



La linea guida SNLG-ISS *Gravidanza fisiologica*

Aggiornamento della terza parte
della linea guida

4 marzo 2026



Screening delle anomalie fetali strutturali
e percorso diagnostico delle trisomie 21, 18 e 13

Quesiti 1 e 2



Quali sono le esperienze e i bisogni informativi delle donne nei confronti delle indagini per le anomalie fetali strutturali?

Quali sono le esperienze e i bisogni informativi delle donne nei confronti del percorso diagnostico delle trisomie 21, 18 e 13?

Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia



La linea guida gravidanza fisiologica (2011) raccomandava di

- fornire informazioni chiare e comprensibili alle donne su test di *screening* e diagnosi prenatale
- garantire un *counselling* offerto a tutte le donne preferibilmente nel primo trimestre
- assicurare una scelta informata supportata da professionisti con robuste competenze
 - adottare una comunicazione personalizzata e rispettosa.



Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia



Nella linea guida 2011 veniva ribadito che a una donna con un risultato positivo al test deve essere garantita la possibilità di accedere rapidamente a un *counselling* con professionisti esperti e con capacità comunicative.

Inoltre, il *counselling* deve essere offerto prima e dopo l'indagine ecografica, in particolare in caso di riscontro di anomalie fetali strutturali.



Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia



Le “Linee Guida per ecografia ostetrica e ginecologica” (SIEOG, SNLG 2021), la linea guida “Diagnosi prenatale non invasiva e invasiva” (SIGO, SNLG 2023) e la “Checklist per la consulenza pre-test del test genetico prenatale non invasivo su DNA fetale circolante nel sangue materno” (SIGU, 2021)

raccomandano un adeguato *counselling* prenatale, ripetuto in ogni gravidanza, sui percorsi di *screening* e diagnosi delle anomalie fetali.

Considerazioni generali su *screening* e diagnosi prenatale

- Lo screening e la diagnosi prenatale non forniscono solo un'informazione clinica: generano conoscenza che richiede interpretazione e decisione. La decisione non deriva solo dal rapporto beneficio/danno dell'intervento, ma coinvolge preferenze e valori della donna/coppia

Considerazioni generali su screening e diagnosi prenatale

- Lo screening e la diagnosi prenatale non forniscono solo un'informazione clinica: generano conoscenza che richiede interpretazione e decisione.
La decisione non deriva solo dal rapporto beneficio/danno dell'intervento, ma coinvolge preferenze e valori della donna/coppia
- Nello screening e diagnosi prenatale, la dimensione centrale è la dimensione etica

Considerazioni generali su screening e diagnosi prenatale

- Lo *screening* e la diagnosi prenatale non forniscono solo un'informazione clinica: generano conoscenza che richiede interpretazione e decisione. La decisione non deriva solo dal rapporto beneficio/danno dell'intervento, ma coinvolge preferenze e valori della donna/coppia
- Nello *screening* e diagnosi prenatale, la dimensione centrale è la dimensione etica
- Ruolo del professionista: fornire informazioni tecniche accurate e aggiornate, non orientare la scelta della donna/coppia

Raccomandazioni

Raccomandazione 1

Un *counselling prenatale sul percorso diagnostico delle trisomie 21, 18 e 13 e delle anomalie fetali strutturali dovrebbe essere offerto e documentato a tutte le donne/coppie in gravidanza in occasione del primo bilancio di salute.**

Il *counselling* dovrebbe essere offerto da un professionista qualificato, nel rispetto delle preferenze e dei valori della donna/coppia, promuovendo e valorizzando la loro piena partecipazione e autonomia nel processo decisionale, e garantendo un tempo adeguato per la riflessione e per una scelta consapevole.

(Raccomandazione di buona pratica clinica)

* Il *counselling* prenatale deve includere la descrizione delle modalità di esecuzione e dell'accuratezza di ciascun test di *screening* e di diagnosi prenatale delle trisomie 21, 18 e 13 e delle anomalie fetali strutturali, l'illustrazione dei possibili risultati, la descrizione dei successivi percorsi disponibili e l'indicazione dei fattori che possono limitare l'accuratezza diagnostica dell'esame ecografico nei tre trimestri di gravidanza.

Raccomandazione 2

Un ulteriore *counselling* prenatale dovrebbe essere offerto a tutte le donne/coppie in caso di risultato positivo per le trisomie 21, 18 e 13 e/o per anomalie fetali strutturali, adottando un approccio comunicativo che tenga in considerazione il *background* culturale e sociale e le preferenze della donna/coppia.

(Raccomandazione di buona pratica clinica)

Razionale raccomandazioni 1 e 2

- Attribuiscono valore alle prove di efficacia sulla necessità di eseguire, per ogni donna/coppia in gravidanza, un *counselling* prenatale in merito all'intero percorso di *screening*/diagnosi delle trisomie 21, 18 e 13 e delle anomalie fetali strutturali, per rispondere in modo adeguato ai bisogni informativi di ciascuna donna/coppia

Interpretazione delle prove

1. Anomalie fetali strutturali

2. Trisomie 21, 18 e 13:

- * Studi sui fattori che influenzano la scelta di effettuare un test di *screening* prenatale

- * Studi sull'effetto dei test di *screening* prenatale sulla soddisfazione e lo stato d'ansia materni

Anomalie fetali strutturali

Due revisioni sistematiche (112 studi, n totale=2.692 donne e 121 *partners*) focalizzate su:

- esperienza delle donne in merito a ecografie <24 sg per lo *screening* delle anomalie fetali strutturali
- effetti sulla donna/coppia della diagnosi di un'anomalia fetale strutturale sulle gravidanze successive

(Moncrieff et al., 2021; Shorey et al., 2023)

Anomalie fetali strutturali

- Il risultato dell'esame ecografico può avere **effetti sulla psicologia della coppia**: un esame positivo si associa ad ansia, stress, senso di incapacità e inadeguatezza
- Lo stato di ansia può **proseguire per il resto della gravidanza** anche dopo l'esclusione dell'anomalia inizialmente sospettata
- La maggior parte delle donne desidererebbe, prima di sottoporsi all'ecografia, **più informazioni** in merito alle conseguenze di un eventuale esame positivo

(Moncrieff et al., 2021; Shorey et al., 2023)

Trisomie 21, 18 e 13

Fattori che influenzano la scelta di effettuare un test di *screening* prenatale
(3 studi qualitativi e 1 revisione sistematica con metasintesi di 30 studi)

- **percezione individuale del rischio** di malattie genetiche (e.g., età materna)
- necessità di **rassicurazione** sulla salute del proprio figlio
- **caratteristiche** del test (accuratezza, costo)
- tipo di **informazione** ricevuta
 - preferenza nel ricevere informazioni dal professionista sanitario a inizio gravidanza, in presenza
 - >95% decide di eseguire il test consigliato dal professionista sanitario

(Ternby et al., 2024; Bakkeren et al., 2020; Zhao et al., 2023; Cernat et al., 2019)

Trisomie 21, 18 e 13

Fattori che influenzano la scelta di effettuare un test di *screening* prenatale
(3 studi qualitativi e 1 revisione sistematica con metasintesi di 30 studi)

- **percezione individuale del rischio** di malattie genetiche (e.g., età materna)
- necessità di **rassicurazione** sulla salute del proprio figlio
- **caratteristiche** del test (accuratezza, costo)
- tipo di **informazione** ricevuta
 - preferenza nel ricevere informazioni dal professionista sanitario a inizio gravidanza, in presenza
 - >95% decide di eseguire il test consigliato dal professionista sanitario

1. **Limitata disponibilità di tempo per esporre domande**
2. **Auspiciabilità di *counselling* prima e dopo l'esecuzione del test**

(Ternby et al., 2024; Bakkeren et al., 2020; Zhao et al., 2023; Cernat et al., 2019)

Trisomie 21, 18 e 13

Effetto dei test di *screening* prenatale sulla soddisfazione e lo stato d'ansia materni
(1 revisione *scoping* di 5 studi e 1 RCT con n=431 donne)

- **Aumento** del livello di **ansia** nelle donne che eseguono test di *screening* prenatale, in particolare il test *cffDNA*
 - durante l'attesa dei risultati
 - in caso di risultati non conclusivi
- **Non differenze** nel livello di ansia tra ***cffDNA* contingente** a test combinato con rischio 1:101-1:1.000 *versus* ***cffDNA* universale** (dopo ecografia del primo trimestre regolare con misurazione normale della translucenza nucale)

(Labontè et al., 2019; Tramontano et al., 2024)

Raccomandazione 3

I professionisti che eseguono il *counselling* prenatale dovrebbero conoscere e attivare tempestivamente i percorsi strutturati che prevedono, una volta posta o sospettata una diagnosi di trisomia 21, 18 e 13 o di anomalia fetale strutturale, il riferimento della donna/coppia a un centro di medicina materno-fetale dotato di *team* multidisciplinare e di tecnologie adeguate.

(Raccomandazione di buona pratica clinica)

Discussione

Quesito 3



Quali sono la validità diagnostica e l'efficacia nella pratica delle seguenti indagini per identificare le anomalie fetali strutturali:

- ecografia del primo, secondo e terzo trimestre?
- misura della translucenza nucale?
- dosaggio dell'alfafetoproteina?

Considerazioni generali

- ✓ L'individuazione di anomalie fetali strutturali mediante ecografia in una **fase precoce della gravidanza** consente alla donna e al suo *partner* di:
 - prepararsi psicologicamente alla nascita del bambino
 - organizzare il parto in una struttura con rapido accesso nel periodo neonatale a prestazioni specialistiche o a cure palliative
 - ricorrere a eventuali terapie intrauterine o a interruzione volontaria della gravidanza.

Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia



La linea guida gravidanza fisiologica (2011) raccomandava di offrire alla donna in gravidanza una corretta informazione circa gli scopi dell'indagine ecografica e le implicazioni del riscontro di eventuali anomalie fetali strutturali (*SNLG, 2011*).



Al contrario, non venivano raccomandate né la misurazione isolata della translucenza nucale per la diagnosi di anomalie strutturali fetali né il dosaggio dell'AFP per la diagnosi di difetti del tubo neurale (*SNLG, 2011*).



Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia



Veniva evidenziata l'assenza di prove di efficacia dell'indagine ecografica nel terzo trimestre allo scopo di individuare anomalie fetali strutturali o di migliorare gli esiti di salute materna e feto-neonatale così come l'assenza di prove di efficacia dell'indagine ecografica nel primo trimestre per l'individuazione delle anomalie fetali strutturali maggiori quando confrontata con l'ecografia nel secondo trimestre (*SNLG, 2011*).



Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia



Il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 di aggiornamento dei LEA in merito ad “Assistenza specialistica ambulatoriale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità” prevede l’esecuzione di un’ecografia

- nel primo trimestre, per la determinazione dell’epoca gestazionale,
- e nel secondo trimestre tra 19⁺⁰ e 21⁺⁰ sg, per lo studio morfologico fetale.

Non e’ più prevista l’esecuzione di un’ecografia nel terzo trimestre (28-32 sg) per tutte le donne, ma solo in caso di patologia fetale e/o annessiale o materna, indicando la diagnosi o il sospetto diagnostico.



Ministero della Salute

Raccomandazioni

Raccomandazioni 1 e 2

Un'ecografia per lo *screening* delle anomalie fetali strutturali deve essere offerta tra 11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane a tutte le donne in gravidanza, secondo un protocollo di base predefinito.

Un'ecografia per lo *screening* delle anomalie fetali strutturali deve essere offerta tra 19⁺⁰ e 21⁺⁰ settimane a tutte le donne in gravidanza, secondo un protocollo predefinito.

(Raccomandazioni forti; qualità delle prove moderata)

Sono sostenute dalla disponibilità di prove relative all'accuratezza diagnostica, complessiva e per singola malformazione, dell'ecografia del primo trimestre e del secondo trimestre come *screening* delle anomalie fetali strutturali.

Interpretazione delle prove
- ecografia del primo trimestre -

Accuratezza

Due studi retrospettivi (n=230.701 donne in gravidanza singola) e una revisione sistematica con metanalisi (n=52 studi, n=527.837 donne in gravidanza singola)

→ Ecografia fra 11⁺⁰ e 13⁺⁶/14⁺⁶ sg

- **sensibilità 31,6% - 67,3%**
- **specificità 99,2% - 99,9%**
- **VPP 40,9% - 95,9%**
- **VPN 98,8% - 99,9%**

(Syngelaki et al., 2019; Karim et al., 2024; Lust et al., 2025)

Accuratezza

Due studi retrospettivi (n=230.701 donne in gravidanza singola) e una revisione sistematica con metanalisi (n=52 studi, n=527.837 donne in gravidanza singola)

→ Ecografia fra 11⁺⁰ e 13⁺⁶/14⁺⁶ sg

- **sensibilità 31,6% - 67,3%**

→ notevoli **differenze in base alla malformazione**: diagnosi >90% dei casi con acrania, gastroschisi e oloprosencefalia alobare ma <30% dei casi con ventricolomegalia, palatoschisi isolata, spina bifida occulta e agenesia renale bilaterale.

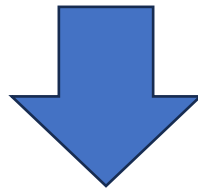
→ **differenze in base all'uso o meno di un protocollo di indagine ecografica predefinito**: 67,5% se uso *versus* 44,5% se non uso

(Syngelaki et al., 2019; Karim et al., 2024; Lust et al., 2025)

Importanza di un protocollo predefinito

Studio di popolazione (Inghilterra), che ha combinato

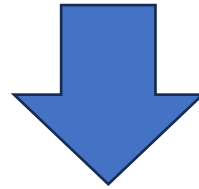
- dati da **survey nazionale** su protocolli ecografici del primo trimestre (110/131 *trusts* delle 9 regioni inglesi)
 - 4 gruppi: no protocollo (A, n=27 *trusts*), base (B, n=22), avanzato (C, n=45), esteso (D, n=16)
- con dati del **registro nazionale delle anomalie congenite** (NCARDRS), considerando *set* predefinito di 14 anomalie maggiori
 - considerati 5.895 feti con almeno 1/14 anomalia nati nei 110 *trusts* (n totale nascite=1.030.224)



(Karim et al., 2025a)

Importanza di un protocollo predefinito

1.929/5.895 feti con anomalie **diagnosticati <16 sg (32,7%; IC95%: 31,5-33,9)**



- Tasso di **diagnosi maggiore** in presenza di un **protocollo** predefinito:
→ **Gruppo A 27,7% versus Gruppo B 31,2% versus Gruppo C 33,2% versus Gruppo D 40,4%** ($p < 0,0001$ test del chi-quadro *per trend*)
- Tasso di **diagnosi maggiore** nei **trusts con protocollo** (Gruppi B, C e D) *versus* i **trusts** senza protocollo (Gruppo A) **per** alcune anomalie, come **encefalocele, schisi facciali, spina bifida e principali malformazioni cardiache** ($p < 0,01$)

(Karim et al., 2025a)

Quale protocollo predefinito?

Procedura Delphi che ha coinvolto 172 professionisti inglesi (ecografisti, ostetriche, medici)

→ **12⁺⁰-13⁺⁶ sg**

→ **sonda TA** (uso sonda TV in caso di necessità)

→ **invio immediato** della donna presso centro di riferimento per la diagnosi prenatale

→ diagnosi di **almeno 8 anomalie maggiori** (anencefalia, *body stalk anomaly*, ectopia cordis, encefalocele, oloprosoencefalia, gastroschisi, onfalocele, LUTO)

(Karim et al., 2025b - documento di Health Technology Assessment, HTA)

Pensiero delle coppie

Questionario che ha coinvolto 1.374 genitori

→ coorte A: 1.199 genitori che accedevano al servizio di ecografia di 10 ospedali inglesi

→ coorte B: 174 genitori con precedente gravidanza complicata da anomalia strutturale del feto

- 91% genitori coorte A e 95% genitori coorte B **eseguirebbe un'ecografia del primo trimestre per *screening* di anomalie fetali strutturali in una gravidanza successiva**
- 74% genitori coorte A e 82% genitori coorte B **vorrebbe essere informato di un'eventuale anomalia strutturale nel primo trimestre** anche se questa può essere confermata solo a epoche gestazionali più avanzate

(Karim et al., 2025b - documento di Health Technology Assessment, HTA)

Raccomandazioni SIEOG 2021

Ecografia del primo trimestre di gravidanza



Le “Linee Guida per ecografia ostetrica e ginecologica” (SIEOG, SNLG 2021) raccomandano:

- in modo forte, l’offerta di un’ecografia di *screening* a tutte le donne in gravidanza nel corso del primo trimestre,
- in modo condizionato, l’utilizzo di un protocollo predefinito per la valutazione dell’anatomia fetale nell’esame ecografico del primo trimestre, differenziato tra popolazione generale e gravidanze a rischio elevato per aneuploidie.

Raccomandazioni di società scientifiche

Ecografia del primo trimestre di gravidanza finalizzata allo *screening* di anomalie fetali strutturali



Australia e Nuova Zelanda, ottobre **2024**

Prima società a proporre, con una **raccomandazione forte** e grado di evidenza delle prove moderato, che si debba **offrire a tutte le donne in gravidanza due ecografie per lo *screening* delle anomalie fetali strutturali**, per una migliore tempestività diagnostica:

a **11⁺⁰–14⁺⁰** settimane e a **18⁺⁰–22⁺⁰** settimane

Raccomandazione 3

Un'ecografia di riferimento* per la diagnosi di anomalie fetali strutturali deve essere offerta a tutte le donne in gravidanza se all'ecografia di *screening* del primo trimestre la misura della translucenza nucale e' risultata aumentata ($\geq 3,5$ mm), se si sospetta un'anomalia fetale strutturale all'ecografia di *screening* del primo o del secondo trimestre o se sono presenti altri fattori di rischio per anomalia fetale strutturale.

(Raccomandazione forte; qualità delle prove moderata)

Con il termine “ecografia di riferimento” si intende indicare un'ecografia particolarmente approfondita eseguita da medici esperti, con apparecchiature ecografiche di alto livello, per approfondire quadri ecografici fetali sospetti evidenziati all'esame di *screening*, o per condizioni specifiche materne di elevato rischio malformativo fetale

(SIEOG SNLG 2021, SIEOG Manuale Metodologico 2024).

Raccomandazione 4

La misurazione isolata della translucenza nucale tra 11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane, al di fuori di uno *screening* ecografico per le anomalie fetali strutturali o per le aneuploidie mediante test combinato, non deve essere offerta.

(Raccomandazione forte; qualità delle prove moderata)

Sostenuta dalla disponibilità di prove relative alla limitata accuratezza della misurazione della translucenza nucale al di fuori di un programma di *screening*.

Raccomandazione 5

Il dosaggio *routinario* dell'alfafetoproteina non deve essere offerto come *screening* delle anomalie fetali strutturali.

(Raccomandazione forte; qualità delle prove moderata)

Sostenuta dalla disponibilità di prove relative a maggiore accuratezza dello *screening* ecografico nel riconoscimento dei difetti aperti del tubo neurale e della parete addominale rispetto al dosaggio *routinario* dell'alfafetoproteina.

Raccomandazione 6

Un'ecografia finalizzata allo *screening* delle anomalie fetali strutturali non dovrebbe essere offerta a tutte le donne in gravidanza nel corso del terzo trimestre.

(Raccomandazione condizionata; qualità delle prove bassa)

Sostenuta dall'assenza di prove di efficacia dell'indagine ecografica nel terzo trimestre allo scopo di migliorare gli esiti di salute materna e feto-neonatale.

Interpretazione delle prove
- ecografia del terzo trimestre -

Sensibilità dell'ecografia del terzo trimestre

Studio prospettico che ha coinvolto **104.151 donne in gravidanza singola con ecografia eseguita tra 35⁺⁰ e 36⁺⁶ settimane**

→ tutte queste donne avevano eseguito un'ecografia tra 19⁺⁰ e 23⁺⁶ sg

→ 92% di queste donne aveva eseguito un'ecografia tra 11⁺⁰ e 14⁺⁰ sg



Valutazione anatomica fetale nel terzo trimestre svolta
secondo un protocollo predefinito
da parte di operatori adeguatamente formati



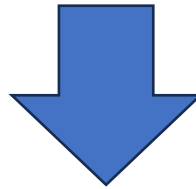
(Syngelaki et al., 2025)

Sensibilità dell'ecografia del terzo trimestre

Un'anomalia strutturale è stata identificata in 2.552 (2,5%) feti/neonati:

- **31,5%** all'ecografia del **terzo trimestre**

→ **incidenza globale di anomalie diagnosticate per la prima volta nel terzo trimestre dello 0,77% (803/104.151)**



Ventricolomegalia lieve, microcefalia, cisti aracnoidea, malformazione della vena di Galeno, difetti del setto ventricolare, idronefrosi, cisti ovarica, rene duplex, assenza unilaterale della fossa renale (con o senza rene pelvico), acondroplasia, ematocolpo

(Syngelaki et al. 2025)

Sensibilità dell'ecografia del terzo trimestre

Per quanto concerne **anomalie fetali strutturali** la cui diagnosi potrebbe modificare l'assistenza al momento del parto:

- **coartazione aortica/arco aortico ipoplasico** → **29 casi/104.151 donne**, di cui 19 casi (65,5%) diagnosticati nel primo o secondo trimestre, 8 (27,6%) nel terzo trimestre e 2 (6,9%) dopo la nascita;
- **atresia aortica o polmonare** → **4 casi**, tutti diagnosticati nel primo o secondo trimestre;
- **tetralogia di Fallot** → **15 casi**, di cui 13 casi (86,7%) diagnosticati nel primo o secondo trimestre, 1 (6,7%) nel terzo trimestre e 1 (6,7%) dopo la nascita;
- **trasposizione delle grandi arterie** → **13 casi**, di cui 10 casi (76,9%) diagnosticati nel primo o secondo trimestre, 1 (7,7%) nel terzo trimestre e 2 (15,4%) dopo la nascita.

→ Non è chiaro se le donne con diagnosi nel terzo trimestre di una di queste anomalie avesse ricevuto o meno l'ecografia del primo trimestre (8%)

(Syngelaki et al. 2025)

Raccomandazione 7

La formazione continua dei professionisti che eseguono ecografie dovrebbe essere componente vincolante dei loro curricula.

(Raccomandazione di buona pratica clinica)

Raccomandazione 8

I professionisti che eseguono ecografie in gravidanza dovrebbero conoscere e attivare tempestivamente i percorsi strutturati che prevedono, una volta posta o sospettata una diagnosi di anomalia fetale strutturale, il riferimento della donna/coppia a un centro di medicina materno-fetale dotato di *team* multidisciplinare e di tecnologie adeguate.

(Raccomandazione di buona pratica clinica)

Discussione

Quesito 4



Quali sono la validità diagnostica e l'efficacia nella pratica degli esami del percorso diagnostico prenatale delle trisomie 21, 18 e 13 nelle diverse epoche di gravidanza (test combinato, cffDNA, quadruplo test, villocentesi, amniocentesi)?

Percorso diagnostico prenatale delle trisomie 21, 18 e 13

✓ Test di *screening* (non invasivi)

- test combinato (bitest o duotest)
- *cell free fetal DNA (cffDNA) (o non invasive prenatal testing – NIPT)*
- quadruplo test (solo per sindrome di Down)

✓ Test diagnostici (invasivi)

- villocentesi
- amniocentesi

Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia



La linea guida gravidanza fisiologica (2011) raccomandava di offrire alla donna in gravidanza una corretta informazione circa il percorso per la diagnosi prenatale non invasiva e invasiva della sindrome di *Down*, di *Edwards* e di *Patau* (trisomia 21, 18, e 13, rispettivamente) (SNLG, 2011).



Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia



Il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 di aggiornamento dei LEA in merito ad “Assistenza specialistica ambulatoriale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità” ha introdotto il test combinato come una prestazione di LEA, pertanto erogabile in esenzione (senza partecipazione al costo) ai sensi dell’art. 59 dello stesso D.P.C.M.



Ministero della Salute

Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia



La linea guida “Diagnosi prenatale non invasiva e invasiva” (*SIGO, SNLG, 2023*) raccomanda di offrire a tutte le donne con gravidanza singola il test combinato come esame di *screening* per le trisomie 21, 18 e 13.



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Gruppo di Interesse Speciale Scientifico
(G.I.S.S.)

Diagnosi Prenatale Non Invasiva e Invasiva

Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia



Nel 2021 è stato pubblicato il testo prodotto dal Gruppo di Lavoro del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) relativamente a “*Screening* del DNA fetale non invasivo (*NIPT*) in sanità pubblica”, che raccomanda di inserire tale test nei Livelli Essenziali di Assistenza e/o nei percorsi regionali della gravidanza fisiologica come indagine di seconda scelta dopo il test combinato (*screening* contingente), per lo *screening* delle trisomie 21, 18 e 13 (CSS 2021).



Ministero della Salute

Raccomandazioni

Raccomandazioni 1 e 2

Informazioni chiare e dettagliate, che includano accuratezza e modalità di esecuzione delle opzioni disponibili per lo *screening* e per la diagnosi prenatale della trisomia 21, 18 e 13, devono essere offerte a tutte le donne/coppie in gravidanza, entro il primo trimestre o al primo accesso prenatale in caso avvenga successivamente.

Il percorso per lo *screening* prenatale della trisomia 21, 18 e 13 deve essere offerto a tutte le donne/coppie entro 13⁺⁶ settimane di gravidanza.

(Raccomandazioni forti; qualità delle prove moderata)

Raccomandazione 3

Nei contesti in cui siano disponibili le risorse e le strutture accreditate per l'analisi, il test *cffDNA* deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza da 10⁺⁰ settimane come test di *screening* primario della trisomia 21, 18 e 13, indipendentemente dall'età materna.

3a. Nei contesti in cui non siano attualmente disponibili le risorse e le strutture accreditate per l'analisi del test *cffDNA*, il test combinato – che comprende translucenza nucale, gonadotropina corionica umana (hCG) e proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A) – deve essere offerto tra 11⁺⁰ settimane e 13⁺⁶ settimane come test di *screening* primario della trisomia 21, 18 e 13, indipendentemente dall'età materna.

(Raccomandazione forte; qualità delle prove moderata)

Razionale raccomandazione 3 e 3a

3. Sostenuta dalle prove di maggiore accuratezza del *cffDNA* come *screening* primario rispetto al test combinato per la diagnosi prenatale della trisomia 21, 18 e 13.

3a. Tiene conto della possibile necessità di un periodo di transizione organizzativa prima di garantire un'offerta uniforme del test *cffDNA* come *screening* primario delle trisomie 21, 18 e 13 in tutte le regioni.

Raccomandazione 4

Il test *cffDNA* deve essere offerto, come test di *screening* contingente, alle donne risultate a rischio alto o intermedio ($\geq 1:1000$) dopo test combinato, in assenza di anomalie ecografiche (inclusa una misurazione della translucenza nucale $\geq 3,5$ mm) e dopo appropriata consulenza.

(Raccomandazione forte; qualità delle prove moderata)

Sostenuta dal profilo di costo-efficacia e dall'accuratezza del *cffDNA* contingente al test combinato come *screening* primario per la diagnosi prenatale della trisomia 21, 18 e 13.

Interpretazione delle prove

- *cffDNA* -

Accuratezza del *cffDNA* come *screening* primario

Cinque revisioni sistematiche, una valutazione di *HTA* dell'*European Network*, **due studi di popolazione** (Olanda e Belgio, n=226.814 donne)

	sensibilità	specificità	VPP	VPN
Trisomia 21	99,5%	100%	92%-96%	100%
Trisomia 18	98%	99,9%	66%-98%	100%
Trisomia 13	100%	99,9%	37%-53%	100%

a un tasso di falsi positivi dello 0,04%

(*Metcalfe et al., 2014; Taylor-Philips et al., 2016; Gil et al., 2017; Geppert et al., 2020; Rose et al. 2022; Varela-Lema et al., 2018; Van der Meij et al., 2019; Van Den Boagaert et al., 2021*)

Test combinato *versus* cffDNA universale

	N. di studi	VP/ammalati VN/non ammalati	Test combinato universale % (IC95%)	VP/ammalati VN/non ammalati	cffDNA universale % (IC95%)	P value
Trisomia 13	3					
- Sensibilità		7/8	0,88 (0,46 – 0,98)	5/8	0,62 (0,28 – 0,87)	0,20
- Specificità		14.710/14.912	0,99 (0,98 – 0,99)	15.821/15.828	1,00 (1,00 – 1,00)	<0,0001
Trisomia 18	4					
- Sensibilità		22/24	0,92 (0,72 – 0,98)	23/25	0,92 (0,73 – 0,98)	0,97
- Specificità		20.913/21.141	0,99 (0,99 – 0,99)	21.083/21.092	1,00 (1,00 – 1,00)	<0,0001
Trisomia 21	4					
- Sensibilità		79/89	0,94 (0,87 – 0,99)	89/89	1,00 (0,99 – 1,00)	<0,001
- Specificità		19.981/21.081	0,95 (0,94 – 0,95)	21.050/21.046	1,00 (1,00 – 1,00)	<0,0001

(Varela-Lema et al., 2018)

Test combinato *versus* *cffDNA* universale *versus* *cffDNA* contingente

	Test combinato universale	<i>cffDNA</i> universale	<i>cffDNA</i> contingente a test combinato
N. di test combinati eseguiti (%)	100.000 (100)	-	100.000 (100)
N. di <i>cffDNA</i> eseguiti (%)	-	100.000 (100)	4.704 (4,7)
N. di casi di trisomia 21 identificati (%)	209/240 (87,3)	238/240 (99,2)	208/240 (86,6)
N. di casi di trisomia 21 non identificati (%)	31 (12,7)	2 (0,8)	32 (13,4)
N. di procedure invasive di conferma di trisomia 21 (%)	4.704 (4,7)	288 (0,3)	210 (0,2)

(Varela-Lema et al., 2018)

Ipotetica coorte di 100.000 donne in gravidanza singola

cffDNA universale e contingente – esenzione

Esenzione alla compartecipazione al costo del ***cffDNA* universale** prevista in:

- **Emilia-Romagna** (DR n. 988 4 giugno 2024)
- **Valle D'Aosta** (DR n. 97 5 febbraio 2024)

per trisomia 21, 18 e 13

- **Belgio** per trisomia 21

Esenzione alla compartecipazione al costo del ***cffDNA* contingente** prevista in:

Inghilterra, Danimarca, Francia, Svizzera, Olanda e alcune regioni dell'Italia (Lombardia, Piemonte, Basilicata, Sardegna, PA Trento e Bolzano, Friuli Venezia Giulia; Toscana e Puglia prevedono compartecipazione al costo) per trisomia 21, 18 e 13

MA differenti *cut-off* di rischio (e.g., 1:150 in Inghilterra, 1:300 in Danimarca, 1:1.000 in Francia e Lombardia)

(Varela-Lema et al., 2018; Osservatorio Malattie Rare, 2024)

Raccomandazioni di società scientifiche



Australia e Nuova Zelanda, ottobre **2024**

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Canada, novembre **2024**

**Prime società a proporre la possibilità di offrire
il *cffDNA* come *screening* primario**

Raccomandazione 5

**Una valutazione ecografica per definire epoca gestazionale, vitalità e numero di embrioni deve essere offerta nel primo trimestre alle donne che eseguono test di *screening* prenatale (*cffDNA* o test combinato).
Tale valutazione deve precedere l'esecuzione dei test.**

(Raccomandazione forte; qualità delle prove moderata)

Raccomandazione 6

Una consulenza genetica e una eventuale diagnosi prenatale invasiva devono essere offerte alle donne con rischio $\geq 1:10$ dopo il test combinato, con risultato del test cffDNA positivo per trisomia 21, 18 e 13, con translucenza nucale $\geq 3,5$ mm o con evidenza ecografica di anomalie congenite maggiori.

(Raccomandazione forte; qualità delle prove moderata-alta)

La raccomandazione prende in considerazione la possibilità che tale offerta sia estesa anche alle donne con rischio compreso tra 1:11 e 1:100 dopo il test combinato.

Raccomandazione di ricerca

Quale è il rapporto di costo-efficacia dell'uso del *cffDNA* come *screening* universale *versus screening* contingente al test combinato nel contesto italiano?

Il disegno dello studio deve considerare diversi *cut-off* di rischio, costi dei test (combinato, *cffDNA*, villocentesi) a livello regionale, e percorsi di gestione delle donne in gravidanza a cui vengono offerti test di *screening* prenatale (tasso di accettazione dei test, di esecuzione di indagine diagnostica invasiva, di interruzione volontaria di gravidanza e di abortività spontanea).

Discussione