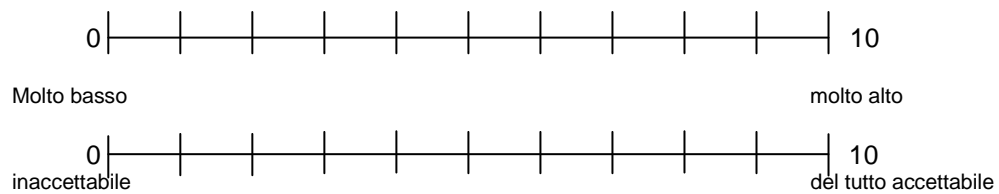
4.3 Per lei un rischio 1/1000 è



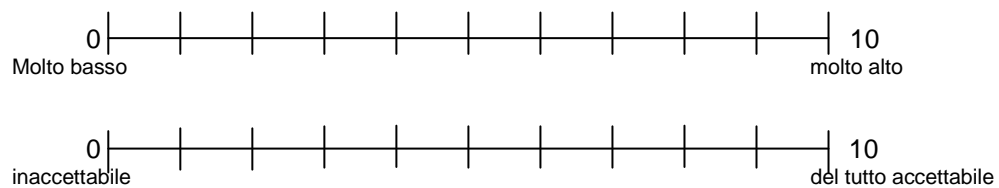
4.4 Il rischio che una gravidanza si interrompa a causa dell'indagine prenatale (amniocentesi, villo centesi,...) è di 1/200. Come considera questo rischio?



4.5 Il rischio di avere un figlio con la sindrome di Down è di 1/350. Come considera questo rischio?



4.6 Il rischio di avere un incidente automobilistico mentre si reca al lavoro è di 1/1000. Come considera questo rischio?



# Allegato B: Consenso informato

## CONSENSO INFORMATO

Gentile Signora,

In questo Ospedale è in programma uno studio scientifico dal titolo

*“Studio osservazionale multicentrico sul ricorso alle procedure di valutazione del rischio e/o di diagnosi prenatale nelle donne con una bassa probabilità di trasmettere aneuploidie che afferiscono a:*

*- Clinica Ostetrica e Ginecologica dell’A.O. San Gerardo-Monza*

*- Clinica Ostetrica e Ginecologica degli Istituti Clinici di perfezionamento Ospedale dei bambini “V. Buzzi”*

Per tale studio abbiamo bisogno della collaborazione e disponibilità di persone che come Lei soddisfino i requisiti scientifici idonei alla valutazione che verrà eseguita. Comunque, prima che Lei prenda la decisione di accettare o rifiutare la partecipazione, La preghiamo di leggere con attenzione queste pagine, prendendo tutto il tempo che Le necessita, e di chiederci chiarimenti qualora non comprendesse o avesse bisogno di ulteriori precisazioni. Inoltre, qualora lo desiderasse, prima di decidere può chiedere un parere ai suoi familiari o ad un Suo medico di fiducia.

### CHE COSA SI PROPONE LO STUDIO

Lo scopo di questa ricerca è indagare l’entità del ricorso alle diverse metodiche di indagine prenatale nelle donne con una bassa probabilità di trasmettere aneuploidie, cioè una variazione nel numero dei cromosomi, rispetto a quello che normalmente caratterizza le cellule di un individuo.

### CHE COSA COMPORTA LA SUA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO?

La sua partecipazione comporta il sottoporsi ad un questionario che le verrà somministrato da una ostetrica durante la degenza dopo il parto nell’area materno neonatale. Il questionario consiste in un’intervista nella quale le verranno sottoposte domande rispetto al suo ricorso ai test

di screening e alle informazioni ricevute a riguardo. Poiché il questionario prevede delle domande a risposta aperte verrà utilizzato un apparecchio di registrazione vocale.

#### COSA SUCCEDA SE DECIDE DI NON PARTECIPARE ALLO STUDIO

Lei è libero/a di non partecipare allo studio. In questo caso riceverà, comunque, tutte le terapie standard per il suo stato, senza alcuna penalizzazione.

#### INTERRUZIONE DELLO STUDIO

La sua adesione a questo programma di studio è completamente volontaria e Lei si potrà ritirare dallo studio in qualsiasi momento.

#### RISERVATEZZA DEI DATI PERSONALI

Ai sensi del D.Lgs 196/03 sulla tutela delle persone rispetto al trattamento dei dati personali, La informiamo che i suoi dati personali verranno raccolti ed archiviati elettronicamente e saranno utilizzati esclusivamente per scopi di ricerca scientifica. Lei ha diritto di conoscere quali informazioni saranno memorizzate e di aggiornare e modificare dati erronei.

L'accesso a tali dati sarà protetto dallo sperimentatore. Autorità regolatorie e personale medico addetti al monitoraggio ed alla verifica delle procedure potranno ispezionare l'archivio senza che però vi sia la possibilità di risalire alla sua identità personale. Firmando il modulo di consenso informato Lei autorizzerà l'accesso a tali dati.

#### INFORMAZIONI CIRCA I RISULTATI DELLO STUDIO

Se Lei lo richiederà, alla fine dello studio potranno esserLe comunicati i risultati dello studio in generale ed in particolare quelli che la riguardano.

#### ULTERIORI INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni e comunicazioni durante lo studio sarà a disposizione presso il nostro centro il seguente personale:

Proff.ssa Patrizia vergani Professore Associato MED/40 Università degli Studi di Milano Bicocca, A.O. San Gerardo-Monza

Il protocollo dello studio che Le è stato proposto è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica della Unione Europea ed alla revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico di questa struttura.

## **DICHIARAZIONE DI CONSENSO**

Io sottoscritto \_\_\_\_\_

Dichiaro di aver ricevuto dalla Ost. \_\_\_\_\_

Esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta di partecipazione allo studio in oggetto, secondo quanto riportato nella scheda informativa qui allegata, copia della quale mi è già stata consegnata.

Dichiaro altresì di aver potuto porre tutte le domande che ho ritenuto necessarie e di aver ricevuto risposte soddisfacenti, come pure di aver avuto la possibilità di informarmi in merito ai particolari dello studio con persona di mia fiducia.

Accetto, dunque, liberamente di partecipare allo studio, avendo capito completamente il significato della richiesta ed avendo compreso i rischi e i benefici che sono implicati.

Sono stato informato, inoltre, del mio diritto ad avere libero accesso alla documentazione relativa allo studio ed alla valutazione espressa dal Comitato Etico.

Autorizzo ai sensi del D.Lgs 196/03, il trattamento dei miei dati personali in quanto necessari per la partecipazione allo studio

Firma dell'ostetrica \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma del paziente \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_