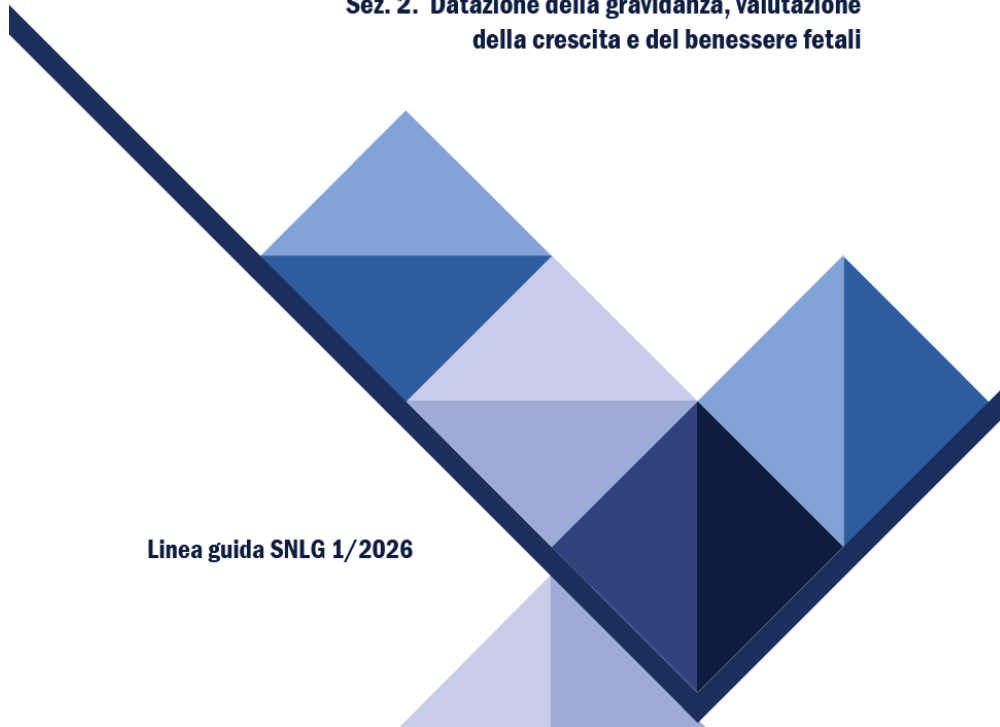


Gravidanza fisiologica

TERZA PARTE

**Sez. 1. Diagnosi prenatale delle anomalie strutturali fetali
e delle trisomie 21, 18 e 13**

**Sez. 2. Datazione della gravidanza, valutazione
della crescita e del benessere fetali**



Linea guida SNLG 1/2026

Istituto Superiore di Sanità

Gravidanza fisiologica. TERZA PARTE. Sez. 1. Diagnosi prenatale delle anomalie fetali strutturali e delle trisomie 21, 18 e 13. Sez. 2. Datazione della gravidanza, valutazione della crescita e del benessere fetali.

2026, xi, 151 p. Linea guida SNLG 1/2026

L'aggiornamento della terza parte della linea guida ISS-SNLG n. 20 "Gravidanza fisiologica", pubblicata nel 2010 e parzialmente aggiornata nel 2011, è stato realizzato attraverso un processo di adozione-adattamento della omologa linea guida NICE "Antenatal care" 2021 e mediante revisione sistematica delle prove per i quesiti indisponibili nella linea guida adottata. Le raccomandazioni sono state aggiornate e formulate secondo la metodologia GRADE. Le due sezioni incluse riguardano diagnosi prenatale delle anomalie fetali strutturali e delle trisomie 21, 18 e 13 e datazione della gravidanza, valutazione della crescita e del benessere fetali.

Parole chiave: Gravidanza; Assistenza prenatale; Donne in gravidanza; Screening; Diagnosi prenatale; Linea guida

Istituto Superiore di Sanità

Uncomplicated pregnancy. THIRD PART. Section 1: Prenatal diagnosis of fetal structural abnormalities and trisomies 21, 18, and 13. Section 2: Pregnancy dating, fetal growth, and well-being assessment.

2026, xi, 151 p. Linea guida SNLG 1/2026 (in Italian)

The update of the third part of the ISS-SNLG guideline No. 20, "Antenatal care for uncomplicated pregnancy," published in 2010 and partially updated in 2011, was carried out through a process of adoption-adaptation of the corresponding NICE guideline "Antenatal care" (2021), along with a systematic review of the evidence for questions not covered in the adopted guideline. The recommendations have been revised and formulated according to the GRADE methodology. The two included sections concern prenatal diagnosis of fetal structural abnormalities and trisomies 21, 18, and 13, and pregnancy dating, fetal growth, and well-being assessment.

Key words: Pregnancy; Prenatal care; Pregnant people; Mass screening; Prenatal diagnosis; Practice guidelines

Questo documento aggiorna – nelle sezioni considerate – la linea guida ISS-SNLG n. 20 "Gravidanza fisiologica" pubblicata nel 2010 e parzialmente aggiornata nel 2011.

Per informazioni scrivere a: gravidanza.fisiologica@iss.it

Il documento è disponibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it.

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Rocco Bellantone*

A cura del Servizio Comunicazione Scientifica (Responsabile *Antonio Mistretta*)

Redazione: *Sandra Salinetti*. Progetto grafico: *Sandra Salinetti e Massimo Delle Femmine*.

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

© Istituto Superiore di Sanità 2026
Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

| | |
|--|-----|
| Nota alla lettura | v |
| Materiali supplementari..... | v |
| Linee guida e responsabilità dei professionisti | vii |
| Lista degli acronimi | ix |
| Scope | 1 |
| Destinatari della linea guida | 1 |
| Popolazione interessata dalla linea guida..... | 1 |
| Argomenti della linea guida | 2 |
| Aree tematiche interessate dall'aggiornamento..... | 2 |
| Aree non interessate dall'aggiornamento..... | 2 |
| Aspetti economici | 2 |
| Comitato Tecnico-Scientifico | 3 |
| Quality Assurance Team | 4 |
| Panel di esperti | 5 |
| Evidence Review Team | 7 |
| Team Documentalisti | 8 |
| Team editoriale | 8 |
| Revisori esterni | 8 |
| Metodologia | 9 |
| Aggiornamento della linea guida..... | 9 |
| Bibliografia | 9 |
| RACCOMANDAZIONI | |
| Come interpretare la forza di una raccomandazione | 13 |
| Raccomandazioni di buona pratica clinica | 14 |
| Bibliografia..... | 14 |
| Elenco quesiti e raccomandazioni | 15 |
| Sezione 1. Diagnosi prenatale delle anomalie fetali strutturali e delle trisomie 21, 18 e 13 | 15 |
| 1.1.1. QUESITO..... | 15 |
| 1.1.2. QUESITO..... | 15 |
| Raccomandazioni..... | 15 |
| 1.2. QUESITO..... | 16 |
| Raccomandazioni..... | 16 |
| 1.3. QUESITO..... | 17 |
| Raccomandazioni..... | 17 |

| | |
|---|-----------|
| Sezione 2. Datazione della gravidanza, valutazione della crescita e del benessere fetali | 20 |
| 2.1. QUESITO..... | 20 |
| Raccomandazioni..... | 20 |
| Raccomandazioni..... | 21 |
| 2.2. QUESITO..... | 21 |
| Raccomandazioni..... | 21 |
| 2.3. QUESITO..... | 23 |
| Raccomandazioni..... | 23 |
| | |
| Sezione 1 DIAGNOSI PRENATALE DELLE ANOMALIE FETALI STRUTTURALI E DELLE TRISOMIE 21, 18 E 13 | |
| <hr/> | |
| Esperti e revisori esterni..... | 27 |
| Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia | 28 |
| Processo di revisione sistematica della letteratura..... | 30 |
| Bibliografia..... | 30 |
| 1.1. Esperienze e bisogni informativi delle donne sul percorso di screening prenatale..... | 32 |
| Interpretazione delle prove | 33 |
| Percorso diagnostico delle anomalie fetali strutturali: esperienze e bisogni informativi delle donne | 33 |
| Percorso diagnostico delle trisomie 21, 18 e 13: esperienze e bisogni informativi delle donne | 35 |
| Raccomandazioni..... | 36 |
| Bibliografia | 37 |
| 1.2. Validità diagnostica ed efficacia delle indagini per lo screening prenatale delle anomalie fetali strutturali | 39 |
| Interpretazione delle prove | 40 |
| Primo trimestre di gravidanza: validità diagnostica ed efficacia nella pratica clinica dell'indagine ecografica eseguita di routine..... | 42 |
| Secondo trimestre di gravidanza: validità diagnostica ed efficacia nella pratica clinica dell'indagine ecografica eseguita di routine..... | 48 |
| Terzo trimestre di gravidanza: validità diagnostica ed efficacia nella pratica clinica dell'indagine ecografica eseguita di routine..... | 50 |
| Misurazione della translucenza nucale: validità diagnostica ed efficacia nella pratica clinica..... | 51 |
| Dosaggio dell'alfafetoproteina: validità diagnostica ed efficacia nella pratica clinica | 52 |
| Raccomandazioni..... | 53 |
| Bibliografia | 54 |
| 1.3. Validità diagnostica ed efficacia delle indagini per lo screening prenatale delle trisomie 21, 18 e 13 | 58 |
| Interpretazione delle prove | 60 |
| Test di screening | 62 |
| Test combinato..... | 62 |
| cffDNA..... | 62 |
| Quadruplo test..... | 68 |
| Considerazioni sui test di screening..... | 68 |
| Test diagnostici | 75 |
| Villocentesi..... | 75 |
| Amniocentesi | 76 |
| Considerazioni sui test diagnostici..... | 76 |
| Raccomandazioni..... | 76 |
| Bibliografia | 78 |

Sezione 2 DATAZIONE DELLA GRAVIDANZA, VALUTAZIONE
DELLA CRESCITA E DEL BENESSERE FETALI

| | |
|---|------------|
| Esperti e revisori esterni..... | 87 |
| 2.1. Validità diagnostica ed efficacia delle indagini per la datazione della gravidanza | 88 |
| Datazione della gravidanza: metodo basato su elementi clinici | 89 |
| Datazione della gravidanza: metodo basato sull'ecografia..... | 91 |
| Ecografia del primo trimestre..... | 91 |
| Ecografia del secondo e terzo trimestre..... | 93 |
| Consenso e comunicazione con la donna..... | 96 |
| Formazione dei professionisti..... | 96 |
| Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia | 97 |
| Interpretazione delle prove | 97 |
| Confronto tra UM ed ecografia..... | 100 |
| UM vs. ecografia del primo trimestre..... | 100 |
| UM vs. ecografia del secondo trimestre..... | 100 |
| UM vs. ecografia <24 settimane..... | 100 |
| Confronto tra ecografia del primo trimestre ed ecografia del secondo/terzo trimestre..... | 101 |
| Raccomandazioni..... | 104 |
| Bibliografia | 106 |
| 2.2. Validità diagnostica ed efficacia delle indagini per la valutazione della crescita fetale..... | 111 |
| Introduzione..... | 111 |
| Valutazione clinica mediante misurazione della lunghezza fondo-sinfisi pubica | 113 |
| Valutazione mediante ecografia del terzo trimestre..... | 115 |
| Accuratezza dell'ecografia del terzo trimestre per la valutazione della crescita fetale | 115 |
| Timing dell'ecografia del terzo trimestre per la valutazione della crescita fetale..... | 117 |
| Efficacia dell'ecografia del terzo trimestre..... | 118 |
| Formazione dei professionisti e comunicazione con la donna | 120 |
| Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia | 120 |
| Interpretazione delle prove | 121 |
| Raccomandazioni..... | 126 |
| Bibliografia | 128 |
| 2.3. Validità diagnostica ed efficacia della rilevazione dei movimenti fetali nella valutazione del benessere fetale | 135 |
| Introduzione..... | 135 |
| Percezione dei movimenti fetali | 135 |
| Riduzione dei movimenti fetali..... | 136 |
| Metodi per la valutazione dei movimenti fetali..... | 138 |
| Valutazione e gestione in caso di ridotta percezione dei movimenti fetali | 140 |
| Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia | 141 |
| Interpretazione delle prove | 142 |
| Raccomandazioni..... | 147 |
| Bibliografia | 148 |

NOTA ALLA LETTURA

Questo documento rappresenta la versione aggiornata delle raccomandazioni cliniche che hanno completato l'intero processo previsto dal "Manuale metodologico per la produzione di linee guida" dell'Istituto Superiore di Sanità, inclusa la consultazione pubblica e la revisione esterna indipendente.

In questo documento sono inclusi gli aggiornamenti, le integrazioni e i nuovi quesiti delle sezioni della linea guida:

- Diagnosi prenatale delle anomalie fetali strutturali e delle trisomie 21, 18 e 13;
- Datazione della gravidanza, valutazione della crescita e del benessere fetali.

La linea guida adotta una prospettiva di genere e i termini sono declinati nei due generi. Il neutro maschile, per non limitare la leggibilità del testo o non appesantirlo con forme combinate, comprende la declinazione al maschile e al femminile. Per il medesimo motivo, nel termine partner è implicito il riferimento alla persona affettivamente coinvolta nel percorso nascita (marito, padre del bambino, compagno/a, persona di fiducia e/o di supporto).

Materiali supplementari

I Materiali supplementari comprendono la descrizione narrativa delle prove, le strategie di ricerca, le tavole GRADE, l'elenco degli studi esclusi.

Questi materiali e altre appendici sono disponibili online sul sito di questo Istituto: www.iss.it.

LINEE GUIDA E RESPONSABILITÀ DEI PROFESSIONISTI

Le raccomandazioni contenute in questa linea guida rappresentano l'interpretazione di una revisione delle prove disponibili elaborata da un panel multiprofessionale e multidisciplinare di esperti.

I professionisti sanitari dovrebbero tenere pienamente conto dei contenuti della linea guida senza trascurare i bisogni, le preferenze e i valori individuali delle persone e delle donne che si affidano ai servizi del Servizio Sanitario Nazionale.

Le raccomandazioni della linea guida non esimono i professionisti sanitari dalla responsabilità di assumere decisioni che tengano conto delle singole circostanze, consultando la persona che richiede assistenza, la sua famiglia, il partner, la persona di fiducia o il tutore.

I responsabili dell'organizzazione dei servizi sanitari, anche a livello locale, hanno il compito di garantire l'adozione delle raccomandazioni con l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza assistenziale offerta alle donne durante la gravidanza fisiologica, facilitare la prevenzione di ogni possibile discriminazione, promuovere le pari opportunità e ridurre le disuguaglianze nell'accesso alla salute.

Il contenuto di questa linea guida dovrebbe essere interpretato alla luce e nel rispetto delle precedenti considerazioni.

LISTA DEGLI ACRONIMI

| | |
|------------|---|
| ACMG | <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> |
| ACOG | <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> |
| AFP | Alfafetoproteina |
| AGiCo | Associazione Ginecologi Consultoriali |
| AIO | Associazione Italiana Ostetricia |
| AIUM | <i>American Institute of Ultrasound in Medicine</i> |
| ALEC | <i>Australian Living Evidence Collaboration</i> |
| AMD | Associazione Medici Diabetologi |
| AOGOI | Associazione degli Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani |
| AUSL | Azienda Unità Sanitaria Locale |
| AWHONN | <i>Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses</i> |
| BMI | <i>Body Mass Index</i> |
| BDS | Bilanci di Salute |
| BMUS | <i>British Medical Ultrasound Society</i> |
| CAR | <i>Canadian Association of Radiologists</i> |
| CeDAP | Certificato di Assistenza al Parto |
| CES | <i>Clinical Exome Sequencing</i> |
| cffDNA | <i>Cell-free fetal DNA</i> |
| CGH-array | <i>Comparative Genomic Hybridization array</i> |
| CNEOF | <i>Conférence Nationale d'Échographie Obstétricale et Foetale</i> |
| CNV | <i>Copy Number Variations</i> |
| CPD | Sproporzione Cefalo-Pelvica |
| CPR | <i>Cerebralplacental Ratio</i> |
| CRL | <i>Crown-Rump Length</i> |
| CSS | Consiglio Superiore di Sanità |
| CTS | Comitato Tecnico Scientifico |
| DBP | <i>Biparietal Diameter</i> |
| DEGUM | <i>Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin</i> <i>(German Society of Ultrasound in Medicine)</i> |
| DM | Decreto Ministeriale |
| DNA | <i>Deoxyribonucleic acid</i> |
| DPP | Data Presunta del Parto |
| DPCM | Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri |
| DR | <i>Detection Rate</i> |
| DS | Deviazione Standard |
| EG | Epoca Gestazionale |
| ERT | <i>Evidence Review Team</i> |
| EUROCAT | <i>European Network of population-based registries for the epidemiological surveillance of</i> <i>Congenital Anomalies</i> |
| EuroNetHTA | <i>European Network of Health Technology Assessment</i> |

| | |
|---------|--|
| FCOG | <i>French College of Obstetricians and Gynaecologists</i> |
| FGR | <i>Fetal Growth Restriction</i> |
| FIMMG | <i>Federazione Italiana Medici di Medicina Generale</i> |
| FISH | <i>Fluorescence in Situ Hybridisation</i> |
| FL | <i>Femur Length</i> |
| GRADE | <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations</i> |
| HAS | <i>Haute Autorité de Santé</i> |
| HC | <i>Head Circumference</i> |
| hCG | <i>Human Chorionic Gonadotropin (gonadotropina corionica umana)</i> |
| HTA | <i>Health Technology Assessment</i> |
| IC95% | <i>Intervallum di Confidenza al 95%</i> |
| IMITAS | <i>Implementation of First Trimester Anomaly Scan</i> |
| IOM | <i>Institute of Medicine</i> |
| IPD-MA | <i>Individual Participant Data Meta-Analysis</i> |
| IQR | <i>Interquartile Range</i> |
| ISPD | <i>International Society of Prenatal Diagnosis</i> |
| ISS | <i>Istituto Superiore di Sanità</i> |
| ISUOG | <i>International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> |
| IVG | <i>Interruzione Volontaria di Gravidanza</i> |
| KSMFM | <i>Korean Society of Maternal-Fetal Medicine</i> |
| LEA | <i>Livelli Essenziali di Assistenza</i> |
| LEAPP | <i>Living Evidence for Australian Pregnancy and Postnatal care</i> |
| LFS | <i>Lunghezza Fondo-Sinfisi</i> |
| LGA | <i>Large for Gestational Age</i> |
| LR- | <i>negative Likelihood Ratio</i> |
| LR+ | <i>positive Likelihood Ratio</i> |
| LFS | <i>Lunghezza Fondo-Sinfisi</i> |
| MD | <i>Mean Difference</i> |
| NCARDRS | <i>National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service</i> |
| NGS | <i>Next-generation sequencing</i> |
| NHS | <i>National Health Service</i> |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NIPT | <i>Non-Invasive Prenatal Testing</i> |
| NSC | <i>National Screening Committee</i> |
| NST | <i>Non-Stress Test</i> |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| Ora | <i>Odds Ratio aggiustato</i> |
| PAPP-A | <i>Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (proteina plasmatica A associata alla gravidanza)</i> |
| PCR | <i>Polymerase Chain Reaction</i> |
| PFS | <i>Peso Fetale Stimato</i> |
| PICO | <i>Patient/population, Intervention, Comparison, Outcome</i> |
| PMF | <i>Perinatal Medicine Foundation</i> |

| | |
|---------|---|
| POP | <i>Pregnancy Outcome Prediction</i> |
| PPV | <i>Positive Predictive Value</i> (valore predittivo positivo) |
| PSANZ | <i>Perinatal Society of Australia and New Zealand</i> |
| PSV | <i>Peak Systolic Velocity</i> |
| QALY | <i>Quality-Adjusted Life Years</i> |
| QF-PCR | <i>Quantitative Fluorescent-PCR</i> |
| RANZCOG | <i>Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists</i> |
| RCOG | <i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i> |
| RCT | <i>Randomized Controlled Trial</i> (studio clinico controllato randomizzato) |
| RICE | Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia |
| RMF | Riduzione dei Movimenti Fetali |
| RNA | <i>Ribonucleic Acid</i> |
| RR | Rischio Relativo |
| Rra | Rischio Relativo aggiustato |
| SG | Sacco Gestazionale |
| SGA | <i>Small for Gestational Age</i> |
| SID | Società Italiana di Diabetologia |
| SIEOG | Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e metodologie biofisiche |
| SIGO | Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia |
| SIGU | Società Italiana di Genetica Umana |
| SIMG | Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie |
| SIMIT | Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali |
| SIMP | Società Italiana di Medicina Perinatale |
| SIN | Società Italiana di Neonatologia |
| SIRONG | Società Italiana per la Ricerca Ostetrico-Neonatale-Ginecologica |
| SISOGN | Società italiana di Scienze Ostetrico-Ginecologico-Neonatali |
| SMFM | <i>Society for Maternal-Fetal Medicine</i> |
| SNLG | Sistema Nazionale per le Linee Guida |
| SOGC | <i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i> |
| SSN | Servizio Sanitario Nazionale |
| SYRIO | Società Italiana scienze ostetrico-ginecologo-neonatali |
| TCD | <i>Transverse Cerebellar Diameter</i> |
| TIN | Terapia Intensiva Neonatale |
| UE | Unione Europea |
| UK-NSC | <i>UK National Screening Committee</i> |
| UM | Ultima mestruazione |
| VN | Veri Negativi |
| VP | Veri Positivi |
| WAPM | <i>World Association of Perinatal Medicine</i> |
| WES | <i>Whole Exome Sequencing</i> |
| WGS | <i>Whole Genome Sequencing</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

SCOPE

Lo Scope è un documento propedeutico all'avvio del percorso di elaborazione/aggiornamento di una linea guida. Fornisce dettagli sugli argomenti chiave e i quesiti affrontati, gli aspetti metodologici, la popolazione target e il contesto di applicazione.

Lo Scope, preparato per questa linea guida dal Comitato Tecnico-Scientifico, è approvato e condiviso dal panel di esperti ed è consultabile nella prima parte di questa linea guida (SNLG 1/2023) già pubblicata e SIEOG all'indirizzo <https://www.iss.it/-/gravidanza-fisiologica> (ultimo accesso 2/02/2026)

DESTINATARI DELLA LINEA GUIDA

Questa linea guida è destinata a:

- professioniste e professionisti della salute che offrono assistenza e cura alle donne in gravidanza;
- servizi ospedalieri e territoriali di assistenza alla gravidanza;
- donne in gravidanza, loro partner, familiari, pubblico;
- decisori di salute pubblica;
- altre organizzazioni che forniscono supporto nel periodo prenatale (es. terzo settore, privato sociale).

Popolazione interessata dalla linea guida

Donne in gravidanza senza condizioni patologiche, preesistenti o insorte in gravidanza.

Questa linea guida definisce gli interventi appropriati di un percorso assistenziale prenatale di base ed è quindi rivolta a tutte le donne in gravidanza. In presenza di condizioni-emerse dall'anamnesi o dall'esito di test di screening clinici e/o di laboratorio e/o strumentali che indicano la necessità di una maggiore intensità di cura, le donne devono essere indirizzate a percorsi personalizzati e definiti in altre linee guida, protocolli o percorsi diagnostici terapeutici assistenziali.

ARGOMENTI DELLA LINEA GUIDA

Aree tematiche interessate dall'aggiornamento

Le aree tematiche considerate nella precedente linea guida ISS-SNLG n. 20 “Gravidanza fisiologica” sono state rivedute, aggiornate in presenza di nuove conoscenze disponibili e, quando ritenuto rilevante, integrate con nuovi quesiti. I temi affrontati in questa terza parte sono:

- Diagnosi prenatale delle anomalie fetali strutturali e delle trisomie 21, 18 e 13;
- Datazione della gravidanza, valutazione della crescita e del benessere fetali.

Aree non interessate dall'aggiornamento

Nella presente linea guida non sono considerate l'assistenza preconcezionale, l'assistenza alle gravidanze multiple, alle gravidanze da tecnologia di riproduzione assistita e quelle complicate da patologie preesistenti o insorte in gravidanza.

Aspetti economici

La versione precedente della linea guida non ha preso in esame gli aspetti economici. In questa versione aggiornata un'analisi del rapporto costo-efficacia sarà disponibile solo per una selezione di interventi raccomandati.

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO

Il processo di aggiornamento della linea guida sulla gravidanza fisiologica è coordinato dal Comitato Tecnico-Scientifico (CTS) che definisce la struttura del gruppo di produzione della linea guida e determina i ruoli, i compiti e le relazioni tra i vari gruppi coinvolti, in conformità alla metodologia adottata dal Centro Nazionale della Clinical Governance ed eccellenza delle cure dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Il CTS:

- definisce un budget per lo sviluppo della linea guida;
- contribuisce alla definizione dello Scope;
- seleziona e recluta, sulla base di criteri espliciti, i componenti del panel di esperti, i componenti dell'Evidence Review Team (ERT), la/il documentalista, i *referee* esterni indipendenti;
- provvede a formare, se necessario, tutti i componenti del panel sui principi chiave, il processo, i metodi adottati e il ruolo dei soggetti coinvolti nella produzione di linee guida ISS;
- definisce la politica di identificazione e gestione dei conflitti di interesse;
- definisce le modalità di coinvolgimento degli stakeholder, dei pazienti e caregiver;
- sviluppa un formato standard per la presentazione della linea guida;
- assicura l'archiviazione e la tracciabilità di tutti i documenti prodotti nel corso dello sviluppo della linea guida, inclusi quelli disponibili al pubblico (CNEC, 2023).

Il CTS è presieduto dal responsabile scientifico del progetto e include due coordinatori. I membri del CTS e i relativi ruoli e affiliazioni sono presentati in Tabella 1.

Tabella 1. Comitato Tecnico-Scientifico

| Nome | Ruolo e affiliazione |
|-------------------|---|
| Vittorio Basevi | Coordinatore CTS Commissione consultiva tecnico-scientifica sul percorso nascita Regione Emilia-Romagna, Bologna |
| Serena Donati | Coordinatore CTS Responsabile Scientifico Centro Nazionale Prevenzione delle Malattie e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità, Roma |
| Anita Regalia | Coordinatore CTS già Responsabile di Sala Parto, Ospedale S. Gerardo di Monza, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza |
| Luciano Sagliocca | Coordinatore CTS già Dirigente Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Campania |
| Letizia Sampaolo | Co-coordinatore CTS Centro Nazionale Prevenzione delle Malattie e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità, Roma |

QUALITY ASSURANCE TEAM

Il Quality Assurance Team, composto dallo staff di ricercatori del Centro Nazionale della Clinical Governance ed eccellenza delle cure, ha il compito di assicurare che il processo di produzione delle linee guida sia conforme agli standard metodologici adottati dal Centro. Il team partecipa alla definizione dello Scope, assicura che la revisione delle prove e le eventuali analisi economiche siano aggiornate, credibili, robuste e rilevanti e verifica che ci sia un valido legame tra prove e raccomandazioni. La Direttrice del Centro Nazionale della Clinical Governance ed eccellenza delle cure firma le versioni preliminari e finali dello Scope e della linea guida (CNEC, 2023).

I membri del panel e i relativi ruoli e affiliazioni sono presentati in Tabella 2.

Tabella 2. Quality Assurance Team

| Nome | Ruolo e affiliazione |
|----------------------|---|
| Velia Bruno | Centro Nazionale della Clinical Governance ed eccellenza delle cure Istituto Superiore di Sanità, Roma |
| Daniela Coclite | Centro Nazionale della Clinical Governance ed eccellenza delle cure Istituto Superiore di Sanità, Roma |
| Antonello Napoletano | Centro Nazionale della Clinical Governance ed eccellenza delle cure Istituto Superiore di Sanità, Roma |

PANEL DI ESPERTI

Il panel è un gruppo consultivo indipendente, multidisciplinare e multiprofessionale, composto da professioniste e professionisti selezionati dal CTS sulla base di criteri espliciti di competenza ed esperienza.

Sono stati considerati i curricula dei candidati presso enti/aziende sanitarie appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale o a esso accreditati, la loro rappresentatività geografica e il livello organizzativo degli enti/aziende sanitarie di affiliazione.

Le Società e Associazioni scientifiche AGiCo, AIO, AMD, Associazione Scientifica Andria, AOGOI, FIMMG, SID, SIEOG, SIGO, SIGU, SIMG, SIMIT, SIN, SISOGN, SYRIO, SIRONG hanno contribuito alla individuazione di alcuni dei membri del panel proponendo ciascuna una rosa di tre professionisti all'interno della quale il CTS ha selezionato un'esperta o un esperto.

Il panel include membri laici, cioè pazienti, familiari o caregiver, cittadini o membri del settore del volontariato con esperienza nella materia oggetto della linea guida, quali l'Associazione Nascere Meglio e Cittadinanzattiva.

I membri del panel partecipano ai lavori non come rappresentanti di una particolare organizzazione di stakeholder (società scientifica, associazione di cittadini/pazienti, ecc.), ma come singoli, portando la loro personale esperienza e capacità di giudizio.

Il panel:

- contribuisce alla definizione dello Scope;
- contribuisce alla formulazione dei quesiti PICO;
- valuta criticamente e interpreta le evidenze per rispondere ai quesiti PICO;
- tiene conto delle opinioni e dei commenti degli stakeholder;
- sviluppa le raccomandazioni, le formula e ne determina la forza;
- vota le raccomandazioni; sottoscrive il documento finale della linea guida (CNEC, 2023).

I membri del panel e i relativi ruoli e affiliazioni sono presentati in Tabella 3.

In ragione dell'elevato numero di quesiti compresi in questa linea guida, gli esperti del panel hanno ritenuto opportuno distribuirsi in sottogruppi in base alla loro specializzazione ed esperienza e alla loro volontà di contribuire a una o più aree. Sono presentati con profilo professionale e affiliazione in capo alle sezioni cui hanno contribuito.

Tabella 3. Panel di esperti

| Nome | Profilo | Istituzione |
|---------------------|---|---|
| Giovanni Baglio | Epidemiologo | Programma Nazionale Esiti, Rapporti internazionali, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas) |
| Silvana Borsari | Ginecologa-Ostetrica | AUSL Modena |
| Renata Bortolus | Ginecologa-Ostetrica | Ufficio 9, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute |
| Irene Cetin | Ginecologa-Ostetrica | Università degli Studi di Milano |
| Grazia Colombo | Sociologa | Libera professionista, Milano |
| Valentina Ciardelli | Ginecologa-Ostetrica | AUSL Bologna |
| Alessandra De Palma | Medico legale | IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola |
| Valeria Dubini | Ginecologa-Ostetrica | Azienda USL Toscana Centro, Firenze |
| Valeria Fava | Psicologa | Rappresentante di associazione di cittadine e cittadini |
| Sergio Ferrazzani | Ginecologo-Ostetrico | Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma |
| Tiziana Frusca | Ginecologa-Ostetrica | già Università di Parma |
| Giulio Galeota | Medico in medicina generale | AULSS 6 Euganea |
| Sabrina Giglio | Genetista | Università degli Studi di Cagliari |
| Pantaleo Greco | Ginecologo-Ostetrico | Università degli Studi di Ferrara |
| Annunziata Lapolla | Medico specialista in endocrinologia e malattie del metabolismo | Università degli Studi di Padova |
| Ilaria Lega | Psichiatra | Istituto Superiore di Sanità |
| Marina Lisa | Ostetrica | Libera professionista, Torino |
| Antonella Marchi | Ostetrica legale forense | Libera professionista, Milano |
| Pasquale Martinelli | Ginecologo-Ostetrico | già Università degli Studi di Napoli Federico II |
| Antonella Nespoli | Ostetrica | Università degli Studi Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza |
| Sabina Gainotti | Bioeticista | Istituto Superiore di Sanità |
| Nicola Rizzo | Ginecologo-Ostetrico | già Università degli Studi di Bologna Alma Mater |
| Paola Serafini | Ostetrica | Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza, PO S. Anna, Torino |
| Marilena Taboga | Insegnante di yoga accompagnatrice nel post partum | Rappresentante di associazione di cittadine e cittadini |
| Enrica Tamburrini | Infettivologa | Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma |
| Tullia Todros | Ginecologa-Ostetrica | già Università di Torino |
| Elisabetta Tortone | Diabetologa | Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Perugia |
| Antonella Toselli | Medico in medicina generale | Libera professionista, Cuneo |
| Giovanni Vento | Neonatólogo | Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma |
| Maria Vicario | Ostetrica | Consorzio Universitario Humanitas, Roma |

EVIDENCE REVIEW TEAM

L'ERT-costituito da professioniste e professionisti con competenze nelle revisioni sistematiche della letteratura e nella valutazione della qualità delle prove-ha il compito di (CNEC, 2023):

- collaborare con il/la documentalista alla definizione del protocollo per la revisione sistematica delle evidenze;
- valutare la qualità delle prove reperite in letteratura;
- produrre le tabelle delle evidenze;
- interagire con il panel di esperti per l'interpretazione delle prove;
- non ha diritto di voto.

I membri di ERT e i relativi ruoli e affiliazioni sono presentati in Tabella 4.

Tabella 4. Evidence Review Team (ERT)

| Nome | Profilo | Istituzione |
|-----------------------|--|---|
| Isabella Abati | Specializzanda in Ginecologia e Ostetricia | Dipartimento Materno-Infantile Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi Firenze |
| Edoardo Corsi Decenti | Ostetrico | Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma |
| Stefania Dell'Oro | Ginecologa-Ostetrica | UO di Ostetricia e Ginecologia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale A. Manzoni, Lecco |
| Simona Fumagalli | Ostetrica | Dipartimento di Medicina e chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca. UO Ostetricia Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza |
| Silvia Giovinale | Ostetrica | Dipartimento delle Professioni Infermieristiche e ostetriche. Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze |
| Sara Ornaghi | Ginecologa-Ostetrica | UO Ostetricia Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza |
| Laura Sanapo | Ginecologa-Ostetrica | Dipartimento Materno-Infantile Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi Firenze The Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA |
| Margherita Tommasella | Ostetrica | Associazione IRIS, Istituto Ricerca Intervento Salute, Milano |
| Libera Troia | Ginecologa-Ostetrica | Dipartimento di Medicina Translazionale, Università del Piemonte Orientale, Ospedale Maggiore di Novara |

TEAM DOCUMENTALISTI

Lo staff è costituito da documentalisti con competenze in formulazione di strategie di ricerca e interrogazione di banche dati volte alla elaborazione di revisioni sistematiche e linee guida. I documentalisti:

- collaborano con l'ERT alla definizione del protocollo per la revisione sistematica delle evidenze;
- interrogano le banche dati ed estraggono i documenti da sottoporre all'ERT;
- partecipano dalla formulazione dei quesiti PICO.

I membri del Team Documentalisti e affiliazioni sono presentati in Tabella 5.

Tabella 5. Team Documentalisti

| Nome | Istituzione |
|-------------------|---|
| Donatella Gentili | Servizio Comunicazione Scientifica Istituto Superiore di Sanità |
| Letizia Sampalo | Centro Nazionale Prevenzione delle Malattie e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità, Roma |

TEAM EDITORIALE

La Tabella 6 riporta i membri del Team editoriale.

Tabella 6. Team 8ounselli

| Nome | Istituzione |
|------------------|---|
| Silvia Andreozzi | Centro Nazionale Prevenzione delle Malattie e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità, Roma |
| Sandra Salinetti | Servizio Comunicazione Scientifica Istituto Superiore di Sanità |

REVISORI ESTERNI

I revisori esterni, metodologi e/o esperti dell'argomento sono designati dal CTS con il compito di revisionare la bozza delle raccomandazioni, restituire le osservazioni al panel e valutare la qualità del reporting e la correttezza della metodologia adottata (CNEC, 2023).

I revisori esterni sono presentati con profilo professionale e affiliazione, in capo alle sezioni cui hanno contribuito.

METODOLOGIA

Aggiornamento della linea guida

Questa linea guida è stata elaborata secondo la metodologia GRADE. Il percorso di elaborazione, approvato e condiviso dal panel di esperti, è consultabile nella prima parte di questa linea guida (SNLG 1/2023) già pubblicata e disponibile all'indirizzo <https://www.iss.it/-/gravidanza-fisiologica> (ultimo accesso 24/04/2025) (ISS, 2023).

BIBLIOGRAFIA

CNEC (Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure). Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica v. 1.3.3. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf> (ultimo accesso 11/05/2025)

ISS. Gravidanza fisiologica. PRIMA PARTE. Sezione 1-Informazioni alle donne in gravidanza. Sezione 2-Screening delle infezioni in gravidanza. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2023. (SNLG 1/2023).

RACCOMANDAZIONI

COME INTERPRETARE LA FORZA DI UNA RACCOMANDAZIONE

GRADE utilizza una categorizzazione binaria della forza di una raccomandazione, che può quindi essere una raccomandazione *forte* o *condizionata* (Schünemann *et al.*, 2018).

Una raccomandazione *forte a favore* riflette la misura in cui il panel è sicuro che i benefici di un intervento superino gli effetti indesiderati per l'intero gruppo di pazienti per i quali è prevista la raccomandazione. Il caso opposto (effetti indesiderati superiori ai benefici) determina una raccomandazione *contro* l'intervento.

In una raccomandazione *condizionata* i benefici e i danni si bilanciano o sono incerti. In una raccomandazione *condizionata a favore*, il panel ha concluso che i benefici dell'adesione a una raccomandazione probabilmente superano gli effetti indesiderati, ma non vi è certezza dell'entità o della rilevanza di questo rapporto beneficio/danno. L'opposto vale per una raccomandazione *condizionata contro*. I motivi dell'incertezza possono essere diversi: l'assenza di prove di elevata qualità, la presenza di stime imprecise dei benefici o dei danni, l'incertezza o la variazione nella valutazione degli esiti da parte di individui diversi, benefici di modesta entità, benefici che potrebbero non valere i costi (compresi i costi di implementazione della raccomandazione).

Una raccomandazione *forte* comporta:

- *per i clinici*
la consapevolezza che la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato.
- *per i pazienti*
(nel caso di questa linea guida, le donne in gravidanza)
la possibilità per la quasi totalità, correttamente informata, di comportarsi secondo quanto raccomandato e solo per una piccola parte di scegliere diversamente.
- *per i decisori*
la consapevolezza che la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse. L'aderenza a questa raccomandazione potrebbe essere usata come criterio di qualità o indicatore di performance.
- *per i ricercatori*
la consapevolezza che la raccomandazione è supportata da prove di efficacia robuste o altri giudizi attendibili tali da rendere improbabile che ulteriori ricerche modifichino la direzione della raccomandazione; nei casi in cui una raccomandazione forte si basa su una qualità bassa o molto bassa delle prove, le nuove conoscenze prodotte da ulteriori ricerche potrebbero modificarla.

Una raccomandazione *condizionata* comporta:

- *per i clinici*
la necessità di considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta.

- *per i pazienti*
(nel caso di questa linea guida, le donne in gravidanza)
la possibilità per buona parte di loro, correttamente informata, di comportarsi secondo quanto raccomandato e per una buona percentuale di scegliere diversamente.
- *per i decisori*
la consapevolezza che occorre sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder.
- *per i ricercatori*
la consapevolezza della possibilità che a determinare una raccomandazione condizionata siano state lacune nelle conoscenze che ulteriori ricerche (in futuri aggiornamenti o adattamenti) potrebbero colmare.

Raccomandazioni di buona pratica clinica

In questa linea guida, le raccomandazioni di buona pratica clinica (RBPC) rappresentano raccomandazioni che il panel ha ritenuto rilevanti, prodotte senza valutazioni formali della qualità delle prove e fondate sul giudizio che gli effetti desiderabili superino inconfutabilmente quelli indesiderabili. Le RBPC sono distinte dalle raccomandazioni prodotte con il metodo GRADE e, conseguentemente, non includono un giudizio sulla qualità delle prove (Guyatt *et al.*, 2016).

Le RBC sono limitate alle condizioni in cui il panel ha ritenuto appropriato: (a) proporre un intervento potenzialmente in grado di ottenere i migliori risultati possibili in termini di salute o altri esiti rilevanti, sulla base di teorie scientifiche, leggi, principi, fatti o ipotesi; (b) fornire indicazioni specifiche-rivolte a singoli individui, popolazioni o sistemi sanitari-su quando, come e/o dove implementare i contenuti di una o più raccomandazioni; (c) esprimere orientamenti o principi, basati su standard o convenzioni in materia di diritti umani o principi etici (Norris 2024).

Bibliografia

- Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, *et al.* Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol.* 2016 Dec;80:3-7.
- Norris SL. GRADE good practice statements: a time to say “good-bye”? A new typology for normative statements on interventions. *J Clin Epidemiol.* 2024 Jul;171:111371.
- Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018;2(22):3198-225.

ELENCO QUESITI E RACCOMANDAZIONI

Sezione 1. Diagnosi prenatale delle anomalie fetali strutturali e delle trisomie 21, 18 e 13

1.1.1. QUESITO

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

1.1.2. QUESITO

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

Raccomandazioni

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, rispettando le preferenze e i 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.
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.
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.

Raccomandazioni 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.

Le 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

- riflettono la necessità di considerare il background culturale e sociale della donna/coppia nella scelta dell'approccio comunicativo più appropriato e l'importanza della mediazione culturale con operatori adeguatamente formati sull'argomento.

1.2. QUESITO

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?

Raccomandazioni

1. 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.
2. 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.
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 è risultata aumentata ($\geq 3,5$ mm), se si sospetta un'anomalia strutturale fetale o se sono presenti altri fattori di rischio per anomalia strutturale fetale.
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.
5. Il dosaggio routinario dell'alfafetoproteina non deve essere offerto come screening delle anomalie fetali strutturali.

Raccomandazioni forti, qualità delle prove moderata

*Con il termine ecografia di riferimento si intende indicare una 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).

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

■ SNLG 1/2026

7. La formazione continua dei professionisti che eseguono ecografie in gravidanza dovrebbe essere componente vincolante dei loro curricula.
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 strutturale fetale, il riferimento della donna/coppia a un centro di medicina materno-fetale dotato di team multidisciplinare e di tecnologie adeguate.

Raccomandazioni di buona pratica clinica

Le Raccomandazioni 1-2 sono sostenute:

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

La Raccomandazione 4 è sostenuta:

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

La Raccomandazione 5 è sostenuta:

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

La Raccomandazione 6 è 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.

1.3. QUESITO

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?

Raccomandazioni

1. 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.
2. 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

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.
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.
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). La valutazione ecografica deve precedere l'esecuzione dei test.

Raccomandazioni forti qualità delle prove moderata

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 3 è 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.

La Raccomandazione 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.

La Raccomandazione 4 è sostenuta:

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

La Raccomandazione 6 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.

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

Raccomandazione di ricerca

*Il disegno dello studio deve considerare diversi *cut-off* di rischio; costi dei test (combinato, cffDNA, villocentesi) a livello regionale; 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).

Sezione 2. Datazione della gravidanza, valutazione della crescita e del benessere fetali

2.1. QUESITO

Quali sono la validità diagnostica e l'efficacia nella pratica delle seguenti indagini per eseguire la datazione della gravidanza?

- Ecografia del primo trimestre?
- Ecografia del secondo trimestre?

Raccomandazioni

1. Un'ecografia del primo trimestre di gravidanza per determinare l'età gestazionale e stabilire la data presunta del parto deve essere offerta a tutte le donne in gravidanza*.

Raccomandazione forte, qualità delle prove moderata

* Nelle gravidanze ottenute mediante procreazione medicalmente assistita la data presunta del parto non deve essere stabilita mediante ecografia.

2. Nel primo trimestre, la datazione deve essere eseguita preferibilmente dopo le 10 settimane, idealmente tra 11+0 e 13+6 settimane, quando è possibile eseguire eventualmente la contestuale misurazione della translucenza nucale per lo screening delle aneuploidie.

La datazione della gravidanza entro 13+6 settimane di età gestazionale deve essere eseguita mediante la misurazione della lunghezza vertice-sacro (CRL) se la sua misura è pari o inferiore a 84 mm.

Raccomandazione forte, qualità delle prove bassa-molto bassa

3. Un'ecografia del secondo trimestre di gravidanza per determinare la data presunta del parto dovrebbe essere offerta a tutte le donne che non l'hanno eseguita nel primo trimestre. La datazione della gravidanza oltre 13+6 settimane di età gestazionale o in caso di CRL >84 mm dovrebbe essere eseguita mediante la misurazione della circonferenza cranica o la misurazione della circonferenza cranica e della lunghezza del femore.

Raccomandazione condizionata, qualità delle prove bassa-molto bassa

Le Raccomandazioni 1, 2 e 3 sono sostenute:

- dalla disponibilità di prove di una maggiore accuratezza dell'ecografia del primo trimestre nel datare la gravidanza rispetto alla informazione anamnestica relativa alla data dell'ultima mestruazione.
- dalla disponibilità di prove di una maggiore accuratezza dell'ecografia del primo trimestre nel datare la gravidanza rispetto ad ecografie eseguite più tardivamente.

Raccomandazioni

4. La formazione sulla datazione ecografica della gravidanza dovrebbe essere componente vincolante dei curricula formativi e dell'aggiornamento professionale continuo dei professionisti dei servizi di ecografia ostetrica.
5. Il professionista che esegue la datazione della gravidanza dovrebbe offrire alla donna informazioni chiare sui risultati dell'ecografia e sui limiti della sua precisione, garantendo la riservatezza e adottando un approccio comunicativo empatico, simmetrico e culturalmente adeguato.

Raccomandazioni di buona pratica clinica

6. La data presunta del parto stabilita ecograficamente deve essere riportata all'interno della documentazione del percorso nascita.

Raccomandazione forte, qualità delle prove bassa-molto bassa

Tutte le Raccomandazioni sono coerenti con quelle della SIEOG e quelle di agenzie di salute pubblica e società scientifiche internazionali ed estere che raccomandano l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre per la datazione della gravidanza come pratica di routine nell'assistenza prenatale.

2.2. QUESITO

Quali sono la validità diagnostica e l'efficacia nella pratica dei seguenti metodi per valutare la normale crescita fetale?

- Misurazione della lunghezza fondo sinfisi pubica?
- Ecografia (biometria fetale)?

Raccomandazioni

1. La valutazione dei fattori di rischio* per alterazioni della crescita fetale dovrebbe essere offerta a tutte le donne in occasione del primo bilancio di salute e nel corso della gravidanza.

Raccomandazione di buona pratica clinica

* *cf* introduzione e Tabella 1

2. La misurazione della lunghezza fondo-sinfi (LFS) deve essere offerta a tutte le donne con gravidanza fisiologica dopo la 24^a settimana, con un intervallo minimo di 2 settimane tra una misurazione e l'altra*, e i valori rilevati devono essere registrati su un grafico nella documentazione clinica.
3. Un'ecografia per la valutazione della crescita fetale deve essere offerta se la misura della LFS si discosta dai valori attesi per l'età gestazionale o risulta di difficile rilevazione.

Raccomandazioni forti, qualità delle prove molto bassa

* salvo nei casi in cui siano già stati programmati controlli ecografici seriali per la valutazione della crescita fetale su indicazione clinica

4. Un'ecografia nel terzo trimestre di gravidanza non dovrebbe essere offerta di routine a tutte le donne in gravidanza fisiologica per valutare la crescita fetale.

Raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa

Le Raccomandazioni 2-4 sono sostenute:

- dalla disponibilità di strumenti con buona accuratezza diagnostica nell'identificare alterazioni della crescita fetale;
- dai benefici di un processo di identificazione dei feti a rischio di SGA/LGA in due tempi, nel primo dei quali uno strumento poco costoso, di facile e rapido utilizzo (LFS) permette di identificare le donne a rischio di alterazioni della crescita fetale e indirizzarle alla valutazione ecografica quale test di conferma;
- dalla disponibilità di prove sulla accettabilità della misurazione seriale della LFS da parte delle donne e dei professionisti sanitari.

Le Raccomandazioni 2-4 riflettono:

- la mancanza di prove a sostegno del beneficio dell'ecografia di routine rispetto a quella selettiva (su indicazione clinica) nel migliorare gli esiti perinatali in donne in gravidanza fisiologica o non selezionate;
- l'incertezza su quali protocolli per il trattamento delle anomalie della crescita identificate precocemente, mediante screening ecografico di routine in donne in gravidanza fisiologica o non selezionate, siano efficaci nel migliorare gli esiti perinatali;
- la maggiore frequenza di risultati falsamente positivi dell'ecografia di routine nella gravidanza fisiologica, caratterizzata da un rischio di base minore di SGA/FGR.

Le Raccomandazioni sono coerenti con le raccomandazioni della linea guida "Antenatal Care" (NICE, 2021) e con le prove valutate e selezionate in seguito all'aggiornamento della letteratura.

La misurazione seriale della LFS durante il terzo trimestre per la rilevazione di alterazioni della crescita fetale, seguita da ecografie mirate se necessario, è raccomandata da società scientifiche estere.

5. La formazione sulla valutazione della crescita fetale mediante LFS e/o ecografia dovrebbe essere componente vincolante dei curricula formativi e dell'aggiornamento continuo dei professionisti.
6. Il professionista che esegue la valutazione della crescita fetale dovrebbe offrire alla donna/coppia informazioni sui risultati dell'esame, utilizzando un approccio comunicativo empatico e simmetrico, con linguaggio culturalmente adeguato.

Raccomandazioni di buona pratica clinica

7. Qual è l'efficacia dell'ecografia di routine del terzo trimestre nel migliorare gli esiti materni e perinatali nelle donne in gravidanza fisiologica, considerando l'impiego di nuove tecnologie, la valutazione a epoche gestazionali più avanzate e l'utilizzo di protocolli terapeutici uniformi e condivisi?

Raccomandazione di ricerca

La Raccomandazione di ricerca è sostenuta dai limiti delle prove disponibili che non hanno mostrato una associazione fra ecografia di routine nel terzo trimestre e riduzione della mortalità e di altri esiti clinici rilevanti materni e feto-neonatali nelle donne con gravidanza fisiologica.

2.3. QUESITO

Quali sono la validità diagnostica e l'efficacia del monitoraggio routinario dei movimenti fetali nella valutazione del benessere fetale?

Raccomandazioni

1. Informazioni riguardo alle caratteristiche dei movimenti fetali normali (origine, intensità, frequenza e tipologia) devono essere offerte a tutte le donne in gravidanza entro le 24⁺⁰ settimane di età gestazionale.
2. La rilevazione soggettiva dei movimenti fetali deve essere proposta come strumento della valutazione del benessere fetale in gravidanza.
3. La rilevazione della percezione materna dei movimenti fetali e delle eventuali preoccupazioni riferite dalla donna deve essere effettuata a ogni bilancio di salute, a partire da 28⁺⁰ settimane di età gestazionale.
4. Informazioni sulla necessità di una tempestiva valutazione clinica in caso di riduzione/assenza dei movimenti fetali a partire da 28⁺⁰ settimane di gestazione, o preoccupazione riguardo agli stessi, devono essere offerte a tutte le donne.

Raccomandazioni forti, qualità delle prove bassa

Le Raccomandazioni 1-4 sono sostenute:

- dalla possibilità di selezionare gravidanze con percepita riduzione dei movimenti fetali che possono trarre beneficio da accertamenti diagnostici mirati.
- dai benefici della rilevazione dei movimenti fetali in termini di riduzione dell'ansia materna e miglioramento dell'attaccamento materno-fetale.
- dalla disponibilità di prove sulla accettabilità, sia da parte delle donne che dei professionisti sanitari, dell'impiego di programmi strutturati volti alla promozione della consapevolezza dei movimenti fetali.

Le Raccomandazioni 1-4 riflettono:

- la limitata disponibilità di prove a sostegno dell'efficacia del conteggio dei movimenti fetali e degli interventi finalizzati a promuovere la consapevolezza dei movimenti fetali sulla natimortalità e su altri esiti perinatali.
- la mancanza di prove di un numero di movimenti fetali soglia in grado di distinguere un feto sano da uno a rischio di esiti avversi e la mancanza di prove di una superiorità dell'approccio quantitativo rispetto alla percezione materna qualitativa.

Le Raccomandazioni proposte confermano quelle riportate nella LG "Antenatal care" (NICE, 2021), poiché le evidenze emerse dall'aggiornamento della letteratura ne confermano i risultati. Le principali società scientifiche estere raccomandano il monitoraggio dei movimenti fetali come strategia per la sorveglianza del benessere fetale nella gravidanza fisiologica.

5. La formazione sul monitoraggio dei movimenti fetali e sulla consapevolezza materna del loro significato e valore dovrebbe essere componente vincolante dei curricula formativi e dell'aggiornamento professionale continuo dei professionisti.

Raccomandazione di buona pratica clinica

Sezione 1
DIAGNOSI PRENATALE DELLE ANOMALIE FETALI
STRUTTURALI E DELLE TRISOMIE 21, 18 E 13

ESPERTI E REVISORI ESTERNI

I membri del panel che hanno partecipato al sottogruppo che ha preliminarmente presi in esame i quesiti di questa sezione sono elencati nella Tabella 1.

Tabella 1. Sottogruppo di esperti per la Sezione 1 Diagnosi prenatale delle anomalie fetali strutturali e delle trisomie 21, 18 e 13

| Nome | Profilo | Affiliazione |
|-------------------|----------------------|--|
| Silvana Borsari | Ginecologa-Ostetrica | AUSL Modena |
| Renata Bortolus | Ginecologa-Ostetrica | Ufficio 9, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute |
| Tiziana Frusca | Ginecologa-Ostetrica | già Università di Parma |
| Sabrina Giglio | Genetista | Università degli Studi di Cagliari |
| Antonella Nespoli | Ostetrica | Università degli Studi Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza |
| Nicola Rizzo | Ginecologo-Ostetrico | già Università degli Studi di Bologna Alma Mater |
| Tullia Todros | Ginecologa-Ostetrica | già Università di Torino |

I revisori esterni che hanno revisionato la bozza delle raccomandazioni della sezione 1, Informazione alle donne in gravidanza, sono presentati in Tabella 2 con profilo professionale e affiliazione.

Tabella 2. Revisori esterni della Sezione 1 Diagnosi prenatale delle anomalie fetali strutturali e delle trisomie 21, 18 e 13

| Nome | Profilo | Istituzione |
|-----------------------|------------|---|
| Valentina De Robertis | Ginecologa | UOC di Medicina Fetale Ospedale Di Venere Bari |
| Federico Prefumo | Ginecologo | IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova |
| Tamara Stampalija | Ginecologa | Medicina Fetale e Diagnostica Prenatale IRCCS Burlo Garofolo, Università degli Studi di Trieste |

QUESITI

- 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?
- 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?
- 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?

Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia

La precedente edizione della linea guida “Gravidanza fisiologica” (ISS-SNLG 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) e circa le finalità dell'indagine ecografica e le implicazioni in caso di riscontro di anomalie fetali. Inoltre, veniva raccomandata l'esecuzione di un'indagine ecografica di routine per l'identificazione di anomalie fetali strutturali tra 19⁺⁰ settimane e 21⁺⁰ settimane. Non venivano raccomandate né la misurazione isolata della translucenza nucale per individuare gravidanze a rischio di anomalie fetali strutturali o di anomalie genetiche diverse dalle trisomie, né il dosaggio dell'alfafetoproteina abbinato all'indagine ecografica per individuare difetti del tubo neurale. Veniva inoltre evidenziata l'assenza di prove di efficacia dell'indagine ecografica del terzo trimestre per individuare anomalie fetali strutturali o migliorare gli esiti di salute materna e feto-neonatale e dell'ecografia di routine nel primo trimestre per individuare anomalie fetali strutturali maggiori rispetto all'esame ecografico eseguito nel secondo trimestre.

Nel 2021 è stato pubblicato il documento “Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) in sanità pubblica” dal Gruppo di Lavoro del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) che raccomanda di inserire il test nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) 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).

La linea guida “Diagnosi prenatale non invasiva e invasiva” sviluppata dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) e pubblicata nel 2023 dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'ISS, raccomanda di offrire a tutte le donne con gravidanza singola il test combinato come esame di screening per le anomalie cromosomiche più frequenti (trisomie 21, 18 e 13) (SIGO, 2023).

Per quanto riguarda le condizioni di erogabilità delle prestazioni del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), l'allegato 4 al DPCM 12 gennaio 2017 (Italia, 2017a), elenco delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale, entrato in vigore dal 30 dicembre 2024, presenta i seguenti codici riferibili a diagnosi prenatale non invasiva:

■ SNLG 1/2026

- 90.17.6 “HCG FRAZIONE LIBERA E PAPP-A” con nota 41: In associazione con 88.78.4 “ECOGRAFIA OSTETRICA CON STUDIO DELLA TRASLUCENZA NUCALE”. Incluso: studio della traslucenza nucale e consulenza pre e post test combinato per la determinazione del rischio prenatale di anomalie cromosomiche (PRIMO TRIMESTRE);
- 88.78.4 “ECOGRAFIA OSTETRICA per studio della traslucenza nucale. Incluso: consulenza pre e post test combinato” con nota 20 “In associazione ad indagini di laboratorio 90.17.6 e 90.17.8 secondo Linee guida per la gravidanza”
- 90.17.8 “TRI TEST: alfafetoproteina (afp), hcg totale o frazione libera, estriolo (e3). Determinazioni di rischio prenatale per anomalie cromosomiche e difetti del tubo neurale”

Tali prestazioni sono erogabili in esenzione, ai sensi dell’art. 59 dello stesso DPCM, in quanto incluse nell’allegato 10B “Prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica, escluse dalla partecipazione al costo” (primo e secondo trimestre).

Per quanto concerne gli esami di diagnosi prenatale invasiva sono presenti nell’allegato 4 i seguenti codici 75.10.1 PRELIEVO DEI VILLI CORIALI e 75.10.2 AMNIOCENTESI. L’allegato 10C al suddetto DPCM elenca le condizioni di accesso alla diagnosi prenatale invasiva, in esclusione dalla quota di partecipazione al costo (Italia, 2017b).

L’aggiornamento dei LEA 2017 prevede l’inserimento del test prenatale non invasivo (*Non-Invasive Prenatal Testing*, NIPT) su DNA fetale libero nel sangue materno quale screening contingente per la valutazione del rischio delle Trisomie 13, 18, 21, e aneuploidie dei cromosomi X, Y, in gravidanze in cui sia stato individuato un rischio 1:11 – 1:1000. L’aggiornamento non ha ancora concluso l’iter di perfezionamento previsto dalla Legge 208/2015 e pertanto non è ancora in vigore.

Le “Linee guida per ecografia ostetrica e ginecologica” sviluppate dalla Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica e Metodologie Biofisiche (SIEOG, 2021) e pubblicate dall’SNLG dell’ISS, raccomandano, in modo forte, l’offerta di un’ecografia di screening a tutte le donne in gravidanza nel corso del primo trimestre, e, 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. Viene precisato che l’applicazione del protocollo nel primo trimestre può essere limitata da fattori tecnici, come l’obesità materna e la tipologia di strumentazione ecografica disponibile. Durante il secondo trimestre, le linee guida raccomandano l’esecuzione di un’ecografia tra 19⁺⁰ e 21⁺⁰ settimane di età gestazionale, secondo un protocollo prestabilito. La linea guida della SIEOG (SIEOG, 2021) afferma che l’ecografia nel terzo trimestre a 34-36 settimane nella popolazione a basso rischio può identificare alterazioni della crescita fetale e anomalie congenite senza tuttavia formulare raccomandazioni graduate. Il panel della linea guida SIEOG (2021) raccomanda inoltre studi clinici specificatamente orientati a una valutazione dell’impatto dell’ecografia del terzo trimestre sulla mortalità e morbosità perinatale (raccomandazione positiva condizionata; raccomandazione tratta da linee guida di qualità moderata e da revisioni sistematiche di qualità moderata, solo una di qualità bassa).

Il DPCM 12 gennaio 2017 di aggiornamento dei LEA prevede l'esecuzione di un'ecografia nel primo trimestre di gravidanza, per la determinazione dell'epoca gestazionale e di un'ecografia nel secondo trimestre di gravidanza tra 19⁺⁰ e 21⁺⁰ settimane di età gestazionale per lo studio morfologico fetale, mentre non è prevista l'esecuzione di un'ecografia nel terzo trimestre (28-32 settimane) per tutte le donne, ma solo in caso di patologia fetale e/o annessiale o materna, indicando la diagnosi o il sospetto diagnostico.

Processo di revisione sistematica della letteratura

I quesiti presi in esame non sono considerati nella linea guida “Antenatal care” (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche ed è stato selezionato, come documento di riferimento, “Update of a systematic review on prenatal cell-free DNA testing for fetal trisomies 21, 18 and 13 (twin/multiple pregnancies) and DNA microarray technology” (UK-NSC, 2019).

Una revisione sistematica della letteratura sulle esperienze e bisogni informativi delle donne nei confronti del percorso diagnostico prenatale delle trisomie 21, 18 e 13 e dello screening prenatale delle anomalie fetali strutturali è stata condotta replicando la strategia di ricerca descritta nel documento di riferimento con limiti temporali 1° luglio 2018 (limite temporale superiore del documento di riferimento) – 17 dicembre 2024 (Appendice 1). Tale revisione sistematica, limitata a studi clinici controllati randomizzati (RCT), revisioni sistematiche di RCT con metanalisi, revisioni sistematiche di studi osservazionali e studi osservazionali, ha identificato nove studi, di cui sette relativi al percorso diagnostico delle trisomie 21, 18 e 13 (Cernat *et al.*, 2019; Labonté *et al.*, 2019; Bakkeren *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2023; Ternby *et al.*, 2024; Tramontano *et al.*, 2024; Calliöglu *et al.*, 2025) e due allo screening delle anomalie fetali strutturali (Moncrieff *et al.*, 2021; Shorey *et al.*, 2023).

Una revisione sistematica della letteratura sul percorso diagnostico prenatale delle trisomie 21, 18 e 13 e sullo screening prenatale delle anomalie fetali strutturali è stata condotta replicando la strategia di ricerca descritta nel documento di riferimento con limiti temporali 1° luglio 2018 – 17 dicembre 2024 (Appendice 1). Tale revisione sistematica, limitata a studi clinici controllati randomizzati (RCT), revisioni sistematiche di RCT con metanalisi e revisioni sistematiche di studi osservazionali, non ha identificato studi comparativi delle diverse indagini di screening e di diagnosi prenatale delle trisomie 21, 18 e 13 e delle diverse indagini di screening delle anomalie fetali strutturali.

Bibliografia

- Bakkeren IM, Kater-Kuipers A, Bunnik EM, Go ATJI, Tibben A, de Beaufort ID, *et al.* Implementing non-invasive prenatal testing (NIPT) in the Netherlands: An interview study exploring opinions about and experiences with societal pressure, reimbursement, and an expanding scope. *J Genet Couns.* 2020 Feb;29(1):112-121. Calliöglu N, Yildirim ZK, Tuna G. The effect of video-based multimedia information before amniocentesis on pain, anxiety, and pregnancy outcomes. *Sci Rep.* 2025 ;15(1) :7742.
- Cernat A, De Freitas C, Majid U, *et al.* Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): a systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):27.

■ SNLG 1/2026

- CSS (Consiglio Superiore di Sanità), Ministero della Salute. Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) in sanità pubblica. Roma: Ministero della Salute; 2021. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/imgs/.C_17_pubblicazioni_3097_allegato.pdf (ultimo accesso 13/02/2026).
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/materno/pdf/LG_Gravidanza.pdf, (ultimo accesso 19/02/2026).
- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. Allegato 4: Nomenclatore prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Gazzetta Ufficiale Serie generale 7 n. 65 Supplemento ordinario n. 15, 18 marzo 2017a. Disponibile all'indirizzo: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=58669&articolo=4> (ultimo accesso 26/02/2026).
- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. Allegato 10C: Condizioni di accesso alla diagnosi prenatale invasiva, in esclusione dalla quota di partecipazione al costo. Gazzetta Ufficiale Serie generale 7 n. 65 Supplemento ordinario n. 15, 18 marzo 2017 b. Disponibile all'indirizzo: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=16&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001> (ultimo accesso 26/02/2026).
- Labonté V, Alsaid D, Lang B, *et al.* Psychological and social consequences of non-invasive prenatal testing (NIPT): a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):385.
- Ministero della Salute. Decreto 9 dicembre 2015. Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (16°00398). Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.15 del 20-01-2016
- Moncrieff G, Finlayson K, Cordey S, *et al.* First and second trimester ultrasound in pregnancy: A systematic review and metasynthesis of the views and experiences of pregnant women, partners, and health workers. *PLoS One.* 2021;16(12):e0261096.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Shorey S, Lalor J, Pereira TL, *et al.* Decision-making and future pregnancies after a positive fetal anomaly screen: A scoping review. *J Clin Nurs.* 2023;32(17-18):5534-5549. doi: 10.1111/jocn.16628.
- SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche). Linee guida per ecografia ostetrica e ginecologica. Cento (FE): Editeam gruppo editoriale; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sieog.it/wp-content/uploads/2021/11/LINEE-GUIDA-MINISTERIALI-SIEOG-2021-compresso.pdf> (ultimo accesso 13/02/2026).
- Ternby E, Axelsson O, Ingvaldstad Malmgren C, *et al.* Factors influencing pregnant women's decision to accept or decline prenatal screening and diagnosis – a qualitative study. *J Community Genet.* 2024;15(6):711-721.
- Tramontano AL, Marano I, Orlandi G, *et al.* Maternal reassurance, satisfaction, and anxiety after first-trimester screening for aneuploidies: comparison between contingent screening and universal cell-free DNA testing. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(11):1198.
- UK-NSC (UK National Screening Committee). Update of a systematic review on prenatal cell-free DNA testing for fetal trisomies 21, 18 and 13 (twin/multiple pregnancies and DNA microarray technology). External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee. February 2019. Disponibile all'indirizzo: https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=938 (ultimo accesso 25/02/2026).

1.1. ESPERIENZE E BISOGNI INFORMATIVI DELLE DONNE SUL PERCORSO DI SCREENING PRENATALE

QUESITI

- 1.1.1. Quali sono le esperienze e i bisogni informativi delle donne nei confronti delle indagini per le anomalie fetali strutturali?
- 1.1.2. Quali sono le esperienze e i bisogni informativi delle donne nei confronti del percorso diagnostico delle trisomie 21, 18 e 13?

Linee guida e documenti di agenzie di salute pubblica raccomandano un adeguato *counselling* prenatale, ripetuto in occasione di ogni gravidanza, sui percorsi di screening e diagnosi delle anomalie fetali, incluse le anomalie genetiche (trisomie 21, 18 e 13), i disordini dei cromosomi sessuali e le anomalie strutturali congenite (ACOG, 2020; SIGU, 2021; SIEOG, 2021; SIGO, 2023).

Il *counselling* deve essere offerto all'inizio della gravidanza, in occasione del primo bilancio di salute. Durante tale incontro, il professionista sanitario deve illustrare le caratteristiche dei diversi test del percorso diagnostico delle anomalie fetali spiegando quali possono essere identificate, di quali è possibile valutare il rischio e con quale accuratezza, quali sono i rischi associati alle procedure, il tipo di risultato che si può ottenere, i tempi necessari e illustrare i percorsi diagnostici raccomandati in caso di un risultato ad alto rischio o in presenza di un risultato non conclusivo (ACOG, 2020; SIGU 2021). Il *counselling* deve informare la donna dell'importanza di un'accurata anamnesi medica e familiare per determinare il rischio individuale di avere un feto con anomalie genetiche (es. valutare la familiarità per patologie mendeliane, donna o partner portatori di anomalie cromosomiche) e individuare la presenza di condizioni biologiche relative alla donna, al feto o alla placenta che possono determinare risultati falsi positivi e falsi negativi (es. *vanishing twin*, mosaicismi feto-placentari o neoplasie materne che possono alterare il risultato del *cell-free fetal DNA*, cffDNA) (ACOG, 2020; SIGU, 2021).

In merito agli esami ecografici, le diverse linee guida sono in accordo sulla necessità di informare nel dettaglio la donna sugli esami ecografici proposti nei diversi trimestri di gravidanza, includendo l'indicazione clinica di ciascun esame, l'epoca gestazionale per la loro esecuzione e la stima della loro accuratezza diagnostica nell'identificare possibili anomalie strutturali del feto o della placenta e anomalie della crescita fetale e del liquido amniotico. Il professionista sanitario deve inoltre illustrare i percorsi raccomandati in caso di un esame ecografico positivo, includendo l'eventuale necessità di eseguire ulteriori indagini invasive (come villocentesi o amniocentesi) o non invasive (come l'ecografia presso un centro di riferimento, l'ecocardiografia fetale, la neurosonografia fetale, la risonanza magnetica fetale o *counselling* multidisciplinari in presenza di ginecologo, genetista e specialisti pediatrici) (ACOG, 2020; SIEOG, 2021; SIGO, 2023).

Diverse società scientifiche ribadiscono la necessità che il professionista sanitario abbia un'adeguata preparazione per offrire un *counselling* sui percorsi di diagnosi prenatale e delineano modalità per offrire informazioni complete e accurate alla donna, tenendo in considerazione il

■ SNLG 1/2026

suo background socioculturale. Viene inoltre richiamata l'importanza dell'offerta di una mediazione culturale in caso di barriera linguistica. In aggiunta, propongono diversi modelli di consenso informato per i diversi tipi di test (<https://www.sieog.it/referti-informative-consensi/>) e ne raccomandano l'impiego (ACOG, 2020; SIEOG, 2021; SIGU, 2021). Le "Linee guida per ecografia ostetrica e ginecologica" (SIEOG, 2021), riferendosi alla Legge 219/2017, attribuiscono rilevanza allo strumento del consenso informato nel *counselling* sui percorsi di diagnosi prenatale delle aneuploidie e delle anomalie fetali strutturali.

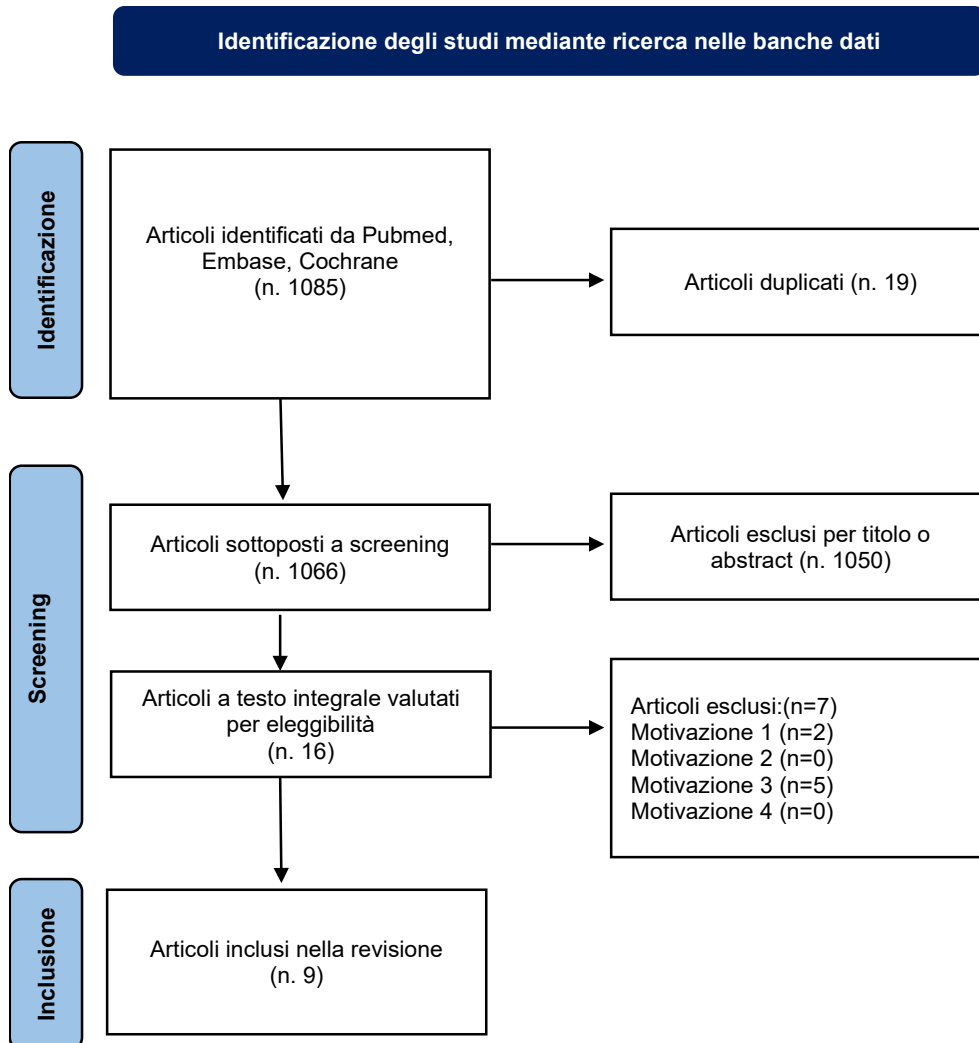
Nonostante le diverse linee guida e società scientifiche esprimano un consenso sulla necessità di fornire un *counselling* sui percorsi di diagnosi prenatale, le conoscenze su come tali informazioni vengano percepite dalle donne e sui fattori che la portano a considerare o rifiutare un test, sono limitate (Sacca *et al.*, 2024). Uno studio qualitativo multicentrico condotto negli Stati Uniti, che ha coinvolto un gruppo di diversi professionisti sanitari (n. 100 ginecologi specialisti o in formazione e specialisti in medicina materno-fetale), evidenzia significative lacune nella conoscenza riguardo allo screening genetico e ai test diagnostici prenatali: solo il 36% dei partecipanti ha risposto correttamente alle domande di conoscenza sul tema. Tra coloro che si dichiaravano sicuri o molto sicuri nel fornire *counselling*, il 59% (16/39) non è stato in grado di rispondere a tutte le domande in modo accurato. I clinici intervistati riportavano di dedicare in media 5,6 minuti (IC95% 4,9-6,4) al *counselling* prenatale. I risultati suggeriscono la necessità di risorse per l'educazione di professionisti e pazienti, al fine di migliorare la qualità e la completezza del *counselling* genetico prenatale.

Interpretazione delle prove

Il processo di screening e selezione degli studi sulle esperienze e bisogni informativi delle donne sia nel percorso diagnostico delle anomalie fetali strutturali che in quello delle trisomie 21, 18 e 13 è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

Percorso diagnostico delle anomalie fetali strutturali: esperienze e bisogni informativi delle donne

Una revisione sistematica e meta-sintesi di studi qualitativi ha valutato l'esperienza delle donne e dei professionisti sanitari in merito alle ecografie eseguite prima di 24 settimane di età gestazionale per identificare possibili anomalie fetali (Moncrieff *et al.*, 2021). I risultati degli 80 studi inclusi, condotti dal 1993 al 2020 in diversi Paesi, sia ad alto che a basso reddito (numerosità della popolazione di ciascun studio: 10-139 donne) indicano che la maggior parte delle donne ritiene l'esame ecografico una componente importante e necessaria per il monitoraggio della gravidanza. I professionisti sanitari ritengono che spesso il *counselling* effettuato prima dell'esame ecografico non sia sufficiente a preparare la coppia in caso di risultati positivi dell'esame. La maggior parte delle donne desidererebbe ricevere più informazioni in merito all'esame e alle conseguenze in caso di risultato positivo. Inoltre, è molto frequente che, a seguito di un'ecografia con sospetto di anomalia fetale, le donne continuino a provare uno stato di ansia per tutta la gravidanza, anche dopo l'esclusione dell'anomalia a seguito di esami invasivi (Moncrieff *et al.*, 2021).



Motivazione 1= popolazione/contesto

Motivazione 2= intervento/questione affrontata

Motivazione 3= altro (es. protocollo di studio, studio pilota, pubblicazione solo dell'abstract)

Motivazione 4= dati/esiti non adeguati

**Figura 1. QUESITO 1.1.1 e 1.1.2 "Esperienze e bisogni informativi delle donne":
diagramma di flusso del processo di selezione degli studi**

L'esperienza di esami prenatali positivi, indicanti un'anomalia del feto, può influenzare anche le decisioni della donna e del partner in occasione di gravidanze future, come evidenziato dai risultati di una *scoping review* di studi qualitativi e quantitativi (32 studi pubblicati dal 1984 al 2021 che includevano 1.192 donne in gravidanza e 121 partner, condotti in diversi Paesi, tra cui Europa, Stati Uniti, Brasile, Canada, Sud Africa, Vietnam, Iran) (Shorey *et al.*, 2023). La revisione ha identificato tre diversi tipi di comportamento della donna e del partner in occasione di gravidanze future: alcuni genitori consideravano l'esperienza della gravidanza precedente un trauma importante, al punto da impedire la ricerca di future gravidanze; altre coppie non avevano ancora definito progetti in merito a future gravidanze; infine, alcune donne e i loro partner esprimevano il desiderio di ricercare una nuova gravidanza. In questo ultimo gruppo, l'atteggiamento verso gli esami di screening e diagnostici, inclusi quelli ecografici, era diverso. La maggior parte di questi genitori desiderava, per eventuali gravidanze future, esami non invasivi e da eseguire in epoca precoce di gestazione, per poter determinare tempestivamente il rischio di anomalie congenite. Queste prove indicano come il *counselling* prenatale e l'esperienza della donna e del partner in merito alla diagnosi prenatale possano influenzare la gravidanza in corso, ma anche le scelte e le decisioni relative a gravidanze future (Shorey *et al.*, 2023).

Percorso diagnostico delle trisomie 21, 18 e 13: esperienze e bisogni informativi delle donne

I fattori che influenzano la decisione di effettuare un test di screening prenatale sono molteplici e comprendono sia aspetti individuali che esterni, come evidenziato da uno studio qualitativo condotto in Svezia (n. 24 partecipanti) (Ternby *et al.*, 2024). I fattori individuali includono la percezione individuale di rischio di malattie genetiche nella prole (come l'età materna avanzata o l'anamnesi familiare positiva per condizioni a rischio), il bisogno di rassicurazione sulla salute del proprio figlio/a e la personale attitudine nei confronti delle persone affette da anomalie genetiche. I fattori esterni includono le caratteristiche del test prenatale (accuratezza diagnostica, rischi associati all'esecuzione del test, tempi di attesa per i risultati) e le informazioni e il supporto forniti dal professionista e dalle organizzazioni sanitarie, dal partner e da conoscenti. Un altro fattore che può influenzare la scelta riguarda il costo dei test di screening, come evidenziato da uno studio qualitativo condotto nei Paesi Bassi (n. 19 partecipanti) (Bakkeren *et al.*, 2020).

Uno studio qualitativo condotto in Cina (n. 226 partecipanti) riporta che oltre il 50% delle donne ritiene importante eseguire un test di screening in gravidanza per valutare il rischio di cromosomopatie e il 95,5% decide di eseguire quello consigliato dal professionista sanitario (Zhao *et al.*, 2023). In merito al cffDNA, il 60,6% delle donne ha una buona comprensione delle caratteristiche di questo test ed è a conoscenza del fatto che è un test di screening che può necessitare di successivi esami invasivi diagnostici (Zhao *et al.*, 2023).

Una revisione sistematica e metasintesi di studi qualitativi (n. 30 studi, condotti dal 2012 al 2018 in diversi Paesi: 12 studi in Europa, 10 negli Stati Uniti, 3 in Canada, 3 in Cina e 2 in Australia; numerosità della popolazione di ciascun studio 24-98 donne) ha valutato l'esperienza delle donne sull'informazione ricevuta sul cffDNA in gravidanza (Cernat *et al.*, 2019). Lo studio riporta che le donne preferiscono ricevere informazioni riguardo il test da un professionista sanitario all'inizio della gravidanza, durante un bilancio di salute eseguito in presenza. In merito al tipo di professionista, le donne ritengono che il *counselling* sia più adeguato se eseguito da uno specialista ginecologo, un genetista o un'ostetrica con esperienza, rispetto al medico di medicina generale.

Altre fonti di informazione, comunemente utilizzate dalle donne, includono risorse online e conoscenti con pregressa esperienza riguardo al cffDNA. La maggior parte delle donne sceglie di eseguire il cffDNA il giorno stesso o entro pochi giorni dal *counselling*, a indicare un'elevata accettabilità del test. Tuttavia, ciò evidenzia una criticità legata alla limitata disponibilità di tempo per porre domande al professionista prima dell'esecuzione del test. Inoltre, le donne desiderano ricevere maggiori informazioni su possibili differenze di metodiche tra diversi laboratori che offrono il cffDNA e discutere con il professionista gli esiti neonatali e la qualità di vita delle famiglie con bambini affetti da trisomie o con anomalie dei cromosomi sessuali. Infine, la maggior parte delle donne auspica un *counselling* articolato in due tempi, prima e dopo l'esecuzione del test, per poter comprendere pienamente i risultati e le implicazioni del cffDNA (Cernat *et al.*, 2019).

L'esecuzione di test di screening o diagnostici del primo trimestre può avere effetti sul benessere psicologico materno. Da una *scoping review* (cinque studi condotti nel Regno Unito, Paesi Bassi, Hong Kong, Australia e Giappone; numero di donne incluso per ciascun studio compreso tra 115 e 697) emerge che le donne che eseguono il cffDNA sperimentano un aumento dei disturbi d'ansia che tende a ridursi alla ricezione dei risultati, indipendentemente dall'esito positivo o negativo del test. Tra i principali fattori di stress associati al cffDNA vi sono i tempi di attesa dei risultati e la possibilità di ottenere esiti non conclusivi (Labonté *et al.*, 2019).

Uno studio italiano clinico monocentrico randomizzato controllato (n. 431 partecipanti) non ha evidenziato differenze in termini di ansia o soddisfazione materna tra le donne che eseguono il cffDNA contingente (a seguito di un test combinato positivo) o coloro che ricevono il cffDNA universale (Tramontano *et al.*, 2024). Questi dati suggeriscono che la strategia adottata (cffDNA contingente *vs.* cffDNA universale) non abbia un impatto sulla psicologia materna; tuttavia, lo studio non riporta se i due gruppi avessero ricevuto lo stesso tipo di *counselling*.

Uno studio clinico monocentrico randomizzato controllato condotto in Turchia (n. 160 partecipanti) ha confrontato i livelli di ansia materna e la percezione del dolore legato alla procedura di amniocentesi tra due gruppi di donne con diverse modalità di *counselling*. Un gruppo (n. 76) riceveva informazioni scritte sulla procedura, l'altro (n. 84) riceveva le informazioni tramite un video di cinque minuti che illustrava la metodica e lo scopo dell'amniocentesi, i rischi ed eventuali terapie e procedure necessarie in seguito a complicanze della procedura. Il gruppo di donne che aveva ricevuto le informazioni tramite il video riportava una maggiore soddisfazione; tuttavia, tra i due gruppi non si rilevavano differenze in termini di dolore e di ansia associati all'amniocentesi (Callioglu *et al.*, 2025).

Raccomandazioni

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, rispettando le preferenze e i 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.

* 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.

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.
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.

Raccomandazioni di buona pratica clinica

Le 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
- riflettono la necessità di considerare il background culturale e sociale della donna/coppia nella scelta dell'approccio comunicativo più appropriato e l'importanza della mediazione culturale con operatori adeguatamente formati sull'argomento.

Bibliografia

- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020;6(4):e48-e69.
- Bakkeren IM, Kater-Kuipers A, Bunnik EM, *et al.* Implementing non-invasive prenatal testing (NIPT) in the Netherlands: An interview study exploring opinions about and experiences with societal pressure, reimbursement, and an expanding scope. *J Genet Couns.* 2020;29(1):112-121.
- Callioglu N, Yildirim ZK, Tuna G. The effect of video-based multimedia information before amniocentesis on pain, anxiety, and pregnancy outcomes. *Sci Rep.* 2025;15(1):7742.
- Cernat A, De Freitas C, Majid U, *et al.* Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): a systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):27.
- CSS (Consiglio Superiore di Sanità), Ministero della Salute. Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) in sanità pubblica. Roma: Ministero della Salute; 2021. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/imgs/.C_17_pubblicazioni_3097_allegato.pdf (ultimo accesso 13/02/2026).
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/materno/pdf/LG_Gravidanza.pdf (ultimo accesso 24/04/2025).
- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. *Gazzetta Ufficiale Serie generale* 7 n. 65 Supplemento ordinario n. 15, 18 marzo 2017.

- Labonté V, Alsaïd D, Lang B, *et al.* Psychological and social consequences of non-invasive prenatal testing (NIPT): a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):385.
- Ministero della Salute. Decreto 9 dicembre 2015. Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (16°00398). *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.15 del 20-01-2016.*
- Moncrieff G, Finlayson K, Cordey S, *et al.* First and second trimester ultrasound in pregnancy: A systematic review and metasynthesis of the views and experiences of pregnant women, partners, and health workers. *PloS One.* 2021;16(12):e0261096.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
- Sacca L, Zerrouki Y, Burgoa S, *et al.* Exploring measurement tools used to assess knowledge, attitudes, and perceptions of pregnant women toward prenatal screening: A systematic review. *Womens Health;* 2024. 20:17455057241273557.
- Shorey S, Lalor J, Pereira TL, *et al.* Decision-making and future pregnancies after a positive fetal anomaly screen: A scoping review. *J Clin Nurs.* 2023;32(17-18):5534-5549. doi:10.1111/jocn.16628.
- SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche). Linee guida per ecografia ostetrica e ginecologica. Cento (FE): Editeam gruppo editoriale; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sicog.it/wp-content/uploads/2021/11/LINEE-GUIDA-MINISTERIALI-SIEOG-2021-compresso.pdf> (ultimo accesso 13/02/2026).
- SIGO e GISS (Gruppo di Interesse Speciale Scientifico) in collaborazione con: AGUI, AOGOI, ONDA, SIEO, SIFES, SIGU, SIMP. Diagnosi prenatale non invasiva e invasiva. Roma: (Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia; 2023. Pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo: https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2024/10/LG-C003-SIGO_Diagnosi-prenatale.pdf (ultimo accesso 13/02/2026).
- SIGU. Checklist consulenza pre-test NIPT. Rev.1. Roma: Società Italiana di Genetica Umana; 2021. Disponibile all'indirizzo: https://sigu.net/wp-content/uploads/2021/06/CHECKLIST_CONSULENZA_PRE-TEST_NIPT-REV1_2021_.pdf (ultimo accesso 13/02/2026).
- Ternby E, Axelsson O, Ingvaldstad Malmgren C, *et al.* Factors influencing pregnant women's decision to accept or decline prenatal screening and diagnosis – a qualitative study. *J Community Genet.* 2024;15(6):711-721.
- Thorsen MM, Khanuja K, Mahoney RC, *et al.* Knowledge gaps and confidence in counseling about aneuploidy screening and testing: A survey of prenatal care clinicians. *Prenat Diagn.* 2024;44(3):297-303.
- Tramontano AL, Marano I, Orlandi G, *et al.* Maternal Reassurance, Satisfaction, and Anxiety after First-Trimester Screening for Aneuploidies: Comparison between Contingent Screening and Universal Cell-Free DNA Testing. *Diagnostics (Basel)* 2024;14(11):1198.
- UK-NSC (UK National Screening Committee). Update of a systematic review on prenatal cell-free DNA testing for fetal trisomies 21, 18 and 13 (twin/multiple pregnancies and DNA microarray technology). External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee. February 2019. Disponibile all'indirizzo: https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=938 (ultimo accesso 25/02/2026)
- Zhao Y, Xue Z, Geng Y, *et al.* Understanding knowledge, perception, and willingness of non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy: a survey among Chinese high-risk pregnant women. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1232942.

1.2. VALIDITÀ DIAGNOSTICA ED EFFICACIA DELLE INDAGINI PER LO SCREENING PRENATALE DELLE ANOMALIE FETALI STRUTTURALI

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?

Anomalie strutturali del feto si riscontrano nel 3-5% di tutte le gravidanze e contribuiscono significativamente alla natimortalità (20-25%), alla mortalità perinatale (45%) e alla mortalità infantile (4%) (ISS, 2022). Nella Tabella 1 sono riportate le stime del network per la sorveglianza epidemiologica delle anomalie congenite (EUROCAT, 2025) relative alla prevalenza in Europa di tutte le malformazioni e di quelle per singoli apparati. In oltre la metà dei casi si tratta di disordini genetici, nel 25-50% dei casi associati a malformazioni strutturali. Le malformazioni più frequenti coinvolgono l'apparato cardiovascolare (0,8%), seguite da quelle degli arti, dell'apparato renale e urinario e del sistema nervoso centrale. Sono definite malformazioni congenite maggiori quelle che hanno un impatto rilevante sulla salute, sullo sviluppo o sulla sopravvivenza del neonato, richiedendo spesso interventi medici o chirurgici immediati o a lungo termine.

Tabella 1. Prevalenza di tutte le malformazioni e per singoli apparati

| Malformazioni | Prevalenza per 10.000 nascite |
|----------------------------|-------------------------------|
| Tutte le malformazioni | 265,46 (264,58-266,35) |
| Sistema Nervoso Centrale | 27,41 (27,12-27,70) |
| Occhi | 4,30 (4,18-4,41) |
| Orecchie, faccia, collo | 1,83 (1,76-1,91) |
| Apparato cardiovascolare | 81,87 (81,37-82,36) |
| Apparato respiratorio | 4,05 (3,94-4,16) |
| Labio-palatoschisi | 15,05 (14,84-15,26) |
| Apparato gastroenterico | 18,35 (18,12-18,59) |
| Difetti parete addominale | 7,20 (7,06-7,35) |
| Apparato renale e urinario | 35,48 (35,16-35,81) |
| Apparato genitale | 22,72 (22,46-22,98) |
| Arti | 38,70 (38,36-39,04) |
| Altre anomalie/sindromi* | Min 0,04-max 4,95 |
| Disordini genetici | 57,62 (57,21-58,03) |

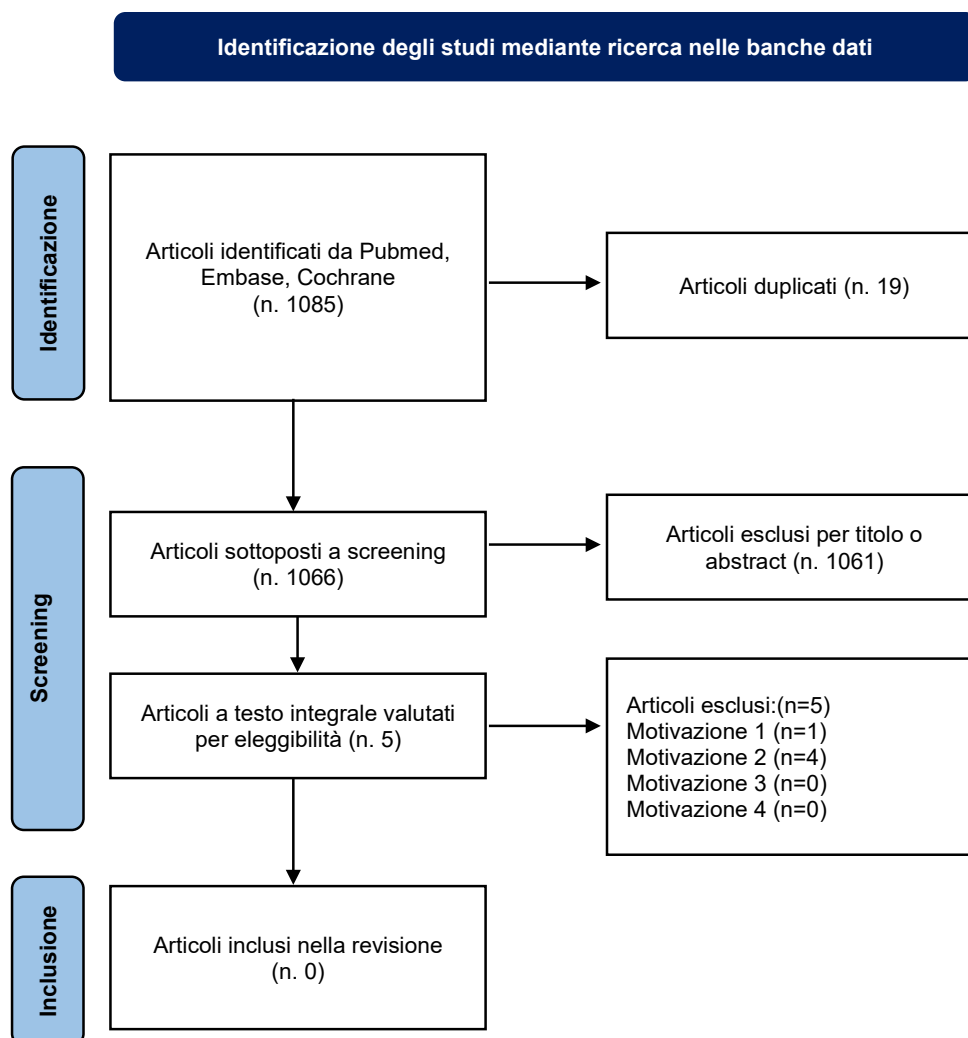
* Comprendono malformazioni da teratogeni e da infezione.

Rapporti di EUROCAT (2012) e del Registro Nazionale Malformazioni Congenite dell'ISS (Granata *et al.*, 2013) presentano raccomandazioni per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite. Alcune anomalie sono prevenibili con interventi specifici: ad esempio, l'assunzione di acido folico in epoca periconcezionale riduce il rischio di difetti del tubo neurale del 50-70% e di altre malformazioni, tra cui quelle cardiovascolari, del 10%-20% (ISS, 2022). Le vaccinazioni contro malattie infettive, come la rosolia, che notoriamente possono essere causa di gravi malformazioni se contratte in gravidanza, rappresentano un importante intervento di prevenzione primaria delle malformazioni congenite. Analogamente, gli interventi in epoca preconcezionale volti a evitare l'assunzione di farmaci o esposizioni professionali a rischio teratogeno sono altre forme di prevenzione delle malformazioni, così come il *counselling* sugli stili di vita e le raccomandazioni nutrizionali atti a ridurre il rischio malformativo.

La maggior parte delle malformazioni si verifica in gravidanze che non presentano fattori di rischio specifici (90% delle malformazioni del sistema nervoso centrale e del sistema cardiovascolare). La loro individuazione mediante ecografia in una fase precoce della gravidanza consente alla donna e al suo partner di prepararsi psicologicamente alla nascita del bambino, di organizzare il parto in una struttura con rapido accesso nel periodo neonatale a prestazioni specialistiche o a cure palliative, di ricorrere a eventuali terapie intrauterine o di decidere per l'interruzione della gravidanza. La complessità delle decisioni che devono essere prese dalla donna e dal suo partner e gli effetti psicosociali conseguenti al riscontro di anomalie strutturali nel feto richiedono una rigorosa valutazione delle *performance* diagnostiche (con particolare riferimento alla frequenza di falsi positivi), dei tempi di esecuzione dell'indagine ecografica e della sua accettabilità per la donna/coppia. La formazione dei professionisti che operano in quest'area diagnostica deve essere continua e deve riguardare, oltre alle abilità di esecuzione della procedura e di interpretazione dei risultati, anche lo sviluppo di competenze nel *counselling* che deve essere offerto prima e dopo l'esecuzione dell'indagine ecografica (Oggè *et al.*, 2006).

Interpretazione delle prove

Poiché la validità diagnostica dell'ecografia varia a seconda che venga valutata sull'intera popolazione delle donne in gravidanza (screening) o su un gruppo selezionato con specifici fattori di rischio, si precisa che in questa linea guida ci si riferisce esclusivamente all'ecografia di screening. Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 2 (Page *et al.*, 2021).



Motivazione 1= popolazione/contesto

Motivazione 2= intervento/questione affrontata

Motivazione 3= altro (es. protocollo di studio, studio pilota, pubblicazione solo dell'abstract)

Motivazione 4= dati/esiti non adeguati

Figura 2. QUESITO 1.2. "Validità diagnostica e l'efficacia nella pratica delle seguenti indagini per identificare le anomalie fetali strutturali maggiori": diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Primo trimestre di gravidanza: validità diagnostica ed efficacia nella pratica clinica dell'indagine ecografica eseguita di routine

Sono disponibili raccomandazioni di società scientifiche sulla sicurezza della procedura ecografica nel primo trimestre: le immagini devono essere ottenute in modalità bidimensionale e in tempo reale, utilizzando i più bassi livelli possibili di potenza, in modo da tenere bassi gli indici termico e meccanico. Il Doppler, sia a colore sia pulsato, deve essere utilizzato soltanto in caso di indicazione clinica (ISUOG, 2023; Simula *et al.*, 2021).

I progressi della tecnologia e la sempre maggiore esperienza degli ecografisti nell'esecuzione degli esami del primo trimestre, con l'adesione a un protocollo predefinito per lo studio dell'anatomia fetale, hanno aumentato le possibilità di riconoscimento delle malformazioni strutturali del feto già in epoca precoce fra 11 e 14 settimane di età gestazionale (ISUOG, 2023; Volpe *et al.*, 2022; Bromley & Platt 2024).

In uno studio retrospettivo di dati raccolti prospetticamente, condotto fra il 2009 e il 2018 in due ospedali del Regno Unito su 100.997 donne in gravidanza singola non selezionate (screening di popolazione) che hanno effettuato un'ecografia fra 11 e 13⁺⁶ settimane secondo un protocollo predefinito da parte di operatori accreditati (Syngelaki *et al.*, 2019), è stata osservata una sensibilità della metodica molto variabile, compresa tra meno del 10% e il 100%, a seconda della malformazione rilevata. Complessivamente, nella popolazione studiata, sono state riscontrate 1.720 malformazioni (1,7%), di cui il 27,6% (474) diagnosticate all'ecografia del primo trimestre. In particolare, rispetto a un precedente studio condotto dallo stesso gruppo (Syngelaki *et al.*, 2011), si è osservato un miglioramento nella sensibilità dell'ecografia del primo trimestre per la diagnosi di spina bifida (59% *vs.* 15%), malformazioni cardiache maggiori (52% *vs.* 34%) e labiopalatoschisi (35% *vs.* 5%); tale miglioramento, seppur non valutato dal punto di vista statistico mediante analisi inferenziale, è stato attribuito dagli autori sia all'aderenza a un protocollo standard per lo studio dell'anatomia fetale, sia al miglioramento della strumentazione.

Uno studio retrospettivo su 53.349 donne in gravidanza singola che hanno ricevuto un'indagine ecografica fra 11 e 13⁺⁶ settimane (Liao *et al.*, 2021) ha confermato un'ampia variabilità della sensibilità della metodica (da meno del 10% a oltre il 90%), in funzione dell'anomalia strutturale fetale riscontrata, con un valore complessivo del 43,1% (IC95% 40,6-45,5).

In una revisione sistematica con metanalisi (52 studi di disegno diverso pubblicati fra il 1999 e il 2023; 527.837 donne in gravidanza singola) sull'accuratezza diagnostica dell'ecografia a 11-14 settimane per un *set* predefinito di 16 malformazioni maggiori (Karim *et al.*, 2024), la sensibilità è risultata pari a 67,33% (IC95% 61,49-72,91), con notevoli differenze in base alla malformazione (da meno del 30% a più del 95%) e con un valore maggiore in caso di uso di un protocollo di indagine predefinito (67,5% *vs.* 44,5%). La specificità è risultata pari a 99,99% (IC95% 99,98-100,0), il valore predittivo positivo (VPP) a 95,94% (IC95% 93,12-98,04) e il valore predittivo negativo (VPN) a 99,86% (IC95% 99,81-99,90).

Una revisione sistematica con metanalisi (101 studi di disegno diverso pubblicati fra il 1997 e il 2022; 7.057.859 feti di cui 25.202 con anomalie strutturali) sull'accuratezza dell'ecografia del primo trimestre nel riconoscimento di anomalie fetali strutturali (Buijtendijk *et al.*, 2024), ha riportato una sensibilità complessiva del 37,5% (IC95% 31,1-44,3) e una sensibilità per le malformazioni letali del 91,3% (IC95% 83,9-95,5), con una specificità del 99,9% (IC95% 99,9-100,0) e un tasso di falsi positivi dello 0,08% (20 studi sull'ecografia del primo trimestre, 195.264 feti di cui 3.293 con anomalie strutturali).

Nei Paesi Bassi, l'ecografia del primo trimestre con valutazione dell'anatomia fetale è stata offerta come parte di uno studio di implementazione nazionale (*Implementation of First Trimester Anomaly Scan*, IMITAS). L'analisi condotta su 129.704 donne in gravidanza singola senza fattori di rischio ha evidenziato valori di sensibilità pari a 84,6% per le malformazioni maggiori e 31,6% (IC95% 29,4-33,9) per tutte le anomalie, specificità pari a 99,2% (IC95% 98,9-99,5), VPP 40,9% (IC95% 38,6-43,2) e VPN 98,8% (IC95% 98,7-99,0) (Lust *et al.*, 2025).

Un'analisi secondaria di questo studio prospettico nazionale è stata successivamente condotta al fine di definire la tipologia di anomalie fetali strutturali non identificate e i fattori associati alla mancata diagnosi (Bronsgest *et al.*, 2025). Delle 127.979/129.704 donne con esito normale dell'ecografia del primo trimestre, 1.164 (0,9%) hanno ricevuto una diagnosi di anomalia strutturale fetale all'ecografia del secondo trimestre (18-24 settimane), e 1.157 sono state rivalutate ecograficamente presso un centro di terzo livello per la diagnosi prenatale (in 7 casi si è osservata una morte intrauterina fetale prima della rivalutazione ecografica). In 1.008/1.157 (87,1%) feti, l'anomalia identificata nel secondo trimestre non era identificabile nel primo trimestre, mentre in 23 (2% di 1.157 donne e 0,02% di 127.979 donne con screening ecografico regolare del primo trimestre) si trattava di un'anomalia fetale diagnosticabile nel primo trimestre. La qualità delle immagini ecografiche acquisite nel primo trimestre nei 23 casi con anomalia fetale identificata nel secondo trimestre era peggiore rispetto a quella ottenuta in 19 controlli con screening ecografico regolare del primo e secondo trimestre e confermato alla nascita, secondo una valutazione eseguita da due esperti di diagnosi prenatale (mediana punteggio 45, range interquartile 37-51 nei casi con anomalia fetale *vs.* 50, range interquartile 49-52; $p=0,014$).

Essendo le cardiopatie le più frequenti malformazioni fetali e verificandosi nel 90% dei casi in gravidanze senza fattori di rischio, alcuni studi riportano separatamente o esclusivamente i risultati relativi alle anomalie dell'apparato cardiovascolare. Una metanalisi con revisione sistematica di 45 studi di disegno diverso (Karim *et al.*, 2022), che ha incluso 306.872 donne in gravidanza singola senza fattori di rischio con età gestazionale tra 11⁺⁰ e 14⁺⁶ settimane, ha riportato una sensibilità dell'ecografia del 55,80% (IC95% 45,87-65,50), specificità del 99,98% (IC95% 99,97-99,99) e VPP del 94,85% (IC95% 91,63-97,32). Le anomalie diagnosticate nel primo trimestre rappresentano il 63,67% di tutte le anomalie diagnosticate.

Non vi sono studi che riportino dati relativi all'impatto dell'ecografia del primo trimestre sugli esiti di mortalità perinatale e a lungo termine.

Uno studio di popolazione condotto in Inghilterra ha valutato l'effetto della presenza di un protocollo predefinito e delle sue caratteristiche sulla diagnosi precoce, entro 16 settimane, di anomalie fetali strutturali (Karim *et al.*, 2025^o). Lo studio ha previsto l'unione dei dati di un'indagine nazionale sui protocolli ecografici del primo trimestre in uso in tutti gli enti di gestione della salute materna (*trust*) del Servizio Sanitario Nazionale inglese con i dati del registro delle anomalie congenite del *National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service* (NCARDRS). I protocolli ecografici in uso sono stati classificati in quattro gruppi: A) assenza di valutazione dell'anatomia fetale all'ecografia del primo trimestre a 11-14 settimane; B) protocollo anatomico di base, con valutazione dell'estremo cefalico, degli arti e dell'inserzione del cordone ombelicale a livello dell'addome fetale; C) protocollo anatomico avanzato: come il base ma con aggiunta di valutazione dello stomaco o della vescica o di entrambi; D) protocollo anatomico esteso: come l'avanzato ma con l'aggiunta di valutazione del cuore fetale, della colonna vertebrale e del volto. È stata valutata la frequenza di 14 anomalie congenite maggiori definite *a priori* diagnosticate prima di 16 settimane di gestazione (tempo di esecuzione dell'ecografia del primo

trimestre e di quella in un centro di riferimento per sospetto di anomalia) nei quattro gruppi. L'indagine è stata condotta tra gennaio e giugno 2019 e ha coinvolto 131 *trust* di 9 regioni inglesi; la risposta è stata fornita da 110 *trust* (84%; 27 nel gruppo A, 22 nel gruppo B, 45 nel gruppo C e 16 nel gruppo D). Per lo studio sono stati considerati i dettagli di feti con almeno una delle 14 anomalie congenite predefinite diagnosticata in uno dei 110 *trust* che ha risposto all'indagine e con data prevista di parto tra aprile 2017 e marzo 2019 (5.895 feti su 1.030.224 gravidanze). La valutazione anatomica nel primo trimestre veniva eseguita routinariamente nel 75% (83/110) dei *trust*, sebbene con differenze nel protocollo di esecuzione dell'indagine ecografica. Complessivamente, 1.929/5.895 feti con anomalie strutturali sono stati identificati prima di 16 settimane (32,7%; IC95% 31,5-33,9). Il tasso di identificazione precoce delle 14 anomalie sopra elencate è risultato più basso nel Gruppo A (27,7%; IC95% 25,4-30,0), con un incremento progressivo della capacità diagnostica in relazione all'uso di un protocollo di esecuzione dell'ecografia, con valori di 31,2% (IC95% 28,5-34,1) nel Gruppo B, 33,2% (IC95% 31,3-35,2) nel Gruppo C e 40,4% (IC95% 37,3-43,4) nel Gruppo D ($p < 0,0001$ test del chi-quadro per trend). Condizioni quali acrania, onfalocele e gastroschisi venivano frequentemente identificate entro 16 settimane (95%, 89,4% e 75,9% dei casi, rispettivamente), indipendentemente dall'uso o meno di un protocollo di esecuzione dell'ecografia del primo trimestre e, nel caso di utilizzo, delle sue caratteristiche. Al contrario, per anomalie come l'encefalocele, le schisi facciali, la spina bifida, i difetti di riduzione degli arti e le principali malformazioni cardiache, la diagnosi entro 16 settimane risultava significativamente più elevata nei *trust* che utilizzavano un protocollo di esecuzione dell'indagine ecografica (Gruppo B, C e D) *vs.* i *trust* senza protocollo (Gruppo A) ($p < 0,01$).

In un recente documento di *Health Technology Assessment* (HTA) sono presentati i risultati di un questionario per esplorare le opinioni delle coppie in merito all'ecografia del primo trimestre per lo screening delle anomalie fetali strutturali (Karim *et al.*, 2025b). In particolare, sono stati intervistati 1.374 genitori tra novembre 2019 e gennaio 2021, suddivisi in due coorti: coorte A, con 1.199 genitori che accedevano al servizio di ecografia di 10 ospedali inglesi, e coorte B, con 174 genitori con precedente gravidanza complicata da anomalia strutturale del feto. Il 91% dei genitori nella coorte A e il 95% nella coorte B ha riportato il desiderio di eseguire un'ecografia del primo trimestre per screening di anomalie in una gravidanza successiva; inoltre, il 74% e l'82% dei genitori nella coorte A e B, rispettivamente, ha espresso il desiderio di essere informato di un'eventuale anomalia strutturale rilevata nel primo trimestre anche se la sua conferma può essere garantita solo a epoche gestazionali più avanzate.

Nel documento HTA sono inoltre inclusi i risultati di una procedura Delphi che ha coinvolto 172 professionisti inglesi per lo sviluppo di un protocollo per l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre per l'identificazione di anomalie fetali strutturali. È stato concordato che l'ecografia del primo trimestre dovrebbe essere eseguita tra 12⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane di gravidanza mediante sonda transaddominale, con uso della sonda transvaginale solo in caso di necessità e dovrebbe essere volta all'identificazione di almeno 8 anomalie maggiori (anencefalia, *body stalk anomaly*, ectopia cordis, encefalocele, oloprosoencefalia, gastroschisi, onfalocele, difetti di ostruzione delle vie urinarie) (*consensus* $\geq 80\%$).

L'impatto economico sul Servizio Sanitario Nazionale inglese della possibile introduzione dello screening delle anomalie fetali strutturali nell'ecografia del primo trimestre è stato valutato mediante un modello analitico decisionale applicato alla popolazione di donne in gravidanza singola che ricevono un'ecografia del primo trimestre in Inghilterra e nel Galles, utilizzando la

prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale inglese ed esprimendo i costi in sterline inglesi (anni di riferimento 2019-2020) (Campbell *et al.*, 2025). Si è considerata l'esecuzione di un'ecografia a 12-14 settimane con sonda transaddominale, volta a identificare almeno 8 anomalie maggiori (anencefalia, *body stalk anomaly*, ectopia cordis, encefalocele, oloprosoencefalia, gastroschisi, onfalocele, ostruzione delle vie urinarie inferiori). Gli esiti considerati hanno incluso anni di vita materni aggiustati per qualità (*Quality-Adjusted Life Years*, QALY), con un orizzonte temporale di 20 anni. Il modello è stato applicato a una popolazione di 616.307 donne in gravidanza singola, che rappresenta il numero di donne che hanno partorito un neonato vivo in Inghilterra e nel Galles nel 2020. La prevalenza di neonati affetti da almeno una delle 8 anomalie strutturali predefinite è stata dello 0,7%. Il modello ha stimato una riduzione del 50% delle interruzioni di gravidanza del secondo trimestre (da 779 a 392), con un corrispettivo aumento delle interruzioni nel primo trimestre (da 1.003 a 1.686); circa 3/5 di queste interruzioni precoci sono rappresentate da donne che avrebbero comunque interrotto la gravidanza nel secondo trimestre mentre i restanti 2/5 da donne che avrebbero, in assenza di un protocollo di screening ecografico delle anomalie fetali strutturali nel primo trimestre, portato avanti la gravidanza. Complessivamente, lo screening ha evitato la nascita di 263 neonati con anomalia. Lo screening è risultato associato a un incremento medio dei costi pari a 11 sterline inglesi per donna (IC95% 1-29) e a un guadagno medio di 0,002065 QALY materni (IC95% 0,00056-0,00358), con un ICER pari a 5.270 sterline inglesi per QALY guadagnato. Considerando una soglia di disponibilità a pagare 20.000 sterline per QALY, lo screening presenta una probabilità di costo-efficacia leggermente superiore al 95%, con un livello di incertezza del risultato basso. Ciò suggerisce che un ulteriore investimento economico per fare ricerca su questo argomento non sarebbe ragionevole.

Linee guida prodotte da società scientifiche e contenenti raccomandazioni sull'ecografia del primo trimestre per la diagnosi prenatale di anomalie strutturali del feto (Tabella 2) sono concordi nel sottolineare l'importanza della formazione degli operatori, dell'adesione a protocolli predefiniti per l'esecuzione dell'esame e della disponibilità di percorsi strutturati che prevedano, una volta posta o sospettata la diagnosi, l'invio a un centro di riferimento dove sia presente un gruppo multidisciplinare di esperti. Inoltre, le linee guida concordano sul fatto che la diagnosi precoce delle malformazioni fetali comporti benefici clinici e psicologici rilevanti. Nei casi di anomalie maggiori, l'esito più frequente è l'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) che, eseguita nel primo trimestre, è associata a una riduzione della morbosità materna e del rischio di disturbi post-traumatici rispetto alle procedure effettuate nel secondo trimestre. Infine, le linee guida raccomandano l'esecuzione di un'ecografia nel primo trimestre, fra 11 e 14 settimane, per confermare l'età gestazionale, identificare le gravidanze multiple ed eventualmente per lo screening delle trisomie 21, 18 e 13. Solo RANZCOG propone, con una raccomandazione forte e livello delle prove moderato, l'offerta a tutte le donne in gravidanza di due ecografie per lo screening delle malformazioni, una a 11-14 settimane e l'altra a 18-22 settimane (Tabella 2) (RANZCOG 2024).

Tabella 2. Ecografia del primo, secondo e terzo trimestre, misura della translucenza nucale, e dosaggio dell'alfafetoproteina: raccomandazioni di agenzie di salute pubblica e società scientifiche internazionali o estere per anno e Paese

| Paese/Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|---|---|
| <p>Australia e Nuova Zelanda</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RANZCOG (RANZCOG, 2024) | <p>A tutte le donne in gravidanza dovrebbero essere offerte due ecografie per lo screening delle malformazioni congenite, una a 11-14 settimane e una a 18-22 settimane, in quanto tale offerta si associa a maggiore sensibilità. Si raccomanda che i clinici che eseguono gli esami ecografici del primo e secondo trimestre seguano un protocollo strutturato per garantire la qualità dell'esame.</p> <p>Si raccomanda che in caso di identificazione ecografica di anomalia strutturale la donna venga indirizzata a uno specialista esperto in medicina fetale e diagnostica prenatale. A seconda del tipo di anomalia, può essere appropriato il riferimento a un centro di terzo livello che garantisca un approccio multidisciplinare all'assistenza della gravidanza.</p> |
| <p>Canada</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SOCG (SOCG, 2024) | <p>È opportuno offrire a tutte le donne in gravidanza un'ecografia del primo trimestre, idealmente tra 11 e 14 settimane di amenorrea, indipendentemente dall'opzione di screening per le aneuploidie scelta dalla donna, per confermare la vitalità della gravidanza, l'età gestazionale e il numero di feti; per verificare la corionicità in caso di gravidanza multipla e per effettuare una valutazione anatomica precoce e la misurazione della translucenza nucale. Lo screening sierico materno (con o senza translucenza nucale per la stima del rischio di aneuploidia) non deve essere effettuato se si esegue o si prevede l'analisi del DNA libero circolante.</p> <p>Una translucenza nucale aumentata (superiore a 3,5 mm) è un <i>marker</i> di anomalie cardiache, altre anomalie fetali strutturali e malattie genetiche come le RASopatie (inclusa la sindrome di Noonan). Si raccomandano fortemente la consulenza genetica e i test invasivi per la diagnosi, seguiti da test genetici avanzati e monitoraggio ecografico.</p> <p>È importante promuovere la formazione degli operatori sanitari che eseguono ecografie, compresi gli specialisti in medicina materno-fetale, i radiologi e i tecnici ecografisti, per migliorare l'accesso di tutte le donne canadesi a ecografie di alta qualità nel primo trimestre.</p> <p>Se viene rilevata un'anomalia strutturale fetale (non un <i>marker</i> isolato debole) all'ecografia del primo o secondo trimestre, indipendentemente dai risultati dei precedenti test genetici di screening, è opportuno offrire una consulenza genetica e test diagnostici invasivi con rilevazione rapida delle aneuploidie e, se il risultato rapido è normale o non conclusivo, procedere all'analisi su chip a DNA o al sequenziamento dell'esoma/genoma. Poiché il ruolo diagnostico del sequenziamento dell'esoma e del genoma fetale è un settore in rapida evoluzione, gli operatori che si occupano di assistenza materna in gravidanza devono esserne informati.</p> <p>La presenza di un <i>marker</i> isolato debole all'ecografia fetale del secondo trimestre non dovrebbe essere utilizzata per modificare il rischio a priori di aneuploidia in caso di gravidanza classificata a basso rischio sulla base di uno screening precedente.</p> <p>L'ecografia del secondo trimestre è il test di elezione per lo screening dei difetti del tubo neurale, aperti e chiusi. Lo screening ecografico nel primo trimestre è raccomandato soprattutto nelle donne a rischio moderato o alto, purché eseguito da operatori adeguatamente formati. L'alfafetoproteina sierica materna può essere utilizzata come strumento di screening primario in casi in cui la localizzazione geografica o fattori clinici (es. obesità) limitino la possibilità di eseguire tempestivamente un'ecografia di alta qualità tra 18 e 22 settimane di gravidanza.</p> |

| Paese/Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|--|---|
| Francia <ul style="list-style-type: none"> ▪ CNEOF (CNEOF, 2023) | <p>È raccomandata, se la donna in gravidanza lo desidera, un'ecografia per trimestre: la prima fra 11 e 13+6 settimane, la seconda fra 20 e 24 settimane e la terza fra 30 e 34 settimane.</p> <p>Alla prima ecografia: datazione della gravidanza; identificazione e caratterizzazione delle gravidanze multiple; valutazione del rischio di anomalie cromosomiche (se la donna lo desidera); ricerca di segni indicativi di eventuali patologie fetali (primo studio morfologico del feto).</p> <p>Alla seconda ecografia: ricerca di segni di eventuali patologie (studio morfologico e biometrico del feto); localizzazione della placenta; quantità di liquido amniotico.</p> <p>Alla terza ecografia: ricerca di segni di eventuali patologie (studio morfologico e biometrico del feto); localizzazione della placenta; quantità di liquido amniotico; determinazione della presentazione fetale.</p> |
| Germania, Austria, Svizzera <ul style="list-style-type: none"> ▪ DEGUM (DEGUM, 2024) | <p>Lo screening per le malformazioni fetali in una popolazione non selezionata distingue fra le malformazioni diagnosticabili, quelle potenzialmente diagnosticabili e quelle che non sono ancora riconoscibili con i metodi attualmente a disposizione nel primo trimestre (Livello di evidenza 1°, forte consenso 7/7).</p> <p>La sensibilità per le malformazioni strutturali non cromosomiche dipende anche dalla prevalenza di malformazioni gravi della popolazione studiata: è del 32% nel basso rischio e 60% nella popolazione a rischio (Livello di evidenza 1°, forte consenso 10/10).</p> <p>Se uno screening strutturato viene condotto precocemente in gravidanza, deve seguire un protocollo predefinito (Livello di raccomandazione B, livello di evidenza 1°, forte consenso 10/10).</p> <p>Lo screening per la diagnosi di malformazioni a 11-13 settimane deve essere seguito dallo screening nel secondo trimestre, a 18-23 settimane (Livello di raccomandazione A, livello di evidenza 1b, forte consenso 10/10).</p> <p>Prima di effettuare lo screening nel primo trimestre la donna dovrebbe essere informata circa le conseguenze psicologiche ed emozionali in caso di un riscontro anormale (Livello di raccomandazione B, livello di evidenza 1°, forte consenso 10/10).</p> |
| Regno Unito <ul style="list-style-type: none"> ▪ RCOG (RCOG, 2021) | <p>Offrire a tutte le donne una ecografia fra 11+2 e 14+1 settimane per determinare l'età gestazionale, riconoscere le gravidanze multiple ed effettuare, se richiesto, lo screening per la sindrome di Down, di Edwards e di Patau.</p> <p>Offrire lo screening per 11 anomalie predefinite a tutte le donne in gravidanza fra 18+0 e 20+6 settimane. Le procedure di screening possono essere completate fino a 23+0 settimane. Le 11 anomalie da ricercare sono: la sindrome di Edwards, la sindrome di Patau, l'anencefalia, la spina bifida, la palatoschisi, l'ernia diaframmatica, l'onfalocele, la gastroschisi, le malformazioni cardiache, l'agenesia renale bilaterale e la displasia scheletrica letale.</p> <p>Non offrire un'ecografia di routine dopo le 28 settimane nelle gravidanze singole non complicate.</p> |
| Stati Uniti <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACOG (ACOG, 2016) | <p>A diverse età gestazionali l'ecografia è un metodo accurato per definire l'età gestazionale, il numero dei feti, la vitalità del feto e la localizzazione della placenta e dovrebbe essere offerta a tutte le donne in gravidanza.</p> <p>Un esame ecografico nel secondo trimestre dovrebbe includere lo screening per le anomalie strutturali. Sebbene il riconoscimento di alcune anomalie sia possibile già a 11-14 settimane, l'utilizzo dell'ecografia per lo screening delle anomalie maggiori nel primo trimestre non dovrebbe rimpiazzare il più appropriato screening dell'anatomia fetale nel secondo trimestre. I benefici e le limitazioni dell'ecografia dovrebbero essere discussi con tutte le donne.</p> <p>In assenza di indicazioni specifiche, il momento migliore per eseguire l'ecografia è 18-22 settimane.</p> |

| Paese/Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|--------------------------------|--|
| ISUOG | <p>Ecografia del secondo trimestre</p> <p>A tutte le donne in gravidanza dovrebbe essere offerta una ecografia a metà gravidanza come parte dell'assistenza di routine in gravidanza (<i>raccomandazione grado B</i>).</p> <p>Un'ecografia nel secondo trimestre può essere eseguita fra circa 18 e 24 settimane di età gestazionale, considerando anche aspetti tecnici e normativi locali (<i>raccomandazione di buona pratica</i>).</p> <p>I professionisti che eseguono l'ecografia dovrebbero aver avuto un <i>training</i> per la pratica dell'ecografia diagnostica nelle donne in gravidanza (<i>raccomandazione di buona pratica</i>).</p> |
| (Salomon <i>et al.</i> , 2022) | |
| (ISUOG, 2023) | <p>Ecografia del primo trimestre</p> <p>Se non è stata effettuata un'ecografia precoce, è raccomandabile offrire la prima ecografia ad un'età gestazionale fra 11+0 e 14+0 settimane in quanto permette di fare tutte le valutazioni previste per l'inizio della gravidanza, cioè valutare la vitalità del feto, stabilire in modo accurato l'età gestazionale, determinare il numero di feti e, se richiesto, valutare l'anatomia fetale e il rischio di aneuploidie.</p> <p>Prima di iniziare l'esame, un professionista deve informare la donna/coppia circa i potenziali benefici e limiti dell'ecografia del primo trimestre (<i>raccomandazione di buona pratica</i>).</p> <p>Chi effettua l'ecografia dovrebbe aver seguito una formazione specialistica appropriata per l'esecuzione dell'ecografia in gravidanza (<i>raccomandazione di buona pratica</i>).</p> |
| (Khalil <i>et al.</i> , 2024) | <p>Ecografia del terzo trimestre</p> <p>In questa linea guida non si affronta il quesito relativo all'offerta di routine di un'ecografia dovrebbe a tutte le donne in gravidanza singola a basso rischio, dal momento che la disponibilità è diversa in base alle risorse e i clinici dovrebbero seguire linee guida locali.</p> |
| WHO (WHO, 2022) | <p>Una ecografia prima delle 24 settimane è raccomandata per tutte le donne in gravidanza per valutare l'età gestazionale, migliorare il riconoscimento delle malformazioni fetali e delle gravidanze multiple, ridurre le induzioni del travaglio per gravidanza oltre il termine e migliorare il vissuto della gravidanza per la donna.</p> |

Secondo trimestre di gravidanza: validità diagnostica ed efficacia nella pratica clinica dell'indagine ecografica eseguita di routine

L'esecuzione di un'ecografia di screening delle malformazioni nel secondo trimestre di gravidanza, proposta a un'epoca gestazionale variabile tra 18 e 24 settimane di età gestazionale, secondo un protocollo predefinito, è raccomandata da tutte le linee guida di società scientifiche e agenzie di salute pubblica (*vedi* Tabella 2).

Una revisione sistematica Cochrane con metanalisi di RCT (Kaeling Agten *et al.*, 2021) ha valutato l'effetto dell'ecografia di routine prima delle 24 settimane come parte di un programma di screening *vs.* l'utilizzo selettivo dell'ecografia o al suo mancato utilizzo. L'ecografia di routine prima delle 24 settimane è risultata associata a un maggior riconoscimento delle malformazioni fetali (rischio relativo, RR 3,45; IC95% 1,67-7,12; n. 2 studi, n. 387 donne). La metanalisi di quattro studi (n. 26.893 donne) ha mostrato un aumento delle interruzioni volontarie di gravidanza in seguito alla diagnosi di malformazioni maggiori (RR 2,36; IC95% 1,13-4,93). La revisione Cochrane presenta come principale limite l'utilizzo di studi datati; è tuttavia

improbabile che vengano condotti nuovi trial randomizzati, alla luce della diffusione dell'ecografia nella gestione clinica della gravidanza.

Un'ulteriore revisione sistematica Cochrane con metanalisi (87 studi di disegno diverso pubblicati fra il 1997 e il 2022; 7.057.859 feti, di cui 25.202 con anomalie strutturali) ha valutato l'accuratezza diagnostica dell'ecografia nel riconoscere le malformazioni fetali in gravidanze a basso rischio e non selezionate e ha confrontato i due approcci più diffusi per lo screening prenatale delle malformazioni: una sola ecografia nel secondo trimestre (18-24 settimane) *vs.* due ecografie, una nel primo e una nel secondo trimestre (Buijtendijk *et al.*, 2024). La sensibilità di una singola ecografia nel secondo trimestre è risultata pari a 50,5% (IC95% 38,5-62,4), con notevoli differenze per diversi organi e apparati: da un massimo di 77-83% per le malformazioni del sistema nervoso centrale e del sistema respiratorio al 32-33% di quelle dell'apparato cardiocircolatorio, gastroenterico e della regione volto/collo; anche per le singole anomalie la variabilità è risultata ampia. La specificità è risultata pari a 99,8% (IC95% 99,2-100), con un tasso di falsi positivi pari allo 0,2%. Per lo screening con ecografia sia nel primo che secondo trimestre la sensibilità è risultata pari a 83,8% (IC95% 74,7-90,1) e la specificità a 99,9% (IC95% 99,7-100,0), con un tasso di falsi positivi di 0,1%.

Una recente analisi dei dati raccolti tra il 2012 e il 2021 nel registro regionale toscano sulle anomalie congenite, componente del registro europeo EUROCAT e dell'*International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research*, ha riportato un tasso di identificazione (detection rate, DR) globale prenatale per 11 anomalie gravi isolate e non associate a sindromi (anencefalia, idrocefalo, encefalocele, spina bifida, trasposizione delle grandi arterie, cuore sinistro ipoplasico, difetto di riduzione degli arti, agenesia renale bilaterale, ernia diaframmatica, gastroschisi, onfalocele) dell'83% (Santoro *et al.*, 2025). In regione Toscana le donne in gravidanza ricevono un'ecografia nel primo trimestre nel contesto del test combinato per lo screening delle aneuploidie, un'ecografia nel secondo trimestre per lo screening delle anomalie congenite e un'ecografia nel terzo trimestre per lo screening della crescita fetale e di anomalie congenite a carattere evolutivo; l'esame ecografico è eseguito secondo un protocollo predefinito per ogni trimestre di gravidanza, come raccomandato dalla SIEOG. In particolare, si è evidenziata una DR >90% in 7 delle 11 anomalie analizzate nel periodo temporale osservato, con un sostanziale miglioramento rispetto ai periodi antecedenti (1992-2001 e 2002-2011), soprattutto per alcune malformazioni come la trasposizione delle grandi arterie, il cuore sinistro ipoplasico e l'ernia diaframmatica. La maggior parte dei casi di anomalia congenita è stato diagnosticato all'ecografia del primo o del secondo trimestre; casi di ernia diaframmatica hanno invece più frequentemente ricevuto una diagnosi più tardiva.

Una revisione sistematica e metasintesi di 17 studi qualitativi sulle opinioni e le esperienze di donne in gravidanza, dei loro partner e degli operatori sanitari (medici e ostetriche) relativamente all'utilizzo dell'ecografia di routine nel primo e secondo trimestre ha rilevato che le donne percepiscono l'esame come un'esperienza complessivamente positiva. (Moncrieff *et al.*, 2021). Tra i temi emersi, viene riportata la possibilità che la diagnosi di malformazione o di anomalie di incerto significato possa essere devastante e, in alcuni contesti, foriera di disuguaglianze, ad esempio nelle situazioni in cui il percorso per l'interruzione volontaria di gravidanza non risulti disponibile.

Terzo trimestre di gravidanza: validità diagnostica ed efficacia nella pratica clinica dell'indagine ecografica eseguita di routine

Le conoscenze sull'efficacia dell'ecografia del terzo trimestre nella diagnosi di malformazioni sono limitate e non sono disponibili protocolli uniformi per la valutazione dell'anatomia fetale mirata all'identificazione delle malformazioni in quest'epoca di gravidanza.

Un RCT olandese (13.046 donne in gravidanza singola, con età ≥ 16 anni) (Henrichs *et al.*, 2019) ha confrontato gli esiti fetali e materni in donne con gravidanze a basso rischio che avevano effettuato ecografia di routine nel terzo trimestre (a 28⁺⁰-30⁺⁰ settimane e 34⁺⁰-36⁺⁰ settimane) rispetto a donne che avevano ricevuto un'assistenza standard (misurazione lunghezza sinfisi-fondo ed ecografia solo su indicazione), seguite in 59 centri a gestione ostetrica. Il tasso di identificazione di anomalie fetali strutturali è stato considerato tra gli esiti secondari. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella frequenza di anomalie fetali strutturali identificate (esito secondario): 2,4% nel gruppo ecografia (167/7.040) *vs.* 2% (117/5.979) nel gruppo assistenza standard (OR aggiustato, aOR 0,97; IC95% 0,74-1,26). In questo RCT, l'ecografia è stata eseguita da professionisti con esperienza nella valutazione biometrica fetale e con una certificazione per lo screening delle anomalie fetali strutturali nel 73% dei casi; il 68% dei centri partecipanti faceva eseguire l'ecografia in un centro dedicato per tale esame mentre nel restante 32%, l'ecografia veniva eseguita nello stesso centro a gestione ostetrica.

Una revisione sistematica e metanalisi di 7 studi clinici randomizzati (23.643 donne in gravidanza singola senza fattori di rischio) ha confrontato il tasso di mortalità perinatale nel gruppo ecografia di routine (12.343 donne) *vs.* il gruppo assistenza standard con misurazione seriata della lunghezza fondo-sinfisi ed ecografia su indicazione clinica (11.300 donne) (Al-Hafez *et al.*, 2020). Non si sono osservate differenze statisticamente significative nei tassi di mortalità perinatale (esito primario: 0,4% *vs.* 0,3%; RR 1,14; IC95% 0,68-1,89), così come nel tasso di anomalie fetali strutturali diagnosticate (esito secondario: 3 studi, 19.745 gravidanze; 2% *vs.* 2%; RR 1,10; IC95% 0,79-1,53).

In una revisione sistematica con metanalisi di 13 studi di disegno diverso (142.000 donne in gravidanza singola che hanno eseguito un'ecografia di routine nel terzo trimestre tra 28 e 40 settimane), la prevalenza di malformazioni diagnosticate de-novo è risultata pari a 3,68/1.000 (IC95% 2,72-4,78) (Drukker *et al.*, 2021).

Uno studio prospettico inglese ha analizzato il tasso di anomalie fetali strutturali diagnosticate per la prima volta all'ecografia di routine nel terzo trimestre a 35⁺⁰-36⁺⁶ settimane di età gestazionale (Syngelaki *et al.*, 2025). Lo studio ha incluso 104.151 donne in gravidanza singola con ecografia nel terzo trimestre; il 100% di queste donne aveva eseguito anche un'ecografia nel secondo trimestre tra 19 e 24 settimane e il 92% anche nel primo trimestre tra 11 e 14 settimane. La valutazione anatomica fetale nel terzo trimestre era condotta secondo un protocollo predefinito da parte di operatori adeguatamente formati. Un'anomalia è stata identificata in 2.552 (2,5%) feti/neonati. Il 52,5% delle anomalie fetali strutturali è stato identificato all'ecografia del primo o del secondo trimestre, il 31,5% all'ecografia del terzo trimestre e il restante 16% dopo la nascita. L'incidenza di anomalie fetali diagnosticate per la prima volta all'ecografia delle 36 settimane era dello 0,77% (803/104.151), mentre l'incidenza di diagnosi postnatale era dello 0,39% (408/104.151). Le anomalie più comunemente identificate per la prima volta all'ecografia del terzo trimestre erano: idronefrosi, ventricolomegalia lieve, difetti del setto ventricolare, cisti ovarica, rene *duplex*, assenza unilaterale della fossa renale (con o senza rene pelvico) e cisti

aracnoidea. Tra le anomalie rilevate esclusivamente per la prima volta a questa epoca vi erano: cisti ovarica, acondroplasia, microcefalia, malformazione della vena di Galeno ed ematocolpo. Per quanto concerne anomalie fetali strutturali la cui diagnosi potrebbe modificare l'assistenza al momento del parto, come la coartazione aortica/arco aortico ipoplasico, l'atresia aortica o polmonare, la tetralogia di Fallot e la trasposizione delle grandi arterie, la maggior parte delle diagnosi è avvenuta all'ecografia del primo o secondo trimestre. In particolare, nella popolazione in studio di 104.151 donne, sono stati diagnosticati 29 casi di coartazione aortica/arco aortico ipoplasico, di cui il 65,5% nel primo o secondo trimestre, il 27,6% (8 casi) nel terzo trimestre e il 6,9% (2 casi) dopo la nascita; 4 casi di atresia aortica o polmonare, di cui il 100% nel primo o secondo trimestre; 15 casi di tetralogia di Fallot, di cui l'86,7% nel primo o secondo trimestre, il 6,7% (1 caso) nel terzo trimestre e il 6,7% (1 caso) dopo la nascita; 13 casi di trasposizione delle grandi arterie, di cui il 76,9% nel primo o secondo trimestre, il 7,7% (1 caso) nel terzo trimestre e il 15,4% (2 casi) dopo la nascita. Non è chiaro se le donne con diagnosi nel terzo trimestre di una di queste anomalie avesse o meno ricevuto l'ecografia del primo trimestre (8% della popolazione totale).

La linea guida della SIEOG (SIEOG, 2021) afferma che l'ecografia nel terzo trimestre a 34-36 settimane nella popolazione a basso rischio può identificare alterazioni della crescita fetale e anomalie congenite e sottolinea la migliore performance della ecografia rispetto alla valutazione della lunghezza fondo-sinfi nella identificazione della restrizione di crescita fetale e della macrosomia fetale, senza tuttavia formulare raccomandazioni graduate. Il panel della linea guida SIEOG (2021) raccomanda inoltre studi clinici specificatamente orientati a una valutazione dell'impatto dell'ecografia del terzo trimestre sulla mortalità e morbosità perinatale (raccomandazione positiva condizionata; raccomandazione tratta da linee guida di qualità moderata e da revisioni sistematiche di qualità moderata, solo una di qualità bassa).

Misurazione della translucenza nucale: validità diagnostica ed efficacia nella pratica clinica

La validità diagnostica e l'efficacia della misurazione della translucenza nucale (isolata o in associazione a test biochimici) nello screening delle aneuploidie è discussa nel quesito sulla validità diagnostica ed efficacia nella pratica degli esami del percorso diagnostico prenatale delle trisomie 21, 18 e 13 nelle diverse epoche di gravidanza.

In assenza di aneuploidie, una misura della translucenza nucale al disopra del 99° centile è associata ad aumentato rischio di malformazioni strutturali del feto, in particolare cardiopatie; pertanto, nel caso di tale riscontro è indicata l'esecuzione di un'ecografia per lo studio dettagliato dell'anatomia fetale (Bilardo *et al.*, 2007; Mula *et al.*, 2012; Khair *et al.*, 2023). Tuttavia, non vi sono prove che supportino la misurazione della translucenza nucale, al di fuori dello screening delle aneuploidie, con il solo scopo di individuare una popolazione a rischio di malformazioni strutturali del feto.

Nel contesto dello studio olandese IMTAS (Lust *et al.*, 2025°) sull'ecografia del primo trimestre con valutazione dell'anatomia fetale, sono stati analizzati i dati delle donne in gravidanza singola con un risultato anomalo della misurazione della translucenza nucale ($\geq 3,5$ mm), isolato o in associazione ad altre anomalie fetali strutturali, con l'obiettivo di valutare l'utilità clinica della misurazione della translucenza nucale in un contesto, come quello dei Paesi Bassi, dove il *cell-free*

fetal DNA (cffDNA) è offerto come test di screening universale dal 2017 (Lust *et al.*, 2025b). Durante il periodo di studio (1° novembre 2021 e 1° novembre 2022), 218 donne sono state inviate a un centro di terzo livello per approfondimenti diagnostici a seguito di riscontro di translucenza nucale $\geq 3,5$ mm. Il 61,9% (135/218) delle donne valutate presentava una translucenza nucale $\geq 3,5$ mm alla prima ecografia di approfondimento mentre nel 38,1% (83/218) la translucenza nucale era $< 3,5$ mm, dato spiegabile dall'intervallo di tempo intercorso tra l'invio e l'esecuzione dell'esame diagnostico. Dei 135 casi con translucenza nucale $\geq 3,5$ mm, il 61,0% (82/135) mostrava un aumento isolato della translucenza nucale mentre il 39,3% (53/135) presentava ulteriori anomalie ecografiche (anomalie strutturali, n. 31; idrope fetale, n. 11; uno o più *soft marker*, n. 11). La prevalenza di anomalie fetali strutturali nelle donne con translucenza nucale $< 3,5$ mm *vs.* $\geq 3,5$ mm all'ecografia di approfondimento è stata del 10,8% (9/83) *vs.* 48,1% (65/135). Anomalie genetiche sono state identificate in 15 delle 57 donne (26,3%) con reperto isolato di translucenza nucale aumentata (amniocentesi o villocentesi) e in 34 delle 50 donne (68,0%) con reperto di translucenza nucale aumentata combinato con ulteriori anomalie. Tra le 83 donne con translucenza nucale $< 3,5$ mm all'ecografia di approfondimento, in 12 casi (14,5%) sono state diagnosticate ulteriori anomalie fetali; anomalie genetiche sono state identificate in 7 delle 22 donne (31,8%) che hanno eseguito il test. Complessivamente, il 33,9% delle donne con evidenza di translucenza nucale $\geq 3,5$ mm all'ecografia di screening del primo trimestre, presentava anche o un'anomalia genetica o strutturale fetale, e tra le anomalie genetiche identificate, il 39,3% non è inclusa nella valutazione con test cffDNA (*es. copy number variations*).

Dosaggio dell'alfafetoproteina: validità diagnostica ed efficacia nella pratica clinica

Il dosaggio dell'alfafetoproteina nel siero materno, a partire dagli anni '80 del secolo scorso, è stato utilizzato per lo screening dei difetti di parete aperti, principalmente per i difetti del tubo neurale. Con l'introduzione del triplo e quadruplo test per lo screening delle aneuploidie, che comprendono anche il dosaggio dell'alfafetoproteina, il test ha continuato a essere utilizzato nella pratica clinica. La progressiva riduzione dell'impiego dei test di screening per le aneuploidie nel secondo trimestre ha sollevato il quesito sull'opportunità di eseguire il dosaggio dell'alfafetoproteina esclusivamente a scopo di identificazione del rischio di difetti di chiusura del tubo neurale, in assenza di altre indicazioni di screening.

Il dosaggio dell'alfafetoproteina nel siero materno ha sensibilità del 65-75% (Norem *et al.*, 2005; Dashe *et al.*, 2006) ed è poco specifica, potendo essere aumentata anche in gravidanze affette da altre patologie o che eventualmente le svilupperanno. Inoltre, il suo valore dipende da altre variabili come l'età gestazionale (Gwang *et al.*, 2023). Al contrario, i dati più recenti relativi allo screening ecografico dei difetti del tubo neurale riportano sensibilità e specificità molto elevati. Una revisione sistematica con metanalisi (87 studi di disegno diverso pubblicati fra il 1997 e il 2022; 7.057.859 feti, di cui 25.202 con anomalie strutturali) (Buijtendijk *et al.*, 2024) riporta sensibilità $> 85\%$ e specificità 100% per una sola ecografia del secondo trimestre e sensibilità $> 90\%$ e specificità 100% per ecografia del primo e del secondo trimestre. Una linea guida canadese (Douglas *et al.*, 2021) raccomanda l'ecografia come prima scelta per lo screening delle anomalie del tubo neurale, indicando il ricorso allo screening mediante AFP solo in casi particolari in cui l'ecografia non sia disponibile o vi siano fattori limitanti la sua adeguata esecuzione, come l'obesità materna.

Raccomandazioni

1. 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.
2. 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.
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 è risultata aumentata ($\geq 3,5$ mm), se si sospetta un'anomalia strutturale fetale o se sono presenti altri fattori di rischio per anomalia strutturale fetale.
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
5. Il dosaggio routinario dell'alfafetoproteina non deve essere offerto come screening delle anomalie fetali strutturali.

Raccomandazioni forti, qualità delle prove moderata

*Con il termine ecografia di riferimento si intende indicare una 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).

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

7. La formazione continua dei professionisti che eseguono ecografie in gravidanza dovrebbe essere componente vincolante dei loro curricula.
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 strutturale fetale, il riferimento della donna/coppia a un centro di medicina materno-fetale dotato di team multidisciplinare e di tecnologie adeguate.

Raccomandazioni di buona pratica clinica

Le Raccomandazioni 1-2 sono sostenute:

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

La Raccomandazione 4 è sostenuta:

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

La Raccomandazione 5 è sostenuta:

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

La Raccomandazione 6 è 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.

Bibliografia

- Al-Hafez L, Chauhan S, Riegel M, *et al.* Routine third-trimester ultrasound in low-risk pregnancies and perinatal death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 Nov;2(4):100242.
- Audibert F, Wou K, Okun N, De Bie I, Wilson RD. Prenatal screening for fetal chromosomal anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2024 Nov;46(11):102695. doi: 10.1016/j.jogc.2024.102695.
- Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, *et al.* Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(1):11-18.
- Bromley B, Platt L. First-trimester ultrasound screening in routine obstetric practice. *Obstet Gynecol.* 2024;43, 730-744.
- Bronsgest K, Lust EE, Zaaijer SCE, *et al.* Undetected cases after implementation of first-trimester anomaly scan in low-risk population: insights from the IMITAS study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2026 Jan;67(1):27-33.
- Buijendijk M, Bet B, Leeftang M, *et al.* Diagnostic accuracy of ultrasound screening for fetal structural abnormalities during the first and second trimester of pregnancy in low-risk and unselected populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2024;5(5):CD014715.
- Campbell HE, Karim JN, Papageorgiou AT, *et al.* per lo studio ACCEPTS. Evaluating the cost-effectiveness of antenatal screening for major structural anomalies during the first trimester of pregnancy: a decision model. *BJOG.* 2025 ;132, 638-647.
- CNEOF (Conférence Nationale d'Échographie Obstétricale et Fœtale). Rapport et recommandations. Révision 17 octobre 2023. Disponible all'indirizzo: https://www.revue-vision.com/sites/www.revue-vision.com/files/recommandations/cneof2023-2_compressed_compressed.pdf (ultimo accesso 13/02/2026).
- Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, *et al.* Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1623-1628.
- Douglas Wilson R, Van Mieghem T, Langlois S, Church P. Guideline No. 410: Prevention, screening, diagnosis, and pregnancy management for fetal neural tube defects. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021 Jan;43(1):124-139.e8. doi: 10.1016/j.jogc.2020.11.003.
- Drukker L, Bradburn E, Rodriguez G, *et al.* How often do we identify fetal abnormalities during routine third-trimester ultrasound? A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2021;128, 259-269.

- EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies), EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development). Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in national plans and strategies on rare diseases. EUROCAT, EUROPLAN; 2012. Disponibile all'indirizzo: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/EUROCAT-EUROPLAN-Primary-Preventions-Reccomendations.pdf> (ultimo accesso 13/02/2026).
- Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D (Ed.). Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/28).
- Gwang Jun Kim, Ji Su Seong, Jin A Oh. Prenatal screening for neural tube defects: from maternal serum alpha-fetoprotein to ultrasonography. Review Article Obstet Gynecol Sci 2023;66(1):1-10
- Henrichs J, Verfaillie V, Jellema P, *et al.* on behalf of the IRIS study group. Effectiveness of routine third trimester ultrasonography to reduce adverse perinatal outcomes in low risk pregnancy (the IRIS study): nationwide, pragmatic, multicentre, stepped wedge cluster 5500 women trial, BMJ. 2019;367, 15517.
- ISS. Malattie rare – Malformazioni congenite. Mortalità malformazioni congenite. Roma: Istituto Superiore di Sanità; pubblicato 2020, modificato 05/01/2022. Disponibile all'indirizzo: https://www.iss.it/malformazioni-congenite/-/asset_publisher/hQSIHEwC5XGJ/content/registro-nazionale-malformazioni-congenite (ultimo accesso 13/02/2026).
- ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology), Bilardo CM, Chaoui R, *et al.* ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023;61(1):127-143.
- Kaelin Agten A, Xia J, Servante J, *et al.* Routine ultrasound for fetal assessment before 24 weeks' gestation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;8(8):CD014698.
- Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorghiou AT; ACCEPTS study. First-trimester ultrasound detection of fetal heart anomalies: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022;59(1):11-25.
- Karim JN, Broughan JM, Aldridge N, *et al.* Impact of first-trimester ultrasound on early detection of major fetal anomalies: Nationwide population-based study of over 1 million pregnancies. PloS Med. 2025;22(11):e1004709.
- Karim JN, Campbell H, Pandya P, *et al.* Clinical and cost-effectiveness of detailed anomaly ultrasound screening in the first trimester: a mixed-methods study. Health Technol Assess. 2025b; 29(22):1-250
- Karim JN, Di Mascio D, Roberts N, Papageorghiou AT; ACCEPTS study. Detection of non-cardiac fetal abnormalities on ultrasound at 11-14 weeks: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2024;64(1):15-27.
- Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, *et al.* Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50, 429-441.
- Khair H, Hilary S, Al Awar S *et al.* Perinatal outcomes in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a retrospective cohort study from the United Arab Emirates. J. Clin. Med. 2023;12, 6358.
- Khalil A, Sotiriadis A, D'Antonio F, Da Silva Costa F, Odibo A, Prefumo F, Papageorghiou AT, Salomon LJ. ISUOG Practice Guidelines: performance of third-trimester obstetric ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2024;63(1):131-147.
- Liao Y, Wen H Ouyang S, *et al.* Routine first-trimester ultrasound screening using a standardized anatomical protocol. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(4), 396.e1.

- Lust EER, Bronsgeest K, Henneman L, *et al.* Clinical utility of nuchal translucency measurement in first-trimester ultrasound screening in a setting with first-tier NIPT for aneuploidy screening. *Prenatal Diagnosis* (2025b). 00 :1-9.
- Lust ER, Bronsgeest K, Henneman L, *et al.* Introduction of a nationwide first-trimester anomaly scan in the Dutch national screening program. *Am J Obstet Gynecol.* 2025a;232, 396.e1-19.
- Moncrieff KF, Cordey S, Mc Crimmon S, *et al.* First and second trimester ultrasound in pregnancy: A systematic review and metasynthesis of the views and experiences of pregnant women, partners, and health workers. *PlosOne.* 2021 16(12):e0261096.
- Mula R, Gonce A, Benna M, *et al.* Increased nuchal translucency and normal karyotype: perinatal and pediatric outcomes at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39, 34-41.
- Norem CT, Schoen EJ, WALTON DL, *et al.* Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstet Gynecol.* 2005;106:747-52.
- Oggè G, Gaglioti P, Maccanti S, *et al.* Prenatal screening for congenital heart disease with four-chamber and outflow-tract views: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28: 779-784.
- RANZCOG. Screening and diagnosis of fetal structural anomalies and chromosome conditions (C-Obs 35). Clinical Guideline. Version 3.0. Melbourne: The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; 2024. Disponibile all'indirizzo: <https://ranzco.edu.au/wp-content/uploads/Fetal-Anomalies-Clinical-Guideline.pdf> (ultimo accesso 13/02/2026).
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, *et al.* ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(6):840-856.
- Santoro M, Coi A, Masini G, *et al.* (2025). Prenatal detection rate of congenital anomalies over a period of 30 years: A population-based registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol;* 313: 114611.
- SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche). Linee guida per ecografia ostetrica e ginecologica. Cento (FE): Editeam gruppo editoriale; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sieog.it/wp-content/uploads/2021/11/LINEE-GUIDA-MINISTERIALI-SIEOG-2021-compresso.pdf> (ultimo accesso 13/02/2026).
- SIGO e GISS (Gruppo di Interesse Speciale Scientifico) in collaborazione con: AGUI, AOGOI, ONDA, SIEO, SIFES, SIGU, SIMP. Diagnosi prenatale non invasiva e invasiva. Roma: (Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia; 2023. Pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo: https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2024/10/LG-C003-SIGO_Diagnosi-prenatale.pdf (ultimo accesso 13/02/2026).
- Simula N, Brown R, Butt K, *et al.* Opinion de comité no 418 : Examen échographique prénatal complet entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021;43(8):1022-1031.
- SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine). Electronic address: pubs@smfm.org, Norton ME, Biggio JR, Kuller JA, Blackwell SC. The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):B2-B7. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.005.
- Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, *et al.* Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:90-102.
- Syngelaki A, Hammami A, Bower S, *et al.* Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54: 468-476.
- Syngelaki A, Mitsigiorgi R, Goadsby J, *et al.* Routine 36-week scan: diagnosis of fetal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025;65: 427-435.
- Volpe N, Sen C, Turan S, Sepulveda W, Khalil A, Rolnik DL, De Robertis V, Volpe P, Gil MM, Chaveeva P, Dagklis T, Pooh R, Kosinski P, Cruz J, Huertas E, D'Antonio F, Rodriguez Calvo J, Daneva Markova A. First trimester examination of fetal anatomy: clinical practice guideline by the World Association of

■ SNLG 1/2026

Perinatal Medicine (WAPM) and the Perinatal Medicine Foundation (PMF). *J Perinat Med.* 2022 Apr 25;50(7):863-877. doi: 10.1515/jpm-2022-0125.

Von Kaisenberg C, Kozłowski P, Kagan K-O, *et al.* First Trimester Diagnosis and Therapy at 11-13+6 Weeks of Gestation – Part 1. Guideline of the DEGUM, ÖGUM, SGUMGG, DGGG, ÖGG, Gynecologie Suisse. *Geburtsh Frauenheilk.* 2024;4:928-941.

WHO. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponibile all'indirizzo: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/ (ultimo accesso 01/02/2026).

1.3. VALIDITÀ DIAGNOSTICA ED EFFICACIA DELLE INDAGINI PER LO SCREENING PRENATALE DELLE TRISOMIE 21, 18 E 13

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?

Nell'insieme, le trisomie 21, 18 e 13 rappresentano circa il 66% delle aneuploidie maggiori identificate in epoca prenatale (Hui *et al.*, 2017), anche se la prevalenza dipende dall'età media della popolazione presa in esame.

La sindrome di Down, con una prevalenza di 1 su 1200 nati vivi, è in circa il 95% dei casi il risultato di una non disgiunzione del cromosoma 21 nell'oogenesi o nella spermatogenesi (trisomia 21). Gli errori meiotici che portano alla trisomia 21 si verificano più frequentemente nella meiosi materna (circa l'80% dei casi) e l'età materna avanzata rimane il principale fattore di rischio (Petersen & Mikkelsen, 2000). In casi più rari (circa il 5%) la sindrome è attribuibile a traslocazioni (trisomia 21 da traslocazione) o a non disgiunzioni mitotiche post zigotiche (trisomia 21 a mosaico). Si associano alla condizione disturbi dell'apprendimento di diversa entità. La maggior parte dei bambini con sindrome di Down impara a camminare, parlare, leggere e scrivere, sebbene in ritardo rispetto ai bambini non affetti dalla sindrome. La sindrome è anche associata a una aumentata incidenza di malformazioni congenite – in particolare anomalie cardiache e gastrointestinali – e di disordini del funzionamento della tiroide, disturbi respiratori, dell'udito e della vista. Circa la metà dei bambini con sindrome di Down nasce con difetti cardiaci che richiedono interventi chirurgici. Rispetto alla popolazione generale, i bambini affetti da sindrome di Down presentano stime di rischio relativo da 10 a 20 volte superiori per le leucemie infantili e da 200 a 400 volte superiori per la leucemia megacariocitica acuta. I tassi di sopravvivenza sono elevati e l'aspettativa di vita è di 55-60 anni (Petersen & Mikkelsen, 2000).

Anche nella sindrome di Edwards (trisomia 18) e nella sindrome di Patau (trisomia 13), il principale meccanismo eziologico è rappresentato dalla non disgiunzione meiotica e, in misura minore, dalla traslocazione e dalla non disgiunzione post-mitotica (Edwards *et al.*, 1960; Patau *et al.*, 1960). La sindrome di Edwards è la seconda più comune trisomia autosomica dopo la sindrome di Down, con una prevalenza di 1 su 5500 nati vivi (Kosho *et al.*, 2006). Le principali caratteristiche fenotipiche includono la restrizione di crescita intrauterina, ipertono, micrognazia, e accavallamento delle dita delle mani; in più del 50% dei casi si riscontra una malformazione cardiaca congenita e nel 75% dei casi malformazioni a carico dell'apparato gastrointestinale (es. malrotazione) (Pont *et al.*, 2006). La sindrome di Patau, con una prevalenza di 1 su 5000 nati vivi, è caratterizzata da multiple e gravi anomalie congenite. La triade classica è rappresentata da micro/anoftalmia, labiopalatoschisi e polidattilia, in più del 50% dei casi si osservano anomalie del sistema nervoso centrale, craniofacciali, cardiache, degli arti e dei genitali (Patau *et al.*, 1960, Wyllie *et al.*, 1994).

Il percorso diagnostico della sindrome di Down, di Edwards e di Patau include test di screening e test diagnostici.

I test genetici di screening comprendono: il test combinato (o bitest o duo test), il quadruplo test e l'analisi del DNA fetale libero (*cell-free fetal DNA*, cffDNA), denominato anche test prenatale

non invasivo (*Non Invasive Prenatal Testing*, NIPT); i test diagnostici comprendono la villocentesi e l'amniocentesi. I test possono essere eseguiti nel corso del primo (duo test, cffDNA, villocentesi) o del secondo trimestre (amniocentesi, quadruplo test).

I test di screening considerano l'uso di marcatori sierici quali la gonadotropina corionica umana (hCG, totale o frazione beta libera), la proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A), l'alfafetoproteina (AFP), l'estriolo non coniugato (uE3) e l'inibina A, eventualmente combinati a un esame ecografico, oppure la valutazione della frazione libera di DNA fetale (cffDNA) presente in circolo nel sangue materno. I test di screening permettono di ottenere una stima del rischio di avere un feto affetto da sindrome di Down, di Edwards e di Patau attraverso la combinazione delle informazioni ottenute dall'esame sierologico e/o dall'esame ecografico con l'età materna e l'epoca gestazionale. I risultati sono classificati come ad alto rischio se uguali o superiori a un livello di soglia concordato (*cut-off*).

In caso di risultato ad alto rischio del test, alla donna viene offerta la possibilità di eseguire accertamenti diagnostici invasivi quali il prelievo dei villi coriali o l'amniocentesi. La cariotipizzazione fetale mediante amniocentesi è considerata l'indagine *gold standard* per diagnosticare un feto affetto da sindrome di Down, di Edwards o di Patau. In passato, l'età materna ≥ 35 anni era considerata un'indicazione per la diagnosi prenatale invasiva (villocentesi, amniocentesi). Il miglioramento dei test di screening in termini di *performance* e il progressivo aumento delle donne che partoriscono oltre i 35 anni (Resta 2005) ha modificato le strategie di offerta della diagnosi prenatale, visto che l'esecuzione dell'amniocentesi a tutte le donne in gravidanza ≥ 35 anni risulterebbe oggi in una DR per la trisomia 21 del 50% con il 27% di falsi positivi e un valore predittivo positivo (VPP) di 0,2/100, ossia circa 500 procedure invasive per identificare un caso di trisomia 21.

Una revisione sistematica di studi di valutazione dei test sierici del primo e secondo trimestre, eseguiti da soli o in combinazione con l'esame ecografico del primo trimestre, per lo screening della sindrome di Down (6 studi, n. 154.354 donne in gravidanza, di cui 1.174 con feto con sindrome di Down), ha identificato le strategie di test-inclusive di età materna, misurazione della translucenza nucale e dosaggio della PAPP-A oppure del dosaggio di hCG, uE3, AFP e inibina A-come migliori dal punto di vista della accuratezza rispetto alle strategie basate sulla valutazione di un unico marcatore sierico o sulla sola misurazione della translucenza nucale nel primo trimestre (9 feti affetti da sindrome di Down identificati su 10 e un tasso di falsi positivi del 5%) (Alldred *et al.*, 2017°).

Una revisione sistematica di studi di valutazione di test ha stimato e confrontato l'accuratezza dell'esame ecografico del primo trimestre, da solo *vs.* in associazione alla valutazione di marcatori sierici. La combinazione di misurazione della translucenza nucale, dosaggio di PAPP-A e componente libera della beta hCG ed età materna presenta un'accuratezza diagnostica superiore al solo esame ecografico con misurazione della translucenza nucale: sensibilità 87% (IC95% 86-89%; 69 studi con 1.173.853 feti, di cui 6.010 con sindrome di Down) *vs.* 71% (IC95% 66%-75%; 50 studi con 530.874 feti, di cui 2.701 con sindrome di Down) per un tasso di falsi positivi del 5% (Alldred *et al.*, 2017b).

Le procedure invasive di villocentesi e amniocentesi sono associate a un rischio di complicazioni fetali e materne. Una revisione sistematica ha stimato il tasso di aborto spontaneo dopo villocentesi (7 studi, 13.011 procedure) pari all'1,39% (IC95% 0,76-2,02), con un rischio ponderato di aborto correlato alla procedura dello 0,20% (IC95% -0,13-0,52; $I^2 = 52,7\%$). Il

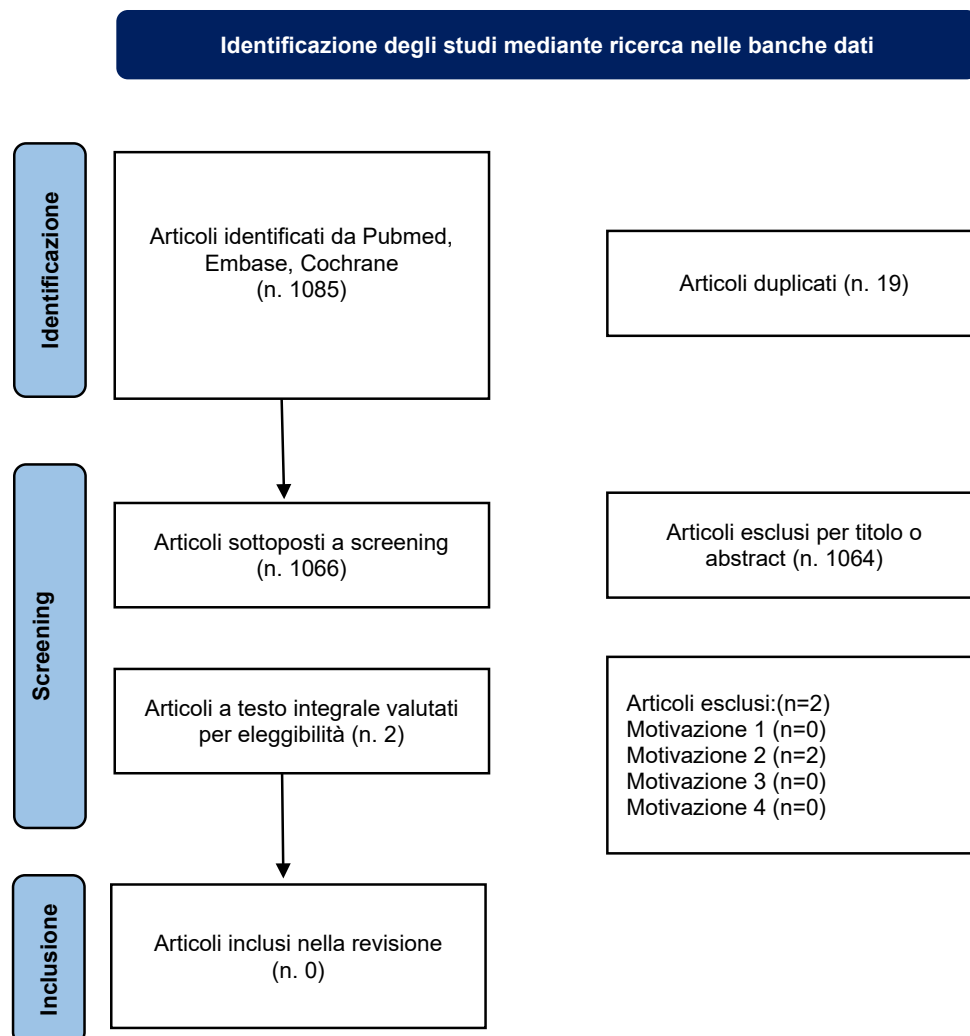
tasso di aborto spontaneo dopo amniocentesi (12 studi, 63.723 procedure) è stato stimato pari allo 0,91% (IC95% 0,73-1,09), con un rischio ponderato di aborto correlato alla procedura dello 0,30% (IC95% 0,11-0,49; $I^2 = 70,1\%$) (Salomon *et al.*, 2019). Il rischio risultava trascurabile se il confronto veniva ristretto a donne con profili di rischio analoghi per cromosomopatie nei gruppi di intervento e controllo. Il rischio correlato alla procedura di amniocentesi risultava pari allo 0,12% (IC95% da -0,05 a 0,30; $I^2 = 44,1\%$) e per la villocentesi a -0,11% (IC95% da -0,29 a 0,08; $I^2 = 0\%$).

Il rischio di perdita di liquido amniotico in seguito a villocentesi è risultato molto basso (<0,5% dei casi), così come il rischio di corionamniosite e infezione endouterina (1-2/3000) (Brambati *et al.*, 1990). Nel 10% dei casi le donne hanno registrato sanguinamento dai genitali esterni in seguito a villocentesi, particolarmente con la metodica di prelievo transcervicale (30% di rischio di sanguinamento vaginale) (Brambati *et al.*, 1990). Non sono stati segnalati casi di shock settico o decesso materno in pazienti sottoposte a villocentesi (Ghi *et al.*, 2016). Il rischio di aborto dopo villocentesi diminuisce all'aumentare dell'esperienza dell'operatore, mentre il rischio aumenta in caso di procedure che richiedono più tentativi oppure in feti di epoche gestazionali <10 settimane (Ghi *et al.*, 2016). Uno studio retrospettivo (5.243 donne che hanno eseguito villocentesi *vs.* 4.917 donne senza alcuna procedura invasiva) ha individuato quali fattori di rischio associati ad aborto in seguito a villocentesi l'appartenenza all'etnia afroamericana, il doppio passaggio dell'ago o la doppia aspirazione, la grave perdita ematica nel corso della villocentesi, l'età materna <25 anni, l'epoca gestazionale <10 settimane (Odibo *et al.*, 2008).

Il rischio di rottura delle membrane dopo amniocentesi è stimato pari all'1-2%, con prognosi più favorevole rispetto ai casi di rottura spontanea pretermine delle membrane (ACOG, 2007). Danni fetali e complicazioni materne gravi sono eventi estremamente rari: il rischio di corionamniosite e infezione endouterina è risultato molto basso (<0,1%), così come le lesioni fetali da ago, la sepsi e la morte materna (ACOG, 2007; Ghi *et al.*, 2016). L'esperienza dell'operatore e la sua conoscenza della procedura riducono il rischio di perdita fetale dopo amniocentesi. Il rischio di perdita fetale è aumentato nei casi in cui vengono effettuati più tentativi di passaggio dell'ago, in presenza di liquido amniotico ematico e di anomalie fetali. L'effetto di altri fattori di rischio quali fibromatosi uterina, malformazione uterina, ematoma sottocoriale, sanguinamento materno in atto o pregresso, BMI materno >40 kg/m², multiparità, infezione vaginale sintomatica, poliabortività non è stato provato (Ghi *et al.*, 2016).

Interpretazione delle prove

Il processo di screening e selezione degli studi realtivi validità diagnostica ed efficacia delle indagini per lo screening prenatale delle trisomie 21, 18 e 13 è descritto in Figura 3 (Page *et al.*, 2021).



Motivazione 1= popolazione/contesto

Motivazione 2= intervento/questione affrontata

Motivazione 3= altro (es. protocollo di studio, studio pilota, pubblicazione solo dell'abstract)

Motivazione 4= dati/esiti non adeguati

Figura 3. QUESITO 1.3. "Validità diagnostica e l'efficacia nella pratica degli esami del percorso diagnostico prenatale delle trisomie 21, 18 e 13": diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Test di screening

Test combinato

Negli anni '90 del secolo scorso è stato introdotto nella pratica clinica il test combinato, eseguito tra 11⁺⁰-13⁺⁶ settimane di età gestazionale – lunghezza vertice-sacro (*Crown-Rump Length*, CRL) del feto compresa tra 45 e 84 mm – che consiste nella combinazione di diversi parametri per il calcolo del rischio delle tre trisomie più frequenti. I parametri considerati sono: età materna, lo spessore della translucenza nucale e il dosaggio della componente libera della hCG (fβ-hCG) e della PAPP-A.

La sensibilità del test combinato per la trisomia 21 è di 80%-90% per un tasso di falsi positivi di 5% e un VPP del 7-10%. Uno studio retrospettivo (Jakus *et al.*, 2023), che ha valutato 6.898 donne in gravidanza, ha riportato una sensibilità e specificità del test dell'81% e del 96,8%, rispettivamente, con un *cut-off* di 1:250.

Una revisione sistematica di 65 studi di disegno diverso ha riportato una sensibilità del 91,9% con tasso di falsi positivi del 3,5% per la trisomia 18 e dell'83,1% con tasso di falsi positivi del 4,4% per la trisomia 13 (Metcalf *et al.*, 2014).

La linea guida italiana sull'esecuzione dell'ecografia in ambito ostetrico e ginecologico (SIEOG, 2021) raccomanda l'applicazione di un protocollo predefinito per l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre qualora la donna desideri eseguire il test di screening per le aneuploidie fetali nonché un programma di controllo di qualità della misurazione della translucenza nucale. Sia l'applicazione di un protocollo predefinito che il programma di controllo di qualità della misurazione della translucenza nucale hanno un effetto positivo sulla *performance* del test di screening (numero delle procedure invasive, sensibilità e specificità). Inoltre, la misurazione della translucenza nucale e l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre, secondo un protocollo predefinito, migliorano l'identificazione di altre anomalie congenite (Syngelaki *et al.*, 2019; Karim *et al.*, 2017).

cffDNA

Il cffDNA, chiamato anche NIPT, è il test di screening con la miglior *performance* per le trisomie 21, 18 e 13 nelle gravidanze singole, con una sensibilità e specificità, rispettivamente:

- 99,5% (IC95% 96,3-99,9) e 100% (IC95% 99,9-100) per la trisomia 21,
- 97,7% (IC95% 87,9-99,6) e 99,97% (IC95% 99,8-99,99) per la trisomia 18,
- 100,0% (IC95% 83,2-100) e 99,97% (IC95% 99,8-99,99) per la trisomia 13

e un tasso di falsi positivi dello 0,04% (IC95% 0,02-0,07) (Geppert *et al.*, 2020). Valori sovrapponibili di sensibilità e specificità sono riportati in altre revisioni sistematiche (Metcalf *et al.*, 2014, Taylor-Phillips *et al.*, 2016, Gil *et al.*, 2017, Rose *et al.*, 2022) e in un documento di *technology assessment* di *European Network of Health Technology Assessment* (Varela-Lema *et al.*, 2018). In quest'ultimo documento, nell'ambito di uno screening universale, l'accuratezza del cffDNA *vs.* il test combinato è risultata superiore, in misura statisticamente significativa, nei valori di specificità per la trisomia 21, 18 e 13 e di sensibilità per la trisomia 21; non differente per la trisomia 18 e 13 (Tabella 3).

Tabella 3. Performance del test combinato e del cffDNA come screening universale

| Aneuploidie | N. di studi | VP/ammalati VN/non ammaliati | Test combinato % (IC95%) | VP/ammalati VN/non ammaliati | cffDNA % (IC95%) | pvalue |
|--------------------|-------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------|---------|
| 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 |

VP, Veri Positivi; VN, Veri Negativi.

Il VPP aumenta con l'aumentare della prevalenza della patologia e, pertanto, con l'età materna avanzata; il VPP nelle donne di 25 anni è pari a 33%, 13% e 9% per trisomia 21, 18 e 13, rispettivamente, mentre nelle donne di ≥ 40 anni è pari a 87%, 68% e 57%, rispettivamente (ACOG 2015^o). In una revisione sistematica sulla *performance* diagnostica del cffDNA nella popolazione generale di donne in gravidanza (n. 75 studi; n. 35 studi per la trisomia 21, n. 21 studi per la trisomia 18 e n. 19 studi per la trisomia 13) sono riportati VPP e valore predittivo negativo (VPN) rispettivamente del 91,78% (IC95% 88,43-94,23) e 100% (IC95% 99,99-100) per la trisomia 21; 65,77% (IC95% 45,29-81,68) e 100% (IC95% 100-100) per la trisomia 18; 37,23% (IC95% 26,08-49,93) e 100% (IC95% 100-100) per la trisomia 13 (Rose *et al.*, 2022).

La *performance* del test può essere influenzata dalla presenza di mosaicismi fetali o placentari, *vanishing twin*, anomalie cromosomiche materne, obesità materna e neoplasie materne (SIGU 2020). Nonostante ciò, il cffDNA presenta un più basso tasso di falsi positivi rispetto al test combinato, portando così a una riduzione di oltre il 50% delle procedure invasive rispetto a quest'ultimo e, conseguentemente, a una riduzione del tasso di aborti post-procedura (Morris *et al.*, 2014, Van Den Bogaert *et al.*, 2021, Sebire *et al.*, 2024).

La metodica utilizzata può variare da test a test: alcuni utilizzano la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) per amplificare i frammenti di DNA fetale e, a seguire, la metodica del *Next-Generation Sequencing* (NGS), mentre altri utilizzano l'analisi del *microarray* cromosomico (Varela-Lema *et al.*, 2018). L'approccio NGS e il software utilizzato per l'analisi e l'interpretazione dei risultati del cffDNA variano da test a test, con differenti standard di qualità e modalità di refertazione.

In circa l'1-3% dei casi, il cffDNA non fornisce un risultato ("no result") a causa di una bassa frazione fetale e/o di un'adeguatezza qualitativa. La frazione fetale è la percentuale di frammenti di cffDNA derivati dal citotrofoblasto in rapporto al cffDNA totale circolante nel sangue materno. Tra 10⁺⁰ e 20⁺⁰ settimane di età gestazionale, la frazione fetale media varia tra il 10% e il 15% (Canick *et al.*, 2013)

e rappresenta un indicatore della qualità del campione in analisi e della confidenza statistica dei risultati. Dato che il calcolo statistico del rischio al di sotto di determinate percentuali di frazione fetale non è attendibile, alcuni software di analisi non forniscono un risultato. Ne deriva che la soglia minima di frazione fetale dovrebbe essere determinata e ottimizzata in ogni singolo laboratorio. Risultati non conclusivi possono essere determinati, oltre che da una bassa frazione fetale, da altre cause di tipo biologico, correlabili al tipo di tecnologia utilizzata o ai parametri di qualità adottati da ciascun laboratorio. È quindi essenziale che vengano fornite alla gestante le seguenti informazioni: 1) se il test misura o meno la frazione fetale e se la riporta nel referto; 2) *cut-off* minimo di frazione fetale adottato dal laboratorio; 3) tasso interno dei risultati non conclusivi possibilmente divisi tra bassa frazione fetale e scarsa qualità, e tra primo e secondo prelievo; 4) descrizione dei principali fattori noti che possono essere causa di risultati non conclusivi (per bassa frazione fetale o per scarsa qualità); 5) *policy* del laboratorio riguardo ai risultati non conclusivi (SIGU, 2020). Il CSS nel documento “Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) in sanità pubblica” (2021) raccomanda che le analisi del cfDNA siano eseguite esclusivamente presso strutture nazionali specializzate con comprovata esperienza e/o che abbiano integrato nei processi produttivi interni tecnologie validate e che siano dotate di infrastrutture e competenze, comprese quelle bioinformatiche, indispensabili per analizzare e interpretare i dati; inoltre, il CSS raccomanda che i criteri di accreditamento delle strutture includano la verifica di un’adeguata certificazione e la partecipazione regolare a controlli di qualità nazionali e internazionali (CSS 2021). In aggiunta, viene raccomandato lo sviluppo di un modello *hub* e *spoke* nazionale, al fine di concentrare l’esecuzione del cfDNA presso un numero ristretto di centri (*hub*) con comprovata esperienza, permettendo sia l’ottimizzazione dell’esecuzione dell’analisi del cfDNA che l’abbattimento dei costi associati.

Nell’evenienza di un “no result”, la probabilità di una trisomia 18 o 13 è aumentata (circa 5%) (Norton *et al.*, 2012). In circa il 50-60% dei casi di “no result” al primo prelievo, la ripetizione del prelievo porterà a un risultato conclusivo. Se al prelievo ripetuto si ottiene ancora un “no result” (1-2% dei casi) è raccomandato fornire una consulenza genetica per discutere con la donna il percorso più appropriato, valutando anche la possibilità di eseguire un test genetico invasivo diagnostico e un’ecografia, se non già eseguita, specificatamente orientata alla misurazione della translucenza nucale (ACOG, 2020; SIGU, 2020; CSS, 2021). Nel definire il percorso più opportuno occorre considerare le valutazioni ecografiche, la settimana di età gestazionale, i risultati di eventuali test di screening eseguiti precedentemente e la disposizione della donna all’esecuzione di prelievi invasivi. In presenza di un risultato non conclusivo per bassa frazione fetale in assenza di altre condizioni note che la possano influenzare, la donna deve essere informata dell’aumentato rischio di aneuploidie (SIGU, 2020). In presenza di anomalie ecografiche, inclusa una misurazione della translucenza nucale $\geq 3,5$ mm, è raccomandato proporre una diagnosi prenatale invasiva (SIGU, 2020). Nei casi in cui l’ecografia risulti normale e non vi siano rischi a priori, le possibili opzioni da valutare sono: 1) solo monitoraggio ecografico; 2) test di screening alternativo qualora l’epoca gestazionale sia compatibile con i limiti previsti per la valutazione del rischio ecografico e/o biochimico (es. test combinato); nel caso in cui sia stato precedentemente eseguito un test di screening, il livello di rischio per la gestante sarà quello definito dal test effettuato; 3) diagnosi prenatale invasiva; 4) eventuale *follow-up* postnatale. Le conoscenze disponibili non indicano che l’esecuzione di un altro test cfDNA, con una tecnologia alternativa, possa avere successo (SIGU, 2020).

Un ipotetico scenario realizzato dallo *European Network of Health Technology Assessment* (EuroNetHTA) (Varela-Lema *et al.*, 2018) ha valutato la *performance* del cfDNA come screening contingente nelle donne con gravidanza singola risultate ad alto rischio al test combinato ($\geq 1:300$).

A un valore di sensibilità dell'87,26% (IC95% 85,18-89,09) e di specificità del 95,50% (IC95% 94,86-96,05) per il test combinato come screening universale, assumendo una prevalenza di trisomia 21 pari a 24/10.000 nati vivi e che tutte le donne con test combinato ad alto rischio eseguano il cffDNA, sensibilità, specificità, VPP e VPN del cffDNA contingente in una ipotetica coorte di 100.000 donne in gravidanza singola risulterebbero rispettivamente: 86,7% (IC95% 82,2-90,4), 100% (IC95% 99,9-100), 99,1% (IC95% 96,7-99,7) e 100% (IC95% 99,9-100).

Il confronto delle due strategie di screening (cffDNA universale *vs.* contingente) dell'HTA evidenzia reciproci vantaggi e svantaggi. Lo screening universale con cffDNA riduce il numero di casi di trisomia 21 non diagnosticati in epoca prenatale, ma comporta l'esecuzione di un maggior numero di procedure invasive (più precisamente, si riduce il numero di procedure invasive non necessarie, ma aumenta il numero totale di procedure invasive eseguite); l'uso del cffDNA come screening contingente comporta una minore DR per la trisomia 21, ma permette di ridurre in modo significativo il ricorso alle procedure invasive (Tabella 4).

Tabella 4. Confronto di risultati di simulazione su ipotetica popolazione di 100.000 donne in gravidanza

| Numerosità | Solo test combinato | Solo cffDNA | Test combinato e cffDNA contingente |
|---|---------------------|----------------|-------------------------------------|
| N. di test combinati eseguiti (%) | 100.000 (100) | - | 100.000 (100) |
| N. di cffDNA 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 (86,7) |
| 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) |

Le stime riportate in Tabella 4 potrebbero risultare diverse includendo i “no result” al test del cffDNA; non è stato possibile introdurre nell'analisi questa variabile per assenza di informazioni sul numero di casi di trisomia tra le donne con “no result” (Varela-Lema *et al.*, 2018). La qualità delle prove sull'accuratezza del cffDNA per le tre trisomie nella popolazione generale e in quella a rischio intermedio e/o alto è risultata, secondo GRADE, da molto bassa (trisomia 13 e 18) a moderata (trisomia 21). Una limitazione delle conoscenze disponibili è rappresentata dall'insufficienza di informazioni sulla capacità discriminativa di cffDNA *vs.* test combinato nel riconoscimento dei difetti del tubo neurale e di altre anomalie cromosomiche di maggiore rilevanza clinica. In tale contesto appare clinicamente rilevante includere una valutazione ecografica sistematica tra le prestazioni offerte alle donne in gravidanza che scelgono il test cffDNA come modalità di screening primario. Secondo *EuroNetHTA* (Varela-Lema *et al.*, 2018), le limitazioni metodologiche e la disomogeneità degli studi disponibili non consentono, allo stato attuale, di definire in modo univoco il percorso diagnostico prenatale più appropriato ed è necessario promuovere studi prospettici di confronto, condotti con disegni metodologicamente robusti, che valutino in maniera integrata la capacità discriminativa complessiva delle anomalie fetali, unitamente ai tassi di interruzione volontaria e spontanea di gravidanza.

Una valutazione HTA condotta in Ontario (Canada) ha confrontato l'impiego del test cffDNA come strategia di screening contingente *vs.* test combinato isolato. L'utilizzo di cffDNA in modalità screening contingente è risultato incrementare la DR dei feti affetti, accompagnato da una riduzione del ricorso a procedure diagnostiche invasive, con un impatto complessivamente

contenuto sui costi totali dello screening prenatale. Nel confronto screening contingente *vs.* screening universale basato su test cffDNA, la seconda modalità ha determinato un aumento della DR e, parallelamente, un incremento del numero di test diagnostici invasivi e dei costi complessivi, stimati in circa 35 milioni di dollari canadesi annui per la popolazione generale di donne in gravidanza (Health Quality Ontario, 2019).

Gli studi di costo-efficacia del cffDNA come test di screening universale rispetto a quello contingente mostrano risultati eterogenei, influenzati principalmente da variabili quali 1) diverso costo del cffDNA considerato (negli studi compreso fra 288 euro e 776 euro); 2) tasso di utilizzo del cffDNA; 3) *cut-off* di rischio definito per il test combinato in caso di utilizzo contingente del cffDNA; 4) età delle donne in gravidanza che eseguono lo screening; 5) orizzonte temporale dell'analisi; 6) prospettiva utilizzata nella valutazione dei costi (CSS, 2021; García-Pérez *et al.*, 2018). Solo raramente questi studi hanno incluso i costi inerenti alla gestione dell'informazione alla gestante, oltre ai costi delle procedure diagnostiche (Nikita *et al.*, 2019). In generale, gli studi disponibili riconoscono un elevato Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (RICE, *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) del cffDNA universale, ma un valore di costo-efficacia del cffDNA contingente più ragionevole rispetto al suo utilizzo universale in gravidanza (CSS, 2021; García-Pérez *et al.*, 2018).

In uno studio di simulazione italiano sono stati considerati sia i costi diretti delle procedure diagnostiche (stimati in 300 euro per test cffDNA) sia i costi indiretti associati alla gestione della gravidanza, inclusi quelli legati alle perdite fetali. In questo modello, l'impatto economico derivante dall'introduzione del test cffDNA come metodo di screening contingente, applicato alle gravidanze con rischio pari o superiore a 1:1.000 al test combinato, risulterebbe associato a un incremento del 3% della DR delle trisomie e a una riduzione del 71% nel numero di procedure diagnostiche invasive (Prefumo *et al.*, 2019). Nel complesso, l'adozione del test cffDNA in modalità contingente risulterebbe associata a una riduzione complessiva della spesa stimata in circa 19 milioni di euro (84,5 milioni di euro per l'utilizzo esclusivo del test combinato rispetto a 65,5 milioni di euro per la strategia combinata test combinato + cffDNA contingente). L'introduzione del test cffDNA come test contingente per le gravidanze con rischio $\geq 1:1.000$ si configurerebbe quindi come una scelta favorevole anche dal punto di vista dell'economia sanitaria, in quanto associata a una riduzione della spesa a breve termine.

L'analisi di impatto sul budget, condotta dal Gruppo di Lavoro del CSS su una popolazione campione di 500.000 gravidanze e riportata nel documento "Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) in sanità pubblica" (CSS, 2021), ha stimato i costi complessivi associati all'introduzione del test cffDNA nelle strategie di screening prenatale. L'adozione del test cffDNA in modalità contingente comporterebbe un costo aggiuntivo compreso tra 13,6 e 18,8 milioni di euro, a seconda del *cut-off* di rischio applicato (1:11-1:1.000 oppure 1:101-1:1.000) e dell'eventuale esecuzione della villocentesi nei casi "no result". Per contro, lo scenario di screening universale con test cffDNA è stato stimato in un intervallo di costo compreso tra 95,2 e 101,2 milioni di euro. Nell'analisi sono stati considerati i seguenti costi unitari: 300 euro per il test cffDNA, 80 euro per il test combinato e 600 euro per la villocentesi. Il costo soglia che il test cffDNA dovrebbe raggiungere per garantire un impatto neutrale sulla spesa complessiva-ossia un livello di spesa equivalente a quello associato all'attuale strategia di screening basata sul test combinato universale-è stato stimato tra 97 e 109 euro per lo screening universale e tra 57 e 149 euro per lo screening contingente. Nella modellizzazione dei diversi scenari di implementazione, basata su ipotesi di variazione del costo unitario del test cffDNA, lo screening universale con test cffDNA risulterebbe economicamente più vantaggioso, rispetto alla strategia contingente, qualora il costo del test fosse inferiore a 100 euro per unità.

Considerando che l'utilizzo del cffDNA come test contingente (rischio $\geq 1:1.000$) *vs.* universale presenta valori di costo-efficacia inferiori, ha un impatto minore sulla spesa per l'individuazione delle principali aneuploidie, supera il problema dei "no result" e permette di mantenere i vantaggi dello screening primario con il test combinato che include l'effettuazione dell'ecografia del primo trimestre (CSS 2021, SIGO 2023, Audibert *et al.*, 2017, UK-NSC 2019, Okun *et al.*, 2014), il test cffDNA è stato proposto come test contingente, ossia da eseguire in seguito a rischio alto o intermedio ottenuto con il test combinato ($\geq 1:1000$) dal CSS nel documento "Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) in sanità pubblica" (CSS, 2021) e dalla SIGO nella linea guida "Diagnosi prenatale non invasiva e invasiva" (SIGO, 2023). Nelle donne con rischio $\geq 1:10$ al test combinato è raccomandato proporre sempre la diagnosi prenatale invasiva in quanto queste gravidanze sono caratterizzate da un'elevata prevalenza di feti affetti da anomalie cromosomiche quali trisomie 21, 18 e 13 o da altre anomalie cromosomiche/genetiche non identificabili con il cffDNA (CSS, 2021).

La Regione Emilia-Romagna, sulla base dei risultati del *technology assessment* di *EuroNetHTA* (Varela-Lema *et al.*, 2018), di una valutazione economica locale e in seguito all'attivazione e completamento di una fase pilota, ha deliberato di offrire il test cffDNA, esente da compartecipazione alla spesa, come screening universale nelle donne in gravidanza singola e gemellare bigemina dal 1° luglio 2024, indicando il Laboratorio Unico Metropolitan dell'AUSL di Bologna come laboratorio di riferimento per l'esecuzione delle analisi (Delibera Regionale n. 988 4 giugno 2024). L'offerta dello screening è rivolta alle donne in gravidanza residenti sul territorio regionale, oppure assistite dal Servizio Sanitario Regionale (SSR) oppure prese in carico dai servizi del SSR, a partire da 10 settimane di età gestazionale. Al momento della pubblicazione di questa linea guida non sono disponibili i risultati della fase pilota dell'offerta del test cffDNA come screening universale in Regione Emilia-Romagna. Il test cffDNA è offerto, esente da compartecipazione alla spesa, come screening universale nelle donne in gravidanza singola e gemellare anche in Valle d'Aosta, dal 1° luglio 2024 (Delibera regionale n. 97 5 febbraio 2024).

L'esenzione dalla compartecipazione al costo del test cffDNA come screening universale è attualmente prevista, oltre che in Italia (limitatamente alla Regione Emilia-Romagna e Valle d'Aosta) per lo screening delle trisomie 21, 18 e 13 (Delibera Regionale n. 988 4 giugno 2024, Delibera regionale n.97 5 febbraio 2024), in Belgio per lo screening della sola trisomia 21. La modalità screening contingente è prevista in Inghilterra, Danimarca, Francia, Svizzera, Paesi Bassi e in alcune Regioni dell'Italia (Lombardia, Piemonte, Basilicata, Sardegna, Provincia Autonoma di Trento e Bolzano, Friuli Venezia-Giulia), sebbene con differenti *cut-off* di rischio (es. 1:150 in Inghilterra, 1:300 in Danimarca, 1:1.000 in Francia, 1:1.000 in Regione Lombardia) (Varela-Lema *et al.*, 2018, Vacca, 2024). Le Regioni Puglia e Toscana prevedono una quota di compartecipazione alla spesa per la modalità screening contingente (*cut-off* di rischio 1:1.000) (Vacca, 2024).

La diffusione dell'utilizzo del test cffDNA nella pratica clinica (Gadsbøll *et al.*, 2020) ha portato a una crescente consapevolezza tra i professionisti dell'importanza dell'adeguata consulenza pre-test, per consolidare le eventuali informazioni in possesso della donna e per garantirle una scelta consapevole, informandola adeguatamente sulle caratteristiche e limiti del test (SIGU 2021). Alla donna che accede al cffDNA come test contingente dopo test combinato ad alto rischio è importante spiegare che il risultato non implica la conferma o l'esclusione di un'aneuploidia fetale e che l'esecuzione del test cffDNA potrebbe ritardare la diagnosi definitiva. Pertanto, contestualmente, deve essere eseguita una consulenza relativa alla possibilità di accedere a test diagnostici invasivi (SIGO 2023).

È stato riportato che il rischio di anomalie cromosomiche fetali diverse dalle trisomie più comuni è di circa 2% nelle pazienti con un test combinato ad alto rischio e test cfDNA a basso rischio (Choe *et al.*, 2021).

In tutti i casi di cfDNA ad alto rischio è necessario eseguire una procedura invasiva (test diagnostico) di conferma, prima di decidere in merito a una potenziale interruzione di gravidanza (Audibert *et al.*, 2017; RANZCOG, 2018). Nei casi in cui la gestante rifiuti l'opzione di eseguire una diagnosi prenatale invasiva, potrebbe essere proposta, in sede di consulenza genetica, l'esecuzione di test diagnostici di conferma in epoca postnatale (SIGU, 2020).

Quadruplo test

Il quadruplo test prevede la determinazione dei valori circolanti nel sangue materno di hCG, AFP, uE3 e inibina A, nel corso del secondo trimestre (14⁺⁰-20⁺⁰ settimane di età gestazionale), per la valutazione del rischio di trisomia 21.

Il quadruplo test può essere offerto in caso di impossibilità a misurare la translucenza nucale al test combinato o in presenza di un CRL superiore a 84 mm (criterio di esclusione per esecuzione del test combinato) e di una circonferenza cranica compresa tra 101 e 172 mm.

Due studi, di cui uno studio di coorte retrospettivo (Jaques *et al.*, 2006) e una metanalisi (Metcalf *et al.*, 2014), hanno valutato la validità del quadruplo test, che risulta inferiore rispetto al test combinato e al cfDNA; tuttavia, nessuno studio è stato condotto nell'ultima decade. Lo studio di coorte retrospettivo condotto in Australia su 18.989 donne (Jaques *et al.*, 2006) ha riportato una DR dell'85% (IC95% 72%-99%) per trisomia 21 (*cut-off* $\geq 1:250$), con un tasso di falsi positivi del 6,8% e un VPP del 2%; a un tasso di falsi positivi prefissato del 5% la DR risulta del 78% con VPP del 2,5%. Per quanto riguarda la trisomia 18, ha riportato una DR del 44% (IC95% 12%-77%), con un tasso di falsi positivi di 0,5% (*cut-off* $\geq 1:200$). Questo valore è leggermente inferiore a quello riportato da una metanalisi successiva (Metcalf *et al.*, 2014) condotta su 65 studi (3 riguardanti il quadruplo test: uno prospettico e due retrospettivi): DR per trisomia 18 tra il 44,4% e il 100% con un tasso di falsi positivi tra lo 0,5% e il 9,6%.

La fattibilità del quadruplo test è limitata per possibile mancata disponibilità della determinazione dell'inibina A.

Considerazioni sui test di screening

Lo screening con il cfDNA ha una accuratezza superiore al test combinato e al quadruplo test per le trisomie 21, 18 e 13. Tuttavia, in considerazione del basso VPP nel gruppo di donne a basso rischio, della possibilità del "no result", nonché delle implicazioni economiche e di fattibilità, il CSS (2021) e la maggior parte delle società scientifiche (Tabella 5) propongono il cfDNA come screening contingente al test combinato. La società scientifica australiana e neozelandese (RANZCOG) e quella canadese (SOGC) sono le uniche a riportare la possibilità di offrire il cfDNA come screening primario nelle loro linee guida aggiornate nel 2024 (Tabella 5).

In generale, nel caso in cui lo screening venga accettato dalla donna, andrebbe evitato l'approccio di screening multipli eseguiti simultaneamente, in quanto aumenterebbe il tasso di falsi positivi senza aumentare la DR (Audibert *et al.*, 2024; RANZCOG, 2018; ACOG, 2018; SIGO, 2023).

Tabella 5. Diagnosi prenatale non invasiva e invasiva: raccomandazioni di agenzie di salute pubblica e società scientifiche internazionali o estere per anno e Paese

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|--|---|
| <p>Australia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Queensland Governemnt (Down Syndrome Queensland, 2022) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fornire informazioni e offrire alle donne in gravidanza non certe della data del concepimento un'ecografia tra 8+0 e 13+6 settimane di età gestazionale per definire l'epoca gestazionale, identificare eventuali gravidanze multiple, e programmare in modo accurato lo screening genetico prenatale. ▪ Fornire, nel primo trimestre, informazioni a tutte le donne in gravidanze / coppie riguardo il significato e le implicazioni dello screening per le anomalie cromosomiche, per permettere loro una scelta informata. ▪ Se una donna in gravidanza decide di eseguire il test combinato (misurazione dello spessore della translucenza nucale, e dosaggio di free beta-hCG e PAPP-A), organizzare il prelievo ematico tra 9+0 e 13+6 settimane di età gestazionale e la valutazione ecografica tra 11+0 e 13+6 settimane di età gestazionale. ▪ In seguito a un risultato che suggerisce un'alta probabilità di avere un bambino con anomalia cromosomica, è raccomandato offrire un <i>counselling</i> genetico. |
| <p>Australia e Nuova Zelanda</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RANZCOG (RANZCOG, 2024) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tutte le donne in gravidanza dovrebbero ricevere informazioni accurate riguardo ai test di screening delle anomalie cromosomiche e strutturali fetali e avere accesso a tali test precocemente in gravidanza. Le opzioni di screening prenatale dovrebbero essere discusse e offerte nel primo trimestre, non appena possibile. ▪ Il cffDNA è un test di screening altamente accurato per le trisomie 21, 18 e 13 nelle gravidanze >10 settimane e dovrebbe essere discusso con tutte le donne interessate alla diagnosi prenatale. Può essere offerto come test di screening primario oppure contingente. ▪ Lo studio delle aneuploidie dei cromosomi sessuali mediante cffDNA è sufficientemente accurato per essere offerto a tutte le donne che eseguono il test per le principali trisomie, preceduto da un'accurata consulenza e consenso informato. Al contrario, lo studio delle trisomie autosomiche rare e delle copy number variants non è sufficientemente accurato per essere offerto a tutte le donne che eseguono il test. ▪ In caso di un secondo "no result" del cffDNA è indicato riferire la donna a uno specialista per ulteriore valutazione ecografica ed eventuale test diagnostico invasivo. ▪ Il test combinato rappresenta l'opzione di screening raccomandata alle donne che non hanno accesso al cffDNA ma che desiderano eseguire diagnosi prenatale. ▪ Un'ecografia deve essere eseguita prima dell'esecuzione del test cffDNA per garantire la corretta datazione, diagnosi di gravidanza multipla e identificazione della vitalità fetale ▪ L'opzione di screening contingente con cffDNA dovrebbe essere discussa, da parte di un clinico esperto della materia, con tutte le donne con test combinato ad alto rischio, in particolare andrebbero chiariti i vantaggi e gli svantaggi rispetto all'esecuzione di test diagnostici invasivi e alla non esecuzione di ulteriori test, considerando le preferenze individuali della donna. ▪ Le donne che considerano la possibilità di eseguire uno screening prenatale dopo la fine del primo trimestre dovrebbero essere informate che il cffDNA rappresenta il test di screening con maggiore accuratezza. Per le donne che non hanno accesso al cffDNA, lo screening sierico del secondo trimestre rappresenta un'opzione i cui costi sono coperti dal Servizio Sanitario Nazionale. ▪ Le donne che considerano la possibilità di eseguire un test diagnostico invasivo devono essere informate che il rischio di perdita fetale è simile tra villocentesi e amniocentesi. Le donne che considerano la possibilità di eseguire villocentesi devono essere informate del rischio di mosaicismo placentare che richiederebbe l'esecuzione di amniocentesi per la valutazione definitiva del cariotipo fetale. |

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|--|---|
| <p>Canada</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SOCG (SOCG, 2024) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ È raccomandato offrire a tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dall'età, lo screening prenatale delle aneuploidie fetali più frequenti e delle principali anomalie fetali, accompagnato da un processo decisionale condiviso per ottenere un consenso informato in base all'opzione scelta. ▪ Gli operatori sanitari devono conoscere i metodi di screening disponibili nella propria provincia o territorio. Affinché un sistema provinciale sia affidabile, deve garantire una trasmissione rapida dei risultati. I programmi di screening prenatale devono essere attuati con risorse adeguate a supportare servizi di laboratorio e di screening accreditati, ecografie, consulenza genetica e attività formative rivolte a pazienti e professionisti sanitari. Tali programmi devono inoltre prevedere flessibilità organizzativa e disporre dei fondi necessari per adattarsi alle nuove tecnologie e ai nuovi protocolli. ▪ Prima di ogni screening prenatale per aneuploidie, è necessario discutere con la donna rischi e benefici dei vari esami di screening e test diagnostici prenatali, aspettative riguardo a tali esami ed eventuali alternative. Al termine, la donna deve poter scegliere tra: a) nessuno screening per le aneuploidie; b) uno screening prenatale standard secondo il programma locale, con varie combinazioni di test sierici e misurazione della traslucenza nucale; c) analisi del DNA libero circolante nel plasma materno, quando disponibile, consapevole che potrebbe non essere coperta dal sistema sanitario pubblico; oppure d) un test diagnostico invasivo tramite prelievo dei villi coriali o amniocentesi, consapevole che potrebbe non essere coperto dal sistema sanitario pubblico né offerto come test di prima linea. ▪ È opportuno offrire a tutte le donne in gravidanza un'ecografia del primo trimestre, idealmente tra 11 e 14 settimane di amenorrea – indipendentemente dall'opzione di screening per le aneuploidie scelta – per confermare vitalità e numerosità embrionale, ed età gestazionale, per verificare la corionicità in caso di gravidanza multipla e per effettuare valutazione anatomica precoce e misurazione della traslucenza nucale. Lo screening sierico materno (con o senza traslucenza nucale per la stima del rischio di aneuploidia) non deve essere effettuato se si esegue o si prevede di eseguire l'analisi del DNA libero circolante. ▪ L'analisi del DNA libero circolante nel sangue materno è il metodo più affidabile per lo screening prenatale precoce delle trisomie più frequenti (21, 18, 13). È quindi opportuno discutere con ogni donna in gravidanza l'analisi del DNA libero circolante come un'opzione da considerare per lo screening delle trisomie più comuni. ▪ Le donne che intendono sottoporsi all'analisi del DNA libero circolante nel plasma materno devono sapere che: a) questo test è molto affidabile per lo screening delle trisomie fetali più comuni (21, 18, 13), se eseguito dopo 10 settimane di amenorrea; b) esiste la possibilità di risultato non interpretabile del test, di risultati falsi negativi o falsi positivi per aneuploidie fetali, o di risultati inattesi fetali o materni; c) ogni risultato positivo deve essere confermato con un test diagnostico fetale; d) questo test non è attualmente raccomandato per lo screening sistematico delle microdelezioni fetali; e) l'uso di questo test per lo screening sistematico delle anomalie dei cromosomi sessuali è ancora oggetto di dibattito e non è attualmente raccomandato. ▪ Attualmente, nella maggior parte delle province canadesi, il sistema sanitario pubblico non offre l'analisi del DNA libero circolante come test di prima linea a tutte le donne in gravidanza, a causa dei costi e della mancanza di risorse. In alcune province, il sistema sanitario pubblico offre questo esame per specifiche indicazioni. L'offerta dell'analisi del DNA libero circolante secondo un modello sequenziale condizionato (dopo il test combinato) rappresenta un'opzione meno costosa che potrebbe permettere di raggiungere un tasso di rilevazione superiore al 90% e un tasso di test invasivi inferiore al 3%. L'analisi del DNA libero circolante potrebbe diventare l'opzione di prima scelta in futuro, se i costi diminuiranno e saranno disponibili le risorse tecniche necessarie. ▪ Per le gravidanze gemellari, l'analisi del DNA libero circolante è il test più affidabile per lo screening delle aneuploidie, anche se le prove disponibili sono meno solide e il tasso di fallimento del test è maggiore a causa di una frazione fetale o placentare più bassa. |

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|---|---|
| <p>Corea</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ KSMFM (KSMFM, 2021) | <p>L'utilizzo concomitante di screening sierico e misurazione della translucenza nucale nel primo trimestre può essere preso in considerazione per le gravidanze gemellari.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Il rischio di perdita fetale dopo un test prenatale invasivo è inferiore ai tassi attualmente riportati in letteratura e sembra trascurabile quando questi interventi sono confrontati con gruppi di controllo di pazienti con lo stesso profilo di rischio. L'amniocentesi del secondo trimestre può aumentare il rischio di aborto spontaneo, ma non è possibile quantificare con precisione tale incremento. Il prelievo dei villi coriali per via transcervicale può essere associato a un rischio maggiore di aborto spontaneo rispetto al prelievo per via transaddominale e all'amniocentesi del secondo trimestre. ▪ Tutte le donne in gravidanza dovrebbero essere informate in merito allo screening genetico sierico, indipendentemente dalla loro età. ▪ Le donne in gravidanza dovrebbero essere informate che lo screening sierico per le anomalie cromosomiche ha una minore accuratezza nelle gravidanze multiple rispetto alle gravidanze singole. Tutte le donne in gravidanza possono ricevere informazioni riguardo lo screening con DNA fetale libero e la possibilità di eseguirlo, sebbene il gruppo di donne ad alto rischio per anomalie cromosomiche fetali rappresenti il gruppo prioritario per tale tipologia di screening. ▪ Lo screening con DNA fetale libero non può essere offerto come screening genetico di prima linea a tutte le donne in gravidanza in quanto non costo-efficace nelle donne con gravidanza fisiologica. Il DNA fetale libero può essere utilizzato per eseguire lo screening per la trisomia 21, 18, 13 e per le aneuploidie dei cromosomi sessuali; non è raccomandato per lo screening delle microdelezioni. Il DNA fetale libero è lo screening genetico più sensibile e specifico per le comuni aneuploidie fetali. Nonostante ciò, è comunque gravato da falsi positivi e falsi negativi; inoltre, non è equivalente a un test diagnostico, come la villocentesi o l'amniocentesi. ▪ I professionisti dovrebbero spiegare a chi ha un alto rischio al test combinato che tale risultato non significa anomalia fetale certa e andrebbe eseguito un <i>counselling</i> sulla possibilità di eseguire un test di screening con DNA fetale libero o un test invasivo. ▪ Le donne con test combinato ad alto rischio dovrebbero avere l'opportunità di eseguire una diagnosi invasiva; nessuna procedura ostetrica irreversibile (es. interruzione di gravidanza) deve essere eseguita senza un test diagnostico di conferma. Le donne con un risultato 'no call' dello screening con DNA fetale libero dovrebbero ricevere il test diagnostico invasivo e non la ripetizione dello screening non invasivo. ▪ In caso di translucenza nucale aumentata o igroma cistico e cariotipo normale, alle donne dovrebbe essere offerta un'ecografia dettagliata con ecocardiografia fetale nel secondo trimestre; inoltre, le donne dovrebbero essere informate della possibilità di mancata diagnosi di sindromi genetiche con la valutazione del solo cariotipo fetale e dell'aumentato rischio di esiti avversi perinatali. ▪ Se una donna in gravidanza ha un'infezione da virus dell'epatite B, C, o dell'immunodeficienza umana, è necessario valutare attentamente la necessità di esecuzione dell'esame invasivo per la diagnosi di anomalie cromosomiche. |
| <p>Italia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SIGO (SIGO, 2023) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si raccomanda di offrire a tutte le donne con gravidanza singola il test combinato come esame di screening per le anomalie cromosomiche più frequenti (trisomie 21, 18 e 13). ▪ Si raccomanda di offrire il test combinato per lo screening delle trisomie 21, 18 e 13 a tutte le donne, indipendentemente dall'età materna. ▪ Per motivi di costo-efficacia e di fattibilità, nelle donne con gravidanza singola si suggerisce che il cfDNA non sostituisca il test combinato come screening primario per le anomalie cromosomiche più frequenti. ▪ Si suggerisce l'utilizzo del cfDNA come screening contingente nelle donne risultate ad alto rischio dopo test combinato e, in particolare, in quelle che non desiderano eseguire diagnosi prenatale invasiva, dopo un adeguato <i>counselling</i> (tempistiche della risposta, diagnosi di altre anomalie genetiche attraverso diagnosi prenatale invasiva).* <p><small>*Per rischi $\geq 1:10$ dopo il test combinato, translucenza nucale $\geq 3,5$ mm o in presenza di anomalie congenite maggiori è raccomandato proporre la diagnosi prenatale invasiva per elevata prevalenza di anomalie cromosomiche e genetiche.</small></p> |

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|--|---|
| Italia ■ CSS (CSS, 2021) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Nelle donne gravide a rischio intermedio ($\geq 1:1000$) di aneuploidie al test combinato, si suggerisce di utilizzare il cffDNA come test contingente. La scelta dell'utilizzo di cffDNA come test contingente nella fascia 1:11-1:1000 vs. 1:101-1:1000 dipende dalle risorse disponibili, da scelte di politica sanitaria e da valutazioni discusse con la donna. <p>Il cffDNA deve essere utilizzato come test di screening contingente dopo il test combinato, e non come test di screening universale: tale approccio presenta migliori evidenze internazionali di costo-efficacia, ha un impatto minore sulla spesa sanitaria e supera il problema dei casi senza risultato. Il cffDNA mostra una sensibilità e specificità sufficientemente validate per le sole trisomie 13, 18 e 21; può essere valutata caso per caso l'indagine del sesso fetale. Trattandosi di un test prenatale di screening, i risultati ad alto rischio devono essere confermati con un esame diagnostico appropriato sui campioni di liquido amniotico o sui villi coriali prelevati mediante amniocentesi o villocentesi. Il gruppo di lavoro raccomanda:</p> <ul style="list-style-type: none"> - di inserire il cffDNA nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e/o nei percorsi regionali della gravidanza fisiologica come indagine di seconda scelta per lo screening delle trisomie 13, 18 e 21; - che la prescrizione del cffDNA avvenga solo da parte di esperti in medicina fetale (specialisti in genetica medica e/o ginecologia e ostetricia); - che le analisi cffDNA siano eseguite esclusivamente presso strutture specializzate nazionali con comprovata esperienza; - di sviluppare un modello hub e spoke nazionale, al fine di garantire che i test siano eseguiti presso un ristretto numero di centri (hub) con comprovata esperienza; - che le gestanti che intendono sottoporsi al cffDNA ricevano preliminarmente le informazioni necessarie a comprendere il test e che sottoscrivano un consenso informato - che il cffDNA sia preceduto da un controllo ecografico, nell'ambito del test combinato, effettuato da operatori accreditati, per valutare la translucenza nucale; - che le società scientifiche promuovano comunicazioni dedicate, dirette alle gestanti per divulgare informazioni scientificamente corrette e prive di conflitti di interesse, relative alle prestazioni e alle reali potenzialità e limiti del test. |
| Regno Unito ■ RCOG (RCOG, 2021) | <ul style="list-style-type: none"> ■ I risultati dello screening per infezioni virali con disseminazione ematica e l'eventuale carica virale ematica devono essere valutati prima di procedere a un test genetico diagnostico invasivo; in caso di infezione, deve essere discusso il rischio personale di trasmissione transplacentare virale con l'esame invasivo ■ L'esecuzione di villocentesi e amniocentesi deve avvenire in un ambiente appropriato, da parte di professionisti esperti e deve garantire un appropriato supporto alla donna in relazione alla sua scelta di proseguire o interrompere la gravidanza in caso siano identificate anomalie cromosomiche. ■ È necessario rispettare le principali regole di asepsi nell'esecuzione di villocentesi e amniocentesi. |
| Stati Uniti ■ ACOG (ACOG, 2020) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Le opzioni di screening genetico prenatale (screening sierologico, con o senza misurazione della translucenza nucale o screening con DNA fetale libero) e test genetico diagnostico prenatale (villocentesi o amniocentesi) dovrebbero essere discusse e offerte a tutte le donne in gravidanza indipendentemente dall'età materna o dal rischio personale di anomalie cromosomiche. Dopo discussione, ogni donna ha il diritto di eseguire o non eseguire lo screening genetico o la diagnosi genetica prenatale. ■ Le donne con un risultato 'no call' dello screening con DNA fetale libero dovrebbero essere informate che tale risultato si associa a un aumentato rischio di aneuploidie e dovrebbero ricevere un <i>counseling</i> genetico, un'ecografia dettagliata e il test diagnostico invasivo. L'uso del DNA fetale libero nelle donne con un test combinato ad alto rischio può essere considerato nel caso la donna voglia evitare di eseguire il test diagnostico invasivo; ad ogni modo, le donne dovrebbero essere informate che tale percorso può portare a ritardo diagnostico e non riconoscere alcuni feti con anomalie cromosomiche. |

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ In caso di translucenza nucale aumentata o anomalia strutturale fetale all'ecografia, la donna dovrebbe ricevere un <i>counselling</i> genetico e un test diagnostico invasivo per le condizioni genetiche fetali, oltre a una dettagliata valutazione ecografica a 18-22 settimane. ▪ Le donne con un test di screening genetico positivo per aneuploidia fetale dovrebbero ricevere un <i>counselling</i> genetico e un'ecografia fetale dettagliata, così come la possibilità di eseguire un test diagnostico invasivo per confermare il risultato del test di screening. |
| <p>Stati Uniti</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SMFM (SMFM, 2017) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nelle donne con cffDNA a basso rischio, non è raccomandata l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre per il solo obiettivo di misurare la translucenza nucale. ▪ Non è raccomandata l'esecuzione di un test diagnostico invasivo nelle donne con "soft marker" isolato all'ecografia e cffDNA a basso rischio. ▪ Nelle donne con "soft marker" isolato senza implicazioni cliniche all'ecografia (es. cisti del plesso corioideo, focus iperecogeno intracardiaco) e cffDNA a basso rischio o screening del primo o del secondo trimestre negativo è raccomandata la descrizione del reperto ecografico come non clinicamente significativo o come variante della norma. ▪ In tutte le donne con evidenza ecografica di anomalia strutturale fetale è raccomandato offrire il test diagnostico invasivo con esecuzione dei microarray cromosomici. ▪ Lo screening delle microdelezioni mediante cffDNA non è raccomandato |
| <p>Stati Uniti</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACOG (ACOG, 2016) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se si identifica un'anomalia strutturale fetale altamente suggestiva di aneuploidia (es. atresia duodenale o canale atrioventricolare, suggestivi di trisomia 21), si dovrebbe offrire un test diagnostico invasivo con valutazione del cariotipo fetale (con o senza FISH), prima di procedere con l'analisi del chromosomal microarray. ▪ Una FISH anormale non dovrebbe essere considerata diagnostica; pertanto, ogni decisione clinica dovrebbe basarsi su almeno uno dei seguenti test di conferma: analisi cromosomica tradizionale o analisi del chromosomal microarray o ecografia patologica o test di screening anormale. |
| <p>Stati Uniti</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACMG (Richards et al., 2015) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tutte le donne devono essere informate in modo esaustivo e precocemente in gravidanza in merito ai percorsi di diagnosi prenatale disponibili. ▪ Il cffDNA e la consulenza pre-test e post-test devono essere accessibili a tutte le donne in gravidanza. ▪ Le donne devono essere libere di scegliere se procedere con un test di screening o diagnostico per la diagnosi prenatale di aneuploidie fetali. ▪ Tutte le donne devono essere informate che i test diagnostici (villocentesi e amniocentesi) sono un'opzione per l'identificazione di anomalie cromosomiche e copy number variants clinicamente significative. ▪ Tutte le donne devono essere informate che il cffDNA è il test di screening per le trisomie 21, 18 e 13 più sensibile ▪ A seguito di un risultato del cffDNA ad alto rischio, la donna deve essere indirizzata a un genetista e le deve essere offerta l'opportunità di eseguire un test diagnostico. ▪ I laboratori dovrebbero fornire informazioni chiare e rapidamente identificabili in merito alla detection rate, specificità, e valore predittivo positivo e negativo delle condizioni che vengono sottoposte a screening; qualora non siano in grado di fornire queste informazioni, tali laboratori non dovrebbero offrire lo screening per la trisomia 21, 18 e 13. ▪ Non è raccomandato eseguire lo screening mediante cffDNA di altre aneuploidie autosomiche oltre quelle che interessano i cromosomi 21, 18 e 13. ▪ È raccomandato offrire un test diagnostico in caso di cffDNA con esito "no result" per bassa frazione fetale se il prelievo materno è stato eseguito a un'epoca di gestazione appropriata. ▪ È raccomandato offrire un ulteriore screening oltre al cffDNA nelle donne con obesità grave. ▪ I laboratori dovrebbero fornire il valore di frazione fetale identificato al cffDNA e specificare il motivo di un eventuale esito "no result". |

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|--|--|
| Stati Uniti ▪ SMFM (SMFM, 2015) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ottime candidate per l'esecuzione dello screening delle aneuploidie mediante cffDNA sono donne con: età uguale o superiore a 35 anni al parto, segni ecografici suggestivi per trisomia 21, 18 o 13, storia di pregressa trisomia fetale identificabile mediante cffDNA, test combinato o quadruplo test ad alto rischio, traslocazione Robertsoniana bilanciata (o il suo partner). ▪ Lo screening routinario di microdelezioni mediante cffDNA non è raccomandato. ▪ Alle donne che desiderano essere valutate in modo esaustivo per anomalie cromosomiche deve essere offerto un test genetico diagnostico e non di screening. ▪ Nelle donne che eseguono lo screening mediante cffDNA, deve essere eseguito il dosaggio dell'alfafetoproteina sierica, e /o la valutazione dell'anatomia fetale mediante ecografia del secondo trimestre. ▪ A seguito di un risultato ad alto rischio del cffDNA deve essere offerta una consulenza con un esperto di medicina materno-fetale o un genetista. ▪ A seguito di un risultato del cffDNA ad alto rischio deve essere offerto un test diagnostico con amniocentesi o villocentesi. ▪ Lo screening mediante test combinato e cffDNA non devono essere eseguiti simultaneamente. ▪ A seguito di un "no result" del cffDNA deve essere offerta una consulenza genetica che discuta l'opzione di ripetere il cffDNA o di eseguire un test diagnostico invasivo. |
| ISPD (Benn et al., 2015) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ È appropriato offrire il cffDNA sia come prima opzione di test di screening sia come test contingente dopo un risultato ad alto rischio di un altro test di screening (es. test combinato). ▪ È appropriato offrire il quadruplo test come test di screening tra 15+0 e 19+0 settimane di età gestazionale alle donne che accedono alle cure antenatali dopo il primo trimestre. ▪ Non sono raccomandati: <ul style="list-style-type: none"> - misurazione isolata della translucenza nucale nel primo trimestre; - uso dell'età materna come unico criterio per la valutazione del rischio di aneuploidie fetali; - esecuzione di ulteriori test di screening in caso di successo test del cffDNA. ▪ L'ecografia del secondo trimestre può essere un'utile aggiunta ai protocolli convenzionali di screening delle aneuploidie |
| ISUOG (ISUOG, 2016) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ La valutazione rapida delle aneuploidie mediante QF-PCR o, più raramente, FISH, può essere effettuata su villi coriali o liquido amniotico per valutare specifici cromosomi (21, 13, 18, X, Y). Questa valutazione permette di ottenere l'esito in 1-2 giorni e viene di solito effettuata a seguito di un test genetico di screening positivo o in caso di segni ecografici suggestivi di aneuploidia fetale. In alcuni contesti, l'uso della valutazione rapida delle aneuploidie mediante QF-PCR ha completamente sostituito la valutazione tradizionale del cariotipo fetale. È importante sottolineare che i test per la valutazione rapida delle aneuploidie possono occasionalmente dare risultati inaccurati (i.e., falsi positivi e falsi negativi). Pertanto, in caso di un risultato anormale di tali test è sempre necessaria conferma mediante valutazione tradizionale del cariotipo fetale o dovrebbe essere eseguita un'ecografia fetale dettagliata prima che vengano prese decisioni riguardanti la prosecuzione o meno della gravidanza. ▪ Attualmente le indicazioni per l'esecuzione di test diagnostici invasivi includono l'aumentato rischio di anomalia cromosomica fetale, di patologia genetica o metabolica ereditaria e di alcune infezioni perinatali. Prima di eseguire la procedura invasiva, è necessario fornire alla coppia un <i>counseling</i> genetico, che può essere eseguito da uno specialista in ostetricia o medicina fetale (che esegue la procedura) o da un genetista o da un'ostetrica. ▪ Il rischio di trasmissione transplacentare del virus dell'epatite B in seguito ad amniocentesi non appare aumentato in donne con l'infezione ma HbeAg negative. Il rischio di trasmissione transplacentare del virus dell'immunodeficienza umana non appare aumentato nelle donne che ricevono terapia antiretrovirale. È prudente preferire l'esecuzione di un test genetico di screening non invasivo nelle donne in gravidanza con infezione da virus dell'epatite B, C o dell'immunodeficienza |

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|---------------------------------|---|
| | <p>umana. Qualora sia necessaria l'esecuzione dell'amniocentesi, evitare, se possibile, il passaggio attraverso la placenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ È necessario rispettare le principali regole di asepsi nell'esecuzione di villocentesi e amniocentesi. ▪ Il numero minimo riportato in letteratura di procedure invasive che ogni operatore deve eseguire per raggiungere un sufficiente livello di competenza e poter effettuare villocentesi e amniocentesi in modo sicuro è estremamente variabile (da 45 a 300). Ad ogni modo, la maggior parte degli esperti è concorde sul raggiungimento della massima padronanza tecnica dopo l'esecuzione indipendente di 100 procedure invasive |

Test diagnostici

Villocentesi

La villocentesi è una procedura invasiva che prevede il prelievo di villi coriali, per via transaddominale o transcervicale, a partire da 10⁺⁰ settimane di età gestazionale (Ghi *et al.*, 2016). Nell'approccio transaddominale, vengono utilizzati un ago singolo da 17-20 G o un set di aghi concentrici (17/19 G esterno e 19/20 G interno); raggiunta la placenta si eseguono da 1 a 10 movimenti di inserzione e retrazione mantenendo l'aspirazione manuale o automatica. Nell'approccio transcervicale, vengono inserite per via transvaginale delle pinze da biopsia che passano attraverso il canale cervicale, fino a raggiungere l'area trofoblastica. È possibile alternativamente utilizzare un catetere con mandrino e una cannula per l'aspirazione (Ghi *et al.*, 2016).

Una revisione sistematica (5 studi di qualità bassa o molto bassa; n. 7.978) non ha riscontrato differenze statisticamente significative tra villocentesi transaddominale e villocentesi transcervicale nel tasso di perdite della gravidanza (RR 1,16; IC95% 0,81-1,65), aborti spontanei (RR 1,68; IC95% 0,79-3,58) o anomalie fetali (RR 0,68; IC95% 0,41-1,12) (Alfirevic *et al.*, 2017). Un RCT (n. 3.873 donne), incluso nella revisione sistematica citata, ha mostrato tassi di perdita fetale del 2,3% per l'approccio transaddominale e 2,5% per l'approccio transcervicale e tassi di successo della procedura del 95% e 94%, rispettivamente (Jackson *et al.*, 1992). Un successivo studio retrospettivo su 5.148 procedure, non incluso nella revisione sistematica di Alfirevic *et al.*, (2017), ha invece riportato tassi di perdita fetale inferiori: 0,2% per l'approccio transaddominale e 0,5% per quello transcervicale (Odibo *et al.*, 2008).

Dopo la procedura, il campione deve essere esaminato per confermare la presenza di villi coriali, con una quantità minima di 5 mg necessaria per garantire una diagnosi adeguata (Ghi *et al.*, 2016). Il fallimento del prelievo si verifica nel 2,5-4,8% delle procedure (Young, *et al.*, 2013). La villocentesi transcervicale potrebbe essere tecnicamente più complessa rispetto a quella transaddominale, con un maggior numero di insuccessi nel prelievo del campione (RR 1,79; IC95% 1,13-2,82) (Alfirevic *et al.*, 2017).

Il fallimento della coltura di citotrofoblasti si verifica in meno dello 0,5% dei casi quando il campione contiene meno di 5 mg di villi coriali (von Dadelszen *et al.*, 2005). In alcuni di questi casi è possibile una contaminazione con cellule deciduali materne; tuttavia, tale rischio può essere ridotto separando le cellule deciduali e il materiale ematico dai villi coriali tramite un microscopio da dissezione (Ghi *et al.*, 2016).

Amniocentesi

L'amniocentesi è una procedura invasiva che prevede l'aspirazione di liquido amniotico dalla cavità uterina, a partire da 15⁺⁰ settimane di età gestazionale (Ghi *et al.*, 2016). È raccomandato l'uso di un ago di calibro 20-22 G introdotto per via transaddominale sotto guida ecografica continua, evitando il transito attraverso l'inserzione placentare del cordone ombelicale; il passaggio transplacentare è sconsigliato, in particolare per le donne con gruppo sanguigno Rh negativo (Ghi *et al.*, 2016).

Il fallimento della coltura degli amniociti si verifica nello 0,1% delle procedure (Ghi *et al.*, 2016), con un rischio aumentato in presenza di liquido amniotico ematico o nel caso di amniocentesi eseguite tardivamente (ACOG, 2007; O'Donoghue *et al.*, 2007).

Considerazioni sui test diagnostici

Prima dell'esecuzione di una procedura invasiva di diagnosi prenatale, è raccomandato offrire un *counselling* alla donna/coppia da parte di specialisti in ostetricia/medicina fetale, genetisti o ostetriche adeguatamente formate (Ghi *et al.*, 2016). Tale *counselling* deve esplicitare i rischi e i benefici della diagnosi invasiva rispetto allo screening, le differenze tra amniocentesi e villocentesi in termini di accuratezza, complicità, tempistiche procedurali e differenti opzioni di interruzione volontaria di gravidanza in caso di esito patologico (ACOG, 2007; Ghi *et al.*, 2016). Devono essere comunicati alla donna/coppia i tassi locali e nazionali di perdita fetale associati a ciascuna metodica, i tassi di fallimento procedurale e analitico, i tempi previsti per la refertazione e la necessità di un colloquio dedicato per l'interpretazione dei risultati. Al termine di questo processo informativo dettagliato, si richiede l'acquisizione del consenso informato scritto della donna per l'esecuzione della procedura (Navaratnam *et al.*, 2022).

Le procedure di diagnosi prenatale invasiva devono essere eseguite in centri che assicurino la disponibilità di strumentazione appropriata, un adeguato percorso formativo per i professionisti sanitari, un sistema di *auditing* strutturato per il monitoraggio delle procedure e la possibilità di consulenze interdisciplinari (Raccomandazione positiva forte) (SIGO, 2023).

Raccomandazioni

1. 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.
2. 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

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.
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.
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). La valutazione ecografica deve precedere l'esecuzione dei test.

Raccomandazioni forti, qualità delle prove moderata

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 3 è 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.

La Raccomandazione 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.

La Raccomandazione 4 è sostenuta:

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

La Raccomandazione 6 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.

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

Raccomandazione di ricerca

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

Bibliografia

- ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology). Practice Bulletin No. 88: Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2007;110:1459-67.
- ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology). Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. *Am J Obstet Gynecol.* 2015a;212:711-716.
- ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology). Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2015b;126(3):e31-e37.
- ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology). Practice Bulletin No. 162: Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127, e108-e122.
- ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology), Committee on Practice Bulletins – Obstetrics, Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):e48-e69.
- ACOG. Obstetric patient record forms. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2025. Disponibile all'indirizzo: <https://www.acog.org/clinical-information/obstetric-patient-record-forms> (ultimo accesso 28 marzo 2025).
- Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD003252.
- Allred S.K., Takwoingi Y, Guo B, *et al.* First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017a Mar 15;3(3):CD012599
- Allred SK, Takwoingi Y, Guo B, *et al.* First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017b Mar 15;3(3):CD012600.
- Audibert F, Wou K, Okun N, *et al.* Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOCG) (2024). No. 456 Guideline: Prenatal Screening for Fetal Chromosomal Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2024;46(11):102695.
- Bakker M, Birnie E, Robles de Medina P, *et al.* Total pregnancy loss after chorionic villus sampling and amniocentesis: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:599–606.
- Benn P, Borrell A, Chiu RW, *et al.* Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn.* 2015;35(8):725-34. doi: 10.1002/pd.4608.
- Brambati B, Lanzani A, Tului L Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling: efficiency and risk evaluation of 2,411 cases. *Am J Med Genet.* 1990;35:160-164.

- Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, *et al.* The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn.* 2013 ;33 :667-674 (2013).
- Choe SA, Seol HJ, Kwon JY, *et al.* Clinical Practice Guidelines for Prenatal Aneuploidy Screening and Diagnostic Testing from Korean Society of Maternal-Fetal Medicine: (1) Prenatal Aneuploidy Screening. *J Korean Med Sci.* 2021;25;36(4):e27.
- Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Triple-marker test as screening for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53:369-76.
- CSS (Consiglio Superiore di Sanità), Ministero della Salute. Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) in sanità pubblica. Roma: Ministero della Salute; 2021. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/imgs/.C_17_pubblicazioni_3097_allegato.pdf (ultimo accesso 13/02/2026).
- Down Syndrome Queensland. Prenatal Screening for Chromosomal Conditions – Practice Resource. Melbourne (AU): Prenatal Screening Victoria; 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://prenatalscreening.org.au/wp-content/uploads/2022/08/Prenatal-Screening-Practice-Resource.pdf> (ultimo accesso il 27/02/2026).
- Edwards Jh, Harnden Dg, Cameron Ah, *et al.* A new trisomic syndrome. *Lancet.* 1960;1(7128):787-790.
- EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies), EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development). Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases. 2012. Disponibile all'indirizzo: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/EUROCAT-EUROPLAN-Primary-Preventions-Reccomendations.pdf> (ultimo accesso 13/02/2026).
- Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V, *et al.* Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jun;99(6):722-730. doi: 10.1111/aogs.13841.
- García-Pérez L, Linertová R, Álvarez-de-la-Rosa M *et al.* Cost-effectiveness of cell-free DNA in maternal blood testing for prenatal detection of trisomy 21, 18 and 13: a systematic review. *Eur J Health Econ;* 2018;19(7):979-991.
- Geppert J, Stinton C, Johnson S, *et al.* Antenatal screening for fetal trisomies using microarray-based cell-free DNA testing: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 20;40(4):454-462.
- Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, *et al.* International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48, 256-68.
- Gil MM, Accurti V, Santa Cruz B, *et al.* Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:302–314.
- Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, *et al.* Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetic and Genomics. *Genet Med.* 2016;10:1056-65.
- Health Quality Ontario. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2019;19(4):1-166.
- Hui L, Hutchinson B, Poulton A, *et al.* Population-based impact of noninvasive prenatal screening on screening and diagnostic testing for fetal aneuploidy. *Genet Med.* 2017;19(12):1338-45. doi: 10.1038/gim.2017.55.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/materno/pdf/LG_Gravidanza.pdf (ultimo accesso 24/04/2025).

- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. Gazzetta Ufficiale Serie generale 7 n. 65 Supplemento ordinario n. 15, 18 marzo 2017.
- Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, *et al.* A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med.* 1992;327: 594 – 598.
- Jakus D, Roje D, Alujević Jakus I, *et al.* Combined first trimester screening for fetal down syndrome at the split university hospital center: a seven-year experience. *Acta Clin Croat.* 2023;62(3):539-545.
- Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, *et al.* Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):27-35. doi: 10.1002/uog.14695.
- Jaqes AM, Collins VR, Haynes K, Sheffield LJ, Francis I, Forbes R, Halliday JL. Using record linkage and manual follow-up to evaluate the Victorian maternal serum screening quadruple test for Down's syndrome, trisomy 18 and neural tube defects. *J Med Screen.* 2006;13(1):8-13. doi: 10.1258/096914106776179782. PMID: 16569299.
- Kosho T, Nakamura T, Kawame H, *et al.* Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genet A.* 2006;140(9):937.
- Lee JY, Kwon JY, Na S, *et al.* Invasive Diagnostic Testing for Fetal Chromosomal Abnormalities. *J Korean Med Sci.* 2021;36(4):e26.
- Metcalfe A, Hippman C, Pastuck M, Johnson JA. Beyond Trisomy 21: Additional Chromosomal Anomalies Detected through Routine Aneuploidy Screening. *J Clin Med.* 2014 Apr 8;3(2):388-415. doi: 10.3390/jcm3020388. .
- Ministero della Salute. Decreto 9 dicembre 2015. Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.15 del 20-01-2016.
- Morris S, Karlsen S, Chung N, *et al.* Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service. *PloS One.* 2014;8(4):e93559.
- Navaratnam K, Alfirevic Z, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and chorionic villus sampling: Green-top Guideline No. 8 July 2021: Green-top Guideline No. 8. *BJOG.* 2022;129(1):e1-e15.
- NHS (National health System) England. Screening for Down's syndrome, Edwards' syndrome and Patau's syndrome. Disponibile all'indirizzo: <https://www.gov.uk/government/publications/fetal-anomaly-screening-programme-handbook/screening-for-downs-syndrome-edwards-syndrome-and-patau-syndrome--3> (ultimo accesso 13/02/2026).
- NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) Antenatal care. 2021. London (NG201).
- Nikita JM, Wright SJ, Gavan SP, Vass CM. The role of information provision in economic evaluations of non-invasive prenatal testing: a systematic review. *Eur J Health Econ.* 2019;20:1123-1131.
- Norton ME, Biggio JR, Kuller JA, *et al.* Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):B2-B7.
- Norton ME, Brar H, Weiss J, *et al.* Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(2):137.e1-8.
- Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, *et al.* Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol.* 2008;112:813–9.

- O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, *et al.* Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2007 ;27(11) :1000-4. doi: 10.1002/pd.1820.
- Okun N, Teitelbaum M, Huang T, *et al.* The price of performance: a cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada. *Prenat Diagn.* 2014;34(4):350-6.
- Vacca I. NIPT TEST per le donne in gravidanza: ecco dove è gratuito. OMAR- Osservatorio Malattie Rare, 26 giugno 2024 Disponibile all'indirizzo: <https://www.osservatoriomalattierare.it/news/pma-e-diagnosi-preimpianto-malattie-rare-e-salute-riproduttiva/21098-nipt-test-per-le-donne-in-gravidanza-ecco-dove-e-gratuito> (ultimo accesso 13/02/2026)
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
- Patau K, Smith Dw, Therman E, *et al.* Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet.* 1960;1(7128):790.
- Petersen MB, Mikkelsen M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms *Cytogenet Cell Genet.* 2000;91:199-203.
- Pont SJ, Robbins JM, Bird TM, *et al.* Congenital malformations among liveborn infants with trisomies 18 and 13. *Am J Med Genet A.* 2006;140(16):1749-56.
- Prefumo F, Paolini D, Speranza G, *et al.* The contingent use of cell-free fetal DNA for prenatal screening of trisomies 21, 18, 13 in pregnant women within a national health service: A budget impact analysis. *PloS One.* 2019;14:e0218166.
- RANZCOG. Screening and diagnosis of fetal structural anomalies and chromosome conditions (C-Obs 35). Clinical Guideline. Version 3.0. Melbourne: The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; 2024. Disponibile al link: <https://ranzocg.edu.au/wp-content/uploads/Fetal-Anomalies-Clinical-Guideline.pdf> (ultimo accesso 13/02/2026).
- RANZCOG. Prenatal screening and diagnostic testing for fetal chromosomal and genetic conditions. Melbourne: The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sonicgenetics.com.au/media/12803/prenatal-screening-c-obs-59-jul-2018.pdf> (ultimo accesso 13/02/2026).
- Regione Emilia-Romagna. Delibera regionale numero 988 del 4 giugno 2024. Introduzione del test di screening prenatale "NIP" (non invasive prenatal test) nel percorso assistenziale dedicato (percorso nascita), con decorrenza 1° luglio 2024. Assegnazione e concessione di finanziamento alle aziende sanitarie regionali per l'adeguamento dei sistemi informativi e degli applicativi interessati. C.U.P. e41j24000030002. Bologna: Regione Emilia-Romagna; 2024.
- Regione Valle d'Aosta. Delibera regionale numero 97 del 5 febbraio 2024, Approvazione di indicazioni all'Azienda USL della Valle d'Aosta per l'esecuzione, senza oneri a carico dell'assistita, del test del DNA fetale (NIPT test), nell'ambito degli screening prenatali, alle donne in stato di gravidanza residenti in Valle d'Aosta. Aosta: Regione Valle d'Aosta; 2024.
- Resta RG. Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling. *Am J Med Genet A.* 2005;15;133A(1):31-6.
- Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
- Rose NC, Barrie ES, Malinowski J, *et al.* ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. *Genet Med.* 2022;24(7):1379-1391.

- Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, *et al.* Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):442-451.
- Sebire E, Rodrigo CH, Bhattacharya S, *et al.* The implementation and impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) for Down's syndrome into antenatal screening programmes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2024;19(5): e0298643.
- SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche). Linee guida per ecografia ostetrica e ginecologica. Cento (FE): Editeam gruppo editoriale; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sieog.it/wp-content/uploads/2021/11/LINEE-GUIDA-MINISTERIALI-SIEOG-2021-compresso.pdf> (ultimo accesso 13/02/2026).
- SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche). Manuale metodologico per ecografia ostetrica e ginecologica. Edizione rivista e aggiornata 2024. Cento (FE): EDITEAM; 2024.
- SIGO (Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia) e GISS (Gruppo di Interesse Speciale Scientifico), in collaborazione con: AGUI, AOGOI, ONDA, SIEO, SIFES, SIGU, SIMP. Sistema Nazionale Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità. Diagnosi prenatale non invasiva e invasiva. 2023. Disponibile all'indirizzo: https://www.iss.it/documents/20126/9020128/LG+C003+SIGO_Diagnosi+prenatale.pdf/a10a9abc-6a1b-d8f9-cc5f-d75294ccd2f2?t=1695302216921 (ultimo accesso 13/02/2026).
- SIGU (Società Italiana di Genetica Medica), SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche). Uso appropriato delle tecniche di CMA (Chromosomal Microarray Analysis) nella diagnosi prenatale. 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sieog.it/wp-content/uploads/2017/06/Usa-appropriato-delle-tecniche-di-CMA-Chromosomal-Microarray-Analysis-nella-diagnosi-prenatale.pdf> (ultimo accesso 14/02/2026).
- SIGU (Società Italiana di Genetica Umana), Gruppo di Lavoro di Citogenetica e Citogenomica; approvato da Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche (SIEOG), Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) e Associazione Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI). Conferma diagnostica dopo NIPT con risultato ad alto rischio, non informativo o sesso discordante. 2020. Disponibile all'indirizzo: https://sigu.net/wp-content/uploads/2020/11/2444-2020_10_26_DOCUMENTO_NIPT_DEFINITIVO.pdf (ultimo accesso 13/02/2026).
- SIGU. Checklist per la consulenza pre-test del test genetico prenatale non invasivo su DNA fetale circolante nel sangue materno (NIPT/cell-free DNA test). Roma: Società Italiana di Genetica Umana; 2021. Disponibile all'indirizzo: http://sigu.net/wp-content/uploads/2021/06/CHECKLIST_CONSULENZA_PRE-TEST_NIPT-REv1_2021_.pdf (ultimo accesso 13/02/2026).
- SIGU. Documento di buona pratica per la diagnosi citogenetica e citogenomica costituzionale. Rev. 1. Roma: Società Italiana di Genetica Umana; 2022. Disponibile al link: https://sigu.net/wp-content/uploads/2023/09/BuonaPraticaCitogeneticaCitogenomica_v2022_DEF.pdf (ultimo accesso 13/02/2026).
- SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine). Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #36: prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):711-716.
- SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine). Publications Committee. SMFM statement: clarification of recommendations regarding cell-free DNA aneuploidy screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):753-754.
- Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, *et al.* Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet.* 1992;340(8830):1237-1244.

■ SNLG 1/2026

- Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, *et al.* Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;18;6(1):e010002.
- UK-NSC (UK National Screening Committee). cfDNA testing in the fetal anomaly screening programme. 2015 Nov 19. Disponibile all'indirizzo: <https://qna.files.parliament.uk/qna-attachments/479316/original/cfDNA%20Cover%20Sheet.pdf> (ultimo accesso 13/02/2026).
- UK-NSC (UK National Screening Committee). Update of a systematic review on prenatal cell-free DNA testing for fetal trisomies 21, 18 and 13 (twin/multiple pregnancies and DNA microarray technology). External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee. February 2019. Disponibile all'indirizzo: https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=938 (ultimo accesso 25/02/2026)
- Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, *et al.* Outcome of publicly funded nationwide first-tier non invasive prenatal screening. *Genet Med.* 2021;23(6):1137-1142.
- Varela-Lema L, Puñal-Riobóo J, Ballini L. Screening of fetal trisomies 21, 18 and 13 by noninvasive prenatal testing. Rapid assessment of other health technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnetHTA Project ID: OTCA03. 2018. Disponibile all'indirizzo: https://assr.regione.emilia-romagna.it/pubblicazioni/rapporti-documenti/eunetha-nipt-2018/@@download/publicationFile/OTCA03_Screening%20of%20fetal%20trisomies%2021,%2018%20and%2013%20by%20noninvasive%20prenatal%20testing_FINAL.pdf (ultimo accesso 13/02/26).
- Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, *et al.* Natural history of trisomy 13. *Arch Dis Child.* 1994;71(4):343.

Sezione 2
DATAZIONE DELLA GRAVIDANZA, VALUTAZIONE
DELLA CRESCITA E DEL BENESSERE FETALI

ESPERTI E REVISORI ESTERNI

I membri del panel che hanno partecipato al sottogruppo che ha preliminarmente presi in esame i quesiti di questa sezione sono elencati nella Tabella 1.

Tabella 1. Sottogruppo di esperti per la sezione 2 Datazione della gravidanza, valutazione della crescita e del benessere fetali

| Nome | Profilo | Affiliazione |
|--------------------|---|---|
| Irene Cetin | Ginecologa-Ostetrica | Università degli Studi di Milano |
| Sergio Ferrazzani | Ginecologo-Ostetrico | Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma |
| Tiziana Frusca | Ginecologa-Ostetrica | già Università di Parma |
| Pantaleo Greco | Ginecologo-Ostetrico | Università degli Studi di Ferrara |
| Annunziata Lapolla | Medico specialista in endocrinologia e malattie del metabolismo | Università degli Studi di Padova |
| Marina Lisa | Ostetrica | Libera professionista, Torino |
| Nicola Rizzo | Ginecologo-Ostetrico | già Università degli Studi di Bologna Alma Mater |
| Tullia Todros | Ginecologa-Ostetrica | già Università di Torino |

I revisori esterni che hanno revisionato la bozza delle raccomandazioni della sezione sono presentati in Tabella 2 con profilo professionale e affiliazione.

Tabella 2. Revisori esterni della sezione 2 Datazione della gravidanza, valutazione della crescita e del benessere fetali

| Nome | Profilo | Istituzione |
|------------------|----------------------|--|
| Anna Locatelli | Ginecologa-Ostetrica | Università degli Studi Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza |
| Federico Prefumo | Ginecologo | IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova |
| Patrizia Vergani | Ginecologa-Ostetrica | già Università degli Studi Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza |

2.1. VALIDITÀ DIAGNOSTICA ED EFFICACIA DELLE INDAGINI PER LA DATAZIONE DELLA GRAVIDANZA

Quali sono la validità diagnostica e l'efficacia nella pratica delle seguenti indagini per eseguire la datazione della gravidanza?

- Ecografia del primo trimestre?
- Ecografia del secondo trimestre?

Un'accurata datazione dell'Età Gestazionale (EG) in gravidanza è fondamentale nell'assistenza prenatale, poiché consente una appropriata pianificazione dei controlli clinici, rappresenta il riferimento per l'interpretazione degli esami di screening e diagnostici e permette un'adeguata valutazione della crescita fetale (Ioannou *et al.*, 2012; ACOG, 2017; ALEC, 2025).

Una stima imprecisa dell'EG può portare a mancato riconoscimento di anomalie della crescita fetale, come il ritardo di crescita intrauterino o la macrosomia. Una stima affidabile dell'EG riveste inoltre un ruolo chiave nella ricerca epidemiologica e nella sanità pubblica, poiché consente di calcolare in modo accurato i tassi di parto pretermine e di nati piccoli per l'EG (*Small for Gestational Age*, SGA), contribuendo a garantire la qualità dei flussi sanitari (Papageorghiou *et al.*, 2016a).

La datazione ecografica precoce ha ricadute cliniche rilevanti: consente la diagnosi tempestiva di gravidanze ectopiche o multiple, anticipa la conoscenza di gravidanze non evolutive, determina il timing appropriato per lo screening delle aneuploidie e agevola decisioni cliniche correlate all'EG, comprese le indicazioni a procedure invasive e all'induzione del travaglio nella gravidanza oltre il termine (ACOG, 2017; NICE, 2021).

Agenzie di salute pubblica e società scientifiche (ACOG, 2017; NICE, 2021; ISUOG, 2023; ALEC, 2025) concordano sulla superiorità della datazione ecografica del primo trimestre rispetto alla sola data dell'ultima mestruazione (UM), in particolare in presenza di cicli irregolari, incertezza anamnestica, uso recente di contraccettivi orali o allattamento (Nguyen *et al.*, 1999; Savitz *et al.*, 2002; Thorsell *et al.*, 2008).

L'ecografia precoce, eseguita entro 13⁺⁶ settimane di EG, con misurazione della lunghezza vertice-sacro (*Crown-Rump Length*, CRL), rappresenta lo standard clinico raccomandato, offrendo la massima accuratezza e il minor margine di errore rispetto alle biometrie eseguite in epoche successive (Butt *et al.*, 2019; NICE, 2021).

La mancata disponibilità di informazioni affidabili su UM può comportare un maggior rischio di esiti sfavorevoli in gravidanza (Nguyen *et al.*, 2000). Su 20.244 gravidanze singole, l'UM è stata registrata come inaffidabile in 3.775 (18,6%) casi che hanno riportato un rischio aumentato di morte neonatale (*odd ratio* OR 2,0; IC95% 1,5-2,6), morte fetale intrauterina (OR 2,7; IC95% 1,7-4,3), parto pretermine (OR 1,5; IC95% 1,3-1,7) e basso peso alla nascita (OR 1,2; IC95% 1,0-1,4).

Le conoscenze disponibili depongono per una migliore accuratezza dell'ecografia del primo trimestre rispetto all'anamnesi mestruale (Ananth *et al.*, 2007; Butt *et al.*, 2019; Blondel *et al.*, 2022). Uno studio prospettico di coorte (Hoffman *et al.*, 2008) (n. 1.867 nati vivi singoli) ha osservato una sovrastima dell'EG-in media di 0,8 giorni (Deviazione Standard, DS=8,0; mediana=0) utilizzando UM rispetto all'ecografia del primo trimestre, con un incremento statisticamente significativo delle gravidanze classificate oltre il termine (4,0% [IC95% 3,2-5,0] vs. 0,7% [IC95% 0,4-1,3]). La differenza nell'EG tra i due metodi è risultata più marcata in donne giovani, afroamericane non ispaniche, ispaniche, con peso corporeo non adeguato o madri di neonati con basso peso alla nascita.

La valutazione dell'EG nel primo trimestre risulta più accurata anche rispetto a quella effettuata in EG avanzata, dal momento che la variabilità della crescita fetale aumenta con il progredire della gravidanza a causa di fattori genetici, nutrizionali e ambientali (Sarris *et al.*, 2012). Alterazioni della crescita possono comportare una sottostima dell'EG nei feti con restrizione di crescita e una sovrastima nei macrosomi. Altri fattori, quali BMI materno, parità e sesso fetale, possono influenzare e determinare differenze fisiologiche delle dimensioni fetali (Simic *et al.*, 2010; Björkman *et al.*, 2015).

L'impiego sistematico dell'ecografia per la datazione della gravidanza è risultato associato a una riduzione del tasso di gravidanze oltre il termine e del numero di induzioni del travaglio, anche quando l'anamnesi mestruale sembra affidabile (Whitworth *et al.*, 2015; Butt *et al.*, 2019; Kaelin Agten *et al.*, 2021). La datazione ecografica routinaria ha inoltre migliorato i programmi di screening prenatale, incrementando la sensibilità per la sindrome di Down del 9% e riducendo i falsi positivi del 2,6% (Wald *et al.*, 1992).

L'utilizzo dell'ecografia nella determinazione dell'EG presenta alcune criticità: rilevanti discordanze tra le stime mestruali ed ecografiche dell'EG possono mascherare condizioni patologiche fetali o placentari, aumentando il rischio di complicazioni (Gardosi *et al.*, 2000; Kallen *et al.*, 2004; Griwal *et al.*, 2012). Una EG ecografica inferiore a quella basata su UM è stata associata a maggior rischio di restrizione della crescita fetale, parto pretermine, basso peso alla nascita, morte intrauterina e morte fetale (Larsen *et al.*, 2000; Nakling *et al.*, 2002; Kallen *et al.*, 2004; Morin *et al.*, 2005), senza effetti a lungo termine sullo sviluppo neurocognitivo (Griwal *et al.*, 2012). EG ecografiche superiori a quelle anamnestiche sono state associate a un aumentato rischio di taglio cesareo (rischio aumentato dal 10% al 60% quando l'EG ecografica supera la stima basata su UM di 4 e 21 giorni rispettivamente) (Griwal *et al.*, 2010).

L'accuratezza di biomarcatori (quali ormoni placentari, profili metabolomici, proteomica, RNA libero circolante, espressione genica a livello di esoni) per la stima dell'EG è stata inoltre valutata, ma nessuno di questi parametri è stato in grado di prevedere con precisione l'EG durante le diverse fasi della gravidanza (Bradburn *et al.*, 2024).

Datazione della gravidanza: metodo basato su elementi clinici

La determinazione clinica dell'EG si basa sulla raccolta anamnesticca, con riferimento alla lunghezza e regolarità del ciclo mestruale e sul ricordo del primo giorno dell'ultima mestruazione, con successiva conferma mediante esame obiettivo (Nguyen *et al.*, 1999; Butt *et al.*, 2019).

Questo approccio ha il vantaggio di essere economico e immediatamente disponibile, rappresentando la procedura più semplice per stimare la Data Presunta del Parto (DPP). Tradizionalmente, la DPP viene calcolata secondo la regola di Naegele, che considera una durata media della gravidanza di 280 giorni a partire dal primo giorno dell'ultima mestruazione (Butt *et al.*, 2019).

L'approccio basato sul ricordo dell'ultima mestruazione presuppone un ciclo mestruale regolare di 28 giorni, con ovulazione stimata al 14° giorno dall'inizio del ciclo. Tuttavia, questo modello semplificato non considera possibili imprecisioni dovute a ricordo incerto, variazioni della durata del ciclo, sanguinamenti precoci in gravidanza, uso recente di contraccettivi orali o allattamento (Barr *et al.*, 2004; ACOG, 2017; ALEC, 2025).

Anche quando la storia mestruale sembra affidabile, persistono margini di incertezza. Il momento esatto dell'ovulazione, della fecondazione e dell'impianto può non essere conosciuto: le donne possono presentare più ondate follicolari nello stesso ciclo, generando variabilità ovulatoria (Bacrwald *et al.*, 2003) e la sopravvivenza degli spermatozoi nel tratto riproduttivo femminile, che può variare da 5 a 7 giorni, rende meno precisa anche una data di concepimento ritenuta "certa" (Butt *et al.*, 2019). Ritardi ovulatori e variabilità dell'intervallo tra ovulazione e impianto, che può arrivare fino a 11 giorni, possono influenzare anche le dimensioni fetali (Maheadru *et al.*, 2012; Maheadru *et al.*, 2016).

Poiché il ritardo ovulatorio sembra essere più comune rispetto all'ovulazione precoce, è stato suggerito di considerare una durata media della gravidanza leggermente più lunga rispetto ai convenzionali 280 giorni (Nguyen *et al.*, 1999). Studi clinici ed epidemiologici hanno infatti riscontrato una durata gestazionale mediana basata sull'ultima mestruazione di 282 (Bergsjø *et al.*, 1990; Nguyen *et al.*, 1999), 283 (Tunón *et al.*, 1996) e 284 giorni (Kieler *et al.*, 1995).

Tutti questi elementi concorrono a rendere poco accurata la predizione dell'EG basata esclusivamente sulla storia mestruale (Butt *et al.*, 2019).

L'esame obiettivo può offrire ulteriori elementi di supporto. La dimensione dell'utero, stimata mediante valutazione pelvica o palpazione addominale, fornisce un'indicazione approssimativa dell'EG, sebbene condizioni come fibromi uterini o obesità possano comprometterne l'affidabilità. Indicativamente, l'utero non è più contenuto nel piccolo bacino dalla 12ª settimana e il fondo uterino arriva alla linea ombelicale trasversa intorno alla 20ª settimana. Dopo tale epoca, la lunghezza fondo-sinfisi, misurata in centimetri, dovrebbe corrispondere all'EG espressa in settimane (Robert *et al.*, 2015; Butt *et al.*, 2019; Papageorghiou *et al.*, 2016b).

Per le donne con un ciclo mestruale regolare e un ricordo affidabile dell'ultima mestruazione, la stima clinica della dimensione uterina può costituire un metodo accettabile per la datazione iniziale della gravidanza (Pugh *et al.*, 2018). Su un campione di 2334 donne a basso rischio e normopeso le misurazioni longitudinali della lunghezza fondo-sinfisi hanno mostrato un errore di previsione che variava da 13,9 a 14,9 giorni, con variazioni tra le varie etnie [bianca (13,9 giorni), nera (15,1 giorni), ispanica (15,5 giorni) e asiatica (13,1 giorni)], permettendo di identificare il 75% delle nascite pretermine (sensibilità 75%, specificità del 97%). L'accuratezza predittiva migliorava quando venivano effettuate almeno quattro misurazioni, a partire dalla 20ª settimana di gestazione. La combinazione della misurazione della lunghezza fondo-sinfisi con l'incremento ponderale materno permetteva di ottenere una migliore sensibilità, riuscendo a identificare il 79% delle nascite pretermine (sensibilità 79%, specificità del 97%) (Pugh *et al.*, 2018).

In alcuni casi la misurazione della lunghezza fondo-sinfi si rappresenta l'unica opzione disponibile, per esempio in caso di rifiuto dell'ecografia o in presenza di fattori sociali complessi (barriere economiche, disparità geografiche, difficoltà legate ai trasporti) che possono limitare l'accesso alle cure (Butt *et al.*, 2019).

Datazione della gravidanza: metodo basato sull'ecografia

Ecografia del primo trimestre

La misurazione ecografica dell'embrione o del feto nel primo trimestre di gravidanza (fino a 13⁺⁶ settimane di EG) rappresenta il metodo più accurato per determinare o confermare l'EG (Savitz *et al.*, 2002; Barr *et al.*, 2004; Hoffman *et al.*, 2008; Verburg *et al.*, 2008; ACOG, 2017; ALEC, 2025). La misurazione della lunghezza vertice-sacro (CRL) costituisce il parametro di riferimento per stimare l'EG, sebbene nelle fasi iniziali della gravidanza possano essere utilizzati anche altri parametri ecografici (Butt *et al.*, 2019).

Il sacco gestazionale (SG) è il primo indicatore ecografico di una gravidanza intrauterina, visualizzabile tra la 4^a e la 5^a settimana. Il diametro medio del SG più piccolo rilevabile è di 2 mm, corrispondente a circa 32-33 giorni di EG, con un ritmo di crescita di circa 1 mm al giorno. Tuttavia, quando il SG supera i 14 mm o quando l'embrione è visibile, questo parametro risulta meno affidabile per stimare l'EG (Doubilet, 2014; Butt *et al.*, 2019).

Il sacco vitellino, visualizzabile tra la 5^a e la 6^a settimana, conferma la localizzazione intrauterina della gravidanza. Raggiunge una dimensione massima di 6 mm entro la 10^a settimana e scompare alla fine del primo trimestre (Butt *et al.*, 2019).

La rilevazione dell'attività cardiaca, quando il polo fetale è visibile, ma ancora troppo piccolo per essere misurato, consente di stimare un'EG di circa 5-6 settimane (Doubilet *et al.*, 2013; ISUOG, 2023). La valutazione ecografica transvaginale consente di identificare questi parametri con circa sette giorni di anticipo rispetto all'approccio transaddominale (Doubilet, 2014).

Questi parametri non sono tuttavia raccomandati per determinare la DPP una volta che l'embrione è chiaramente visibile e misurabile (Butt *et al.*, 2019). In questi casi, la misurazione del CRL garantisce la massima accuratezza (Butt *et al.*, 2019). Secondo ACOG, fino a 13⁺⁶ settimane la misura del CRL consente una stima accurata dell'EG con un margine di errore di $\pm 5-7$ giorni e l'accuratezza aumenta quanto più precocemente l'esame viene eseguito nel primo trimestre (ACOG, 2017). Linee guida canadesi (Butt *et al.*, 2019) confermano il CRL come parametro più accurato, con una imprecisione compresa tra 3-8 giorni. La misura è più precisa, con intervallo di confidenza stretto, quando il CRL è compreso tra 7 e 60 mm; valori di almeno 10 mm ne migliorano l'accuratezza (Bottomley *et al.*, 2009; Butt *et al.*, 2019). Tra 11-14 settimane, la misurazione del CRL ha una precisione di ± 5 giorni (Salomon *et al.*, 2013).

Uno studio osservazionale condotto in Canada (n. 54) ha confrontato ecografie eseguite prima della 7^a settimana con ecografie eseguite tra la 7^a e la 14^a settimana (Jolin-Dahel *et al.*, 2023). Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella DPP calcolata alle due diverse EG ($p=0,173$), avvalorando anche nel confronto per singola diversa settimana (5^a, 6^a, 7^a) rispetto allo standard-la medesima accuratezza di ecografie molto precoci ed ecografie più tardive.

Per evitare ecografie aggiuntive, la datazione può coincidere con l'ecografia di screening delle aneuploidie da effettuare tra 11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane di EG, a condizione che l'esame sia eseguito da un operatore certificato e con comprovata competenza nell'ecografia del primo trimestre (Butt *et al.*, 2019; ISUOG, 2023). La misurazione ecografica deve essere eseguita seguendo criteri standard, con l'embrione/feto in scansione sagittale mediana, in modo che la linea di misurazione tra il vertice (*crown*) e il sacro (*rump*) sia all'incirca a 90° rispetto al fascio di ultrasuoni. Il feto deve essere in una posizione neutra (ovvero, né flessione né iperestensione) e la misurazione deve includere la massima estensione vertice-sacro. Quando più misurazioni di CRL vengono acquisite, l'EG deve essere stimata in base alla misurazione di migliore qualità compresa tra 45 mm e 84 mm (ISUOG, 2023). Oltre gli 84 mm di CRL (corrispondente a circa 14 settimane), l'accuratezza diminuisce ed è preferibile ricorrere ad altri parametri biometrici per la stima dell'EG (Salomon *et al.*, 2013). La misurazione del CRL può essere eseguita sia per via transaddominale che per via transvaginale (ISUOG, 2023). Sebbene l'esame transvaginale non sia vincolante, può garantire una migliore qualità delle immagini, in particolare quando viene valutata anche l'anatomia fetale, o nelle donne con indice di massa corporea elevato, fibromi uterini e/o utero retroverso (ISUOG, 2023).

In caso di discordanza tra EG stimata mediante UM e EG determinata ecograficamente, la decisione di ridatare la gravidanza richiede un'attenta valutazione anamnestica (ritmo dei cicli mestruali, assunzione di estroprogestinici o capoparto poco prima dell'ultima mestruazione, caratteristiche degli ultimi cicli mestruali, ecc.) (SIEOG, 2024).

La ridatazione si limita a definire una data presunta del parto, che rappresenta la data di riferimento per la successiva gestione della gravidanza, senza modificare la data dell'ultima mestruazione, che rappresenta un dato anamnestico reale e non stimato (SIEOG, 2024).

Le linee guida internazionali differiscono nei criteri di ridatazione, ma concordano nel considerare la misura del CRL come *gold standard* (Vayssière *et al.*, 2015; ACOG, 2017; Butt *et al.*, 2019; ISUOG, 2023; ALEC, 2025).

Nella linea guida ACOG la ridatazione è indicata per discrepanze >5 giorni prima delle 9 settimane, o >7 giorni tra 9⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane (ACOG, 2017).

La maggior parte delle società scientifiche (Vayssière *et al.*, 2015; Salomon *et al.*, 2019; ISUOG, 2023; SIEOG 2024; ALEC, 2025) concordano nell'abbandonare il concetto di ridatazione a favore di quello di datazione ecografica con CRL indipendentemente dalla discrepanza con UM, salvo nei casi di procreazione medicalmente assistita o anomalie fetali maggiori o sospette. In presenza di anomalie fetali maggiori, una ridatazione basata sul CRL potrebbe infatti mascherare difetti di crescita precoci, che sono spesso associati a tali anomalie.

Una revisione sistematica con metanalisi (11 RCT, n. 37.505 donne) (Whitworth *et al.*, 2015) ha confrontato l'ecografia di routine prima della 24^a settimana *vs.* ecografia selettiva. Tra gli esiti considerati l'esecuzione routinaria dell'ecografia: riduce il mancato riconoscimento di gravidanze multiple (rischio relativo RR 0,07; IC95% 0,03-0,17; 7 studi, n. 295 donne; qualità delle prove moderata); migliora la rilevazione di anomalie fetali maggiori (RR 3,46; IC95% 1,67-7,14; 2 studi; n. 387 donne; qualità delle prove moderata); riduce il rischio di induzioni per gravidanza oltre il termine (RR 0,59; IC95% 0,42-0,83; 8 studi, n. 25.516 donne; qualità delle prove bassa a causa dell'ampia eterogeneità degli studi I² = 68%) senza differenze nel rischio di morte perinatale.

L'accuratezza della datazione ecografica mediante CRL è condizionata anche dalle curve di riferimento utilizzate; quelle prodotte dal gruppo INTERGROWTH-21 sono state valutate appropriate per datare la gravidanza e facilmente fruibili nei diversi contesti (SIEOG, 2024).

Un parametro ecografico alternativo per la stima dell'EG nel primo trimestre è il diametro biparietale (DBP). Uno studio di coorte multicentrico retrospettivo (n. 49.492 donne, 95,4% delle quali con concepimento spontaneo), condotto in cinque reparti di maternità (Spagna, Regno Unito, Belgio e Bulgaria) tra gennaio 2011 e dicembre 2019, ha confrontato l'accuratezza della misurazione del BPD *vs.* la misurazione del CRL nella datazione della gravidanza tra l'11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane di EG (de Paco Matallana *et al.*, 2025). La datazione basata sul DBP, specialmente se eseguita dopo la 12^a settimana di EG, ha fornito un'alternativa affidabile alla datazione basata sulla misurazione ecografica del CRL. La DPP calcolata utilizzando i due metodi differiva in media di meno di un giorno. Sono stati osservati un tasso di gravidanze oltre il termine dell'8,1% con la datazione della gravidanza utilizzando la formula basata sul CRL e del 6,8% e 7% con la formula basata sul BPD ($p < 0,001$). Il BPD risulta essere preciso quanto il CRL quando utilizzato per la datazione del primo trimestre, presentando vantaggi dal punto di vista clinico: è tecnicamente meno impegnativo, richiede meno tempo per essere misurato rispetto al CRL, e può essere misurato e valutato durante l'intera gravidanza (Gjessing *et al.*, 2024).

Ecografia del secondo e terzo trimestre

La stima dell'EG mediante ecografia eseguita dopo la 14^a settimana di EG risulta essere meno precisa rispetto alla datazione eseguita nel primo trimestre (Salomon *et al.*, 2013). L'ecografia del secondo trimestre rappresenta uno strumento utile per la valutazione dell'anatomia e della crescita fetale, ma la sua accuratezza nella stima dell'EG diminuisce progressivamente con l'avanzare della gravidanza, a causa della crescente variabilità della crescita fetale (Salomon *et al.*, 2013; Papageorgiou *et al.*, 2016a). Se è stata eseguita un'ecografia nel primo trimestre, specialmente se coerente con la datazione basata sull'ultima mestruazione, l'EG non deve essere modificata sulla base di un'ecografia del secondo trimestre (ACOG, 2017; Salomon *et al.*, 2022).

Nel secondo trimestre la valutazione ecografica della crescita fetale si basa su quattro parametri biometrici: diametro biparietale (*Biparietal Diameter*, BPD), circonferenza cranica (*Head Circumference*, HC), circonferenza addominale (*Abdominal Circumference*, AC) e lunghezza del femore (*Femur Length*, FL). La combinazione di più parametri consente di migliorare la precisione della valutazione della crescita fetale (Salomon *et al.*, 2022). Le misurazioni ecografiche presentano limiti legati sia alla variabilità biologica della crescita fetale sia a elementi clinici (obesità materna, gravidanza multipla, presentazioni anomale in EG avanzata). Le normali variazioni biologiche relative alla crescita fetale sembrano avere una maggiore influenza sulle misurazioni nel secondo e terzo trimestre rispetto a quelle del primo trimestre. Di conseguenza, nella seconda metà della gravidanza queste misure sono meno affidabili del CRL misurato nel primo trimestre e diventano sempre più imprecise con il progredire della gravidanza (Kalish *et al.*, 2004; Caughey *et al.*, 2008; Doubilet, 2013).

Il BPD risulta particolarmente sensibile a variazioni morfologiche del cranio (dolicocefalia, brachicefalia), a differenza della misurazione della HC che risulta essere meno influenzata da fattori fetali e materni quali la forma della testa, la presentazione fetale, il sesso e la parità (Johnsen *et al.*, 2004; Salomon *et al.*, 2022). L'AC, pur essendo fondamentale per la stima del peso fetale, non costituisce un indicatore affidabile per la datazione, poiché è influenzata da diversi

aspetti tecnici e fisiologici (Butt *et al.*, 2019). La lunghezza del femore, infine, è soggetta a variazioni etniche: femori corti possono rappresentare una normale variante, ma possono anche indicare condizioni patologiche, tra cui restrizione della crescita fetale, aneuploidia e quando gravemente corti-displasie scheletriche (Weisz *et al.*, 2008; Butt *et al.*, 2019).

Parametri alternativi alla biometria standard-come la lunghezza del piede, della clavicola, dei diametri intra- e inter-orbitali, della scapola, del rene, del sacro e di altre ossa lunghe-non migliorano la precisione della datazione, pur risultando utili in casi selezionati, per esempio in presenza di anomalie fetali o quando l'acquisizione delle misure convenzionali è difficoltosa (Gottlieb *et al.*, 2008; Butt *et al.*, 2019). Un ulteriore strumento di supporto è rappresentato dall'osservazione dei centri di ossificazione epifisaria (femore distale, tibia prossimale, omero prossimale), che offrono indicazioni indirette sull'EG: la comparsa dell'ossificazione dell'epifisi distale del femore, per esempio, presenta un valore predittivo positivo del 96% nell'individuare un'EG \geq 32 settimane (Donne *et al.*, 2005; Butt *et al.*, 2019).

Il diametro cerebellare trasverso (*Transverse Cerebellar Diameter*, TCD), minimamente influenzato da anomalie della crescita fetale e variazioni della forma della testa fetale, è una misurazione indipendente per determinare accuratamente l'EG (Rodriguez-Sibaja *et al.*, 2021; Kummari *et al.*, 2024), ottenendo intervalli di predizione al 95% di ± 9 giorni a 20 settimane, ± 12 giorni a 28 settimane, e ± 13 a 34 settimane (Rodriguez-Sibaja *et al.*, 2021).

Per accrescere l'accuratezza della datazione dopo il primo trimestre è stato suggerito di utilizzare formule biometriche specificamente progettate per la stima dell'EG. L'uso di curve di crescita comunemente impiegate per la valutazione e il monitoraggio della crescita fetale risulterebbe infatti inappropriato per stabilire la DPP (McLennan *et al.*, 2008; Sahota *et al.*, 2009).

I diversi parametri biometrici fetali, analizzati sia singolarmente sia all'interno di formule multiparametriche, sono stati messi a confronto con l'obiettivo di individuare quelli maggiormente accurati nella stima dell'EG (Self *et al.*, 2022).

Il DBP è considerato meno accurato della HC, che rappresenta il parametro singolo che meglio correla con l'EG nel secondo trimestre, nonostante perda progressivamente precisione in fasi più avanzate della gravidanza (Johnsen *et al.*, 2006; Papageorghiou *et al.*, 2016a; Butt *et al.*, 2019).

Uno studio osservazionale prospettico (n. 4179 donne) ha valutato l'accuratezza della datazione nel secondo trimestre confrontando la misurazione dell'HC con quella del BPD (Johnsen *et al.*, 2006). Le differenze mediane tra la data effettiva del parto e quella presunta sono state di 0,9 e 1,2 giorni utilizzando HC e BPD, rispettivamente. Nel gruppo di donne con insorgenza spontanea del travaglio (n. 3.336) le differenze sono state di 0,9 e 1,4 giorni, rispettivamente ($p < 0,0001$) e si sono verificate gravidanze oltre il termine (≥ 296 giorni) nello 0,6% dei casi utilizzando HC e nel 5,7% utilizzando BPD. Considerando una durata totale della gravidanza di 282 giorni, sia HC che BPD hanno mostrato una precisione media di un giorno nel prevedere la data del parto, con migliore accuratezza dell'HC rispetto al BPD.

L'analisi di *Fetal Growth Longitudinal Study*, uno dei componenti principali dell'INTERGROWTH-21st Project, ha sviluppato standard internazionali di crescita fetale analizzando circa 4000 gravidanze con EG confermata da un'ecografia del primo trimestre (Papageorghiou *et al.*, 2016a). I parametri biometrici (HC, FL, AC, BPD, *Ocipito-Frontal Diameter*-OFD) sono stati misurati ogni 5 settimane, tra la 14^a e la 34^a settimana di EG. L'analisi di oltre 64.000 modelli predittivi

ha dimostrato che la combinazione HC + FL è la più accurata per stimare l'EG, mentre la sola HC è l'alternativa migliore in assenza di FL (Papageorghiou *et al.*, 2016a).

L'incertezza stimata della previsione dell'EG, definita come la semi-ampiezza dell'intervallo di previsione al 95%, è stata di 6-7 giorni a 14 settimane di EG, 12-14 giorni a 26 settimane di EG superiore a 14 giorni nel terzo trimestre. L'inclusione della LF nel modello basato sulla HC ha determinato un miglioramento degli intervalli di previsione rispetto all'utilizzo della sola HC. Non è stato osservato alcun ulteriore miglioramento nella capacità predittiva aggiungendo altre misurazioni quali la CA, DBP o OFD (Papageorghiou *et al.*, 2016a).

Lo studio prospettico di coorte *Fetal Growth Studies-Singletons* di Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, condotto negli Stati Uniti tra il 2009 e il 2013, ha valutato l'accuratezza di una nuova formula multiparametrica (utilizzando BPD, HC, AC e FL) rispetto alla formula di Hadlock del 1984. Nel corso di 5 visite di follow-up nel secondo e terzo trimestre, 2.802 donne appartenenti a 4 gruppi etnici differenti hanno effettuato una valutazione biometrica. La nuova formula ha stimato l'EG con un'accuratezza di ± 7 giorni dalla 14^a alla 20^a settimana di EG, ± 10 giorni dalla 21^a alla 27^a settimana di EG ± 17 giorni dalla 28^a alla 40^a settimana di EG, mostrando una migliore precisione rispetto alla vecchia formula (Skupski *et al.*, 2017).

Una revisione sistematica con metanalisi (Self *et al.*, 2022) ha valutato la qualità metodologica degli studi che riportano equazioni per stimare l'EG dopo le 20 settimane, nonché l'accuratezza delle formule sviluppate, utilizzando misurazioni ecografiche o della lunghezza fondo-sinfi. Sono stati inclusi 97 studi di disegno diverso (n. >100.000 donne), condotti tra il 1974 e il 2021 in 29 Paesi. Settantasette studi hanno riportato formule basate su un singolo parametro, otto studi formule basate su parametri multipli, mentre dodici studi hanno riportato entrambe le tipologie. Il punteggio medio di qualità degli studi è stato del 32% (intervallo: 7-97%). Le formule ecografiche hanno generalmente mostrato migliori performance predittive rispetto alle formule basate sulla lunghezza fondo-sinfi. In particolare, alla 20^a settimana di EG, i risultati più precisi, come indicato dal più ristretto intervallo di previsione al 95%, sono stati ottenuti utilizzando le formule multiparametriche proposte da Papageorghiou *et al.*, e Skupski *et al.*, o la formula a parametro singolo che utilizza il TCD.

Alla 20^a settimana di EG la misurazione della lunghezza fondo-sinfi ha raggiunto un intervallo di predizione al 95% con semiampiezze di 21 giorni, che aumentava a ± 25 e ± 28 giorni a 28 e 34 settimane, rispettivamente.

I criteri di ridatazione differiscono tra linee guida estere anche in relazione all'ecografia eseguita nel secondo trimestre. ACOG raccomanda di modificare la DPP se la discrepanza con l'ultima mestruazione supera 7 giorni nelle prime settimane del secondo trimestre (tra 14⁺⁰ e 15⁺⁶ settimane), 10 giorni tra 16⁺⁰ e 21⁺⁶ settimane, 14 giorni tra 22⁺⁰ e 27⁺⁶ settimane di EG. Al contrario, discrepanze inferiori devono essere valutate caso per caso, considerando l'affidabilità della data dell'ultima mestruazione e il timing dell'esame ecografico (ACOG, 2017).

La linea guida di ISUOG raccomanda invece di datare la gravidanza dopo le 14 settimane di EG solo se la datazione del feto non è stata effettuata precedentemente, utilizzando la misurazione dell'HC o HC + FL (Salomon *et al.*, 2022).

Le gravidanze prive di una datazione confermata ecograficamente prima delle 22 settimane devono essere considerate gravidanze con datazione incerta (ACOG, 2017).

Nel terzo trimestre, la stima dell'EG è poco accurata. L'ACOG considera la datazione del terzo trimestre ($\geq 28^{+0}$ settimane) il metodo meno affidabile, con un margine di errore di $\pm 21-30$ giorni. Le ampie variazioni della crescita fetale rendono imprecisa la datazione ecografica, motivo per cui le decisioni cliniche non dovrebbero basarsi esclusivamente sui risultati ecografici (ALEC, 2025). La modifica della DPP nel terzo trimestre di gravidanza è giustificata solo in assenza di precedenti valutazioni ecografiche e in presenza di discrepanze >21 giorni con l'ultima mestruazione (ACOG, 2017).

In questa fase, ridatare la gravidanza può comportare il rischio di classificare erroneamente come fisiologicamente piccolo un feto con restrizione di crescita. Pertanto, eventuali decisioni cliniche dovrebbero essere guidate da un'attenta valutazione del quadro clinico complessivo, integrate da una stretta sorveglianza mediante monitoraggio ecografico seriato (ACOG, 2017).

Consenso e comunicazione con la donna

La modifica della DPP ha un impatto significativo sulla gestione clinica della gravidanza; pertanto, la decisione di stabilire una nuova DPP e le implicazioni di tale scelta devono essere discusse in maniera chiara con la donna e riportate accuratamente nella documentazione del percorso nascita (ACOG, 2017). Tutte le informazioni fornite e registrate, in quanto dati sensibili, devono essere trattate nel pieno rispetto del principio di riservatezza.

Non tutte le donne accettano di eseguire l'esame ecografico, alcune per timori riguardo alla sicurezza degli ultrasuoni, altre per la possibilità di trovarsi di fronte a decisioni cliniche difficili (Edvardsson *et al.*, 2015). Specialmente in tali circostanze, è essenziale fornire informazioni chiare e complete sia sugli obiettivi sia sulla sicurezza dell'indagine, adottando una comunicazione efficace e rispettosa (ALEC, 2025). I professionisti sanitari sono chiamati a illustrare le modalità di esecuzione dell'ecografia (transvaginale o transaddominale) e, qualora richiesto, a favorire la presenza di un accompagnatore (ALEC, 2025).

Formazione dei professionisti

Le misurazioni ecografiche per la datazione della gravidanza dovrebbero essere effettuate da professionisti appropriatamente formati, idealmente nel contesto dell'ecografia per la valutazione del rischio di aneuploidie fetali e la diagnosi di anomalie fetali strutturali durante il primo trimestre (ISUOG, 2023).

La qualità dell'informazione e della comunicazione con la donna deve essere garantita al pari della competenza tecnica degli operatori. Diversi professionisti sanitari-comprese le ostetriche-possano eseguire in modo accurato ecografie per la determinazione dell'EG, a condizione di ricevere una formazione adeguata (ALEC, 2025). Il percorso formativo dovrebbe includere conoscenze teoriche, esperienza pratica supervisionata e aggiornamenti regolari, con implementazione di misure di assicurazione e controllo della qualità (Salomon *et al.*, 2022).

Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia

L'ecografia per la datazione dell'EG è inserita tra gli interventi di assistenza prenatale della linea guida "Gravidanza fisiologica" (ISS-SNLG, 2011), senza un quesito dedicato a validità diagnostica ed efficacia della procedura nei diversi trimestri.

Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) 12 gennaio 2017 di aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA) "Assistenza specialistica ambulatoriale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità" prevede l'esecuzione di un'ecografia nel primo trimestre di gravidanza per la determinazione dell'EG (Italia, 2017).

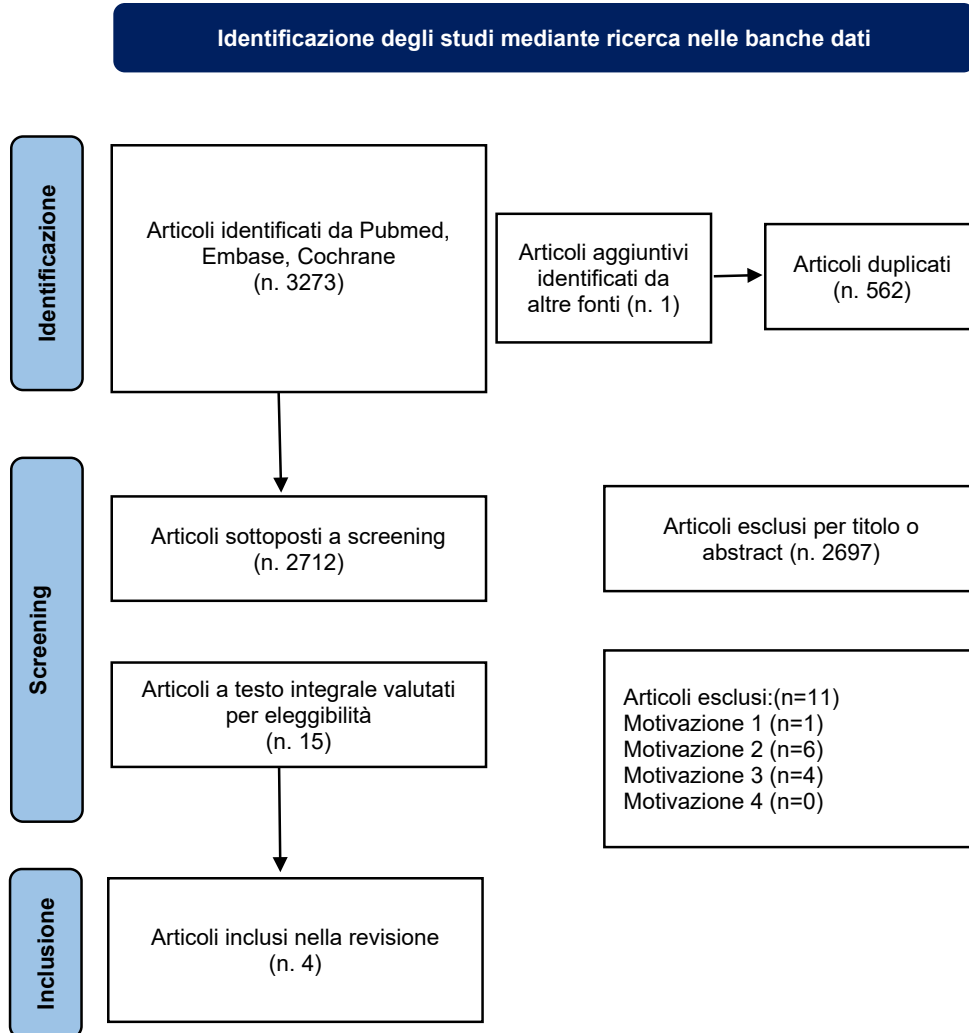
Nel manuale metodologico per ecografia ostetrica e ginecologica sviluppato dalla SIEOG (SIEOG, 2024) viene indicata l'esecuzione routinaria dell'ecografia nel primo trimestre. La datazione andrebbe preferenzialmente eseguita dopo le dieci settimane, idealmente tra 11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane di EG, epoca in cui è indicata la misurazione della translucenza nucale per lo screening delle aneuploidie (SIEOG, 2024).

Interpretazione delle prove

La linea guida "Antenatal care" (NICE, 2021) raccomanda di offrire alle donne in gravidanza un'ecografia tra 11⁺² e 14⁺¹ settimane al fine di: determinare l'EG, identificare le gravidanze multiple, e, qualora la donna ne accetti l'offerta, effettuare lo screening per le aneuploidie. Poiché in "Antenatal care" (NICE, 2021) non sono state valutate accuratezza diagnostica ed efficacia nella pratica dell'ecografia del primo e secondo trimestre per la datazione della gravidanza, è stata condotta una revisione sistematica di studi clinici controllati randomizzati (RCT), revisioni sistematiche di RCT con metanalisi e revisioni sistematiche di studi osservazionali, con limiti temporali 1° gennaio 2010 (limite temporale superiore della precedente edizione della linea guida "Gravidanza fisiologica") – 18 luglio 2025 (Appendice 1).

Sono stati condotti due processi di screening, valutazione e selezione della letteratura, distinti per ecografia del primo trimestre (Figura 1) e per ecografia del secondo trimestre (Figura 2) (Page *et al.*, 2021).

Nel corso della selezione sono stati identificati 3 studi relativi all'ecografia del primo trimestre (Tun *et al.*, 2011; Brookfield *et al.*, 2017; Mathewlynn *et al.*, 2024) e 2 studi relativi all'ecografia del secondo trimestre (Kessler *et al.*, 2018; Mathewlynn *et al.*, 2024). Uno di questi (Mathewlynn *et al.*, 2024), riguardante ecografie eseguite sia nel primo che nel secondo trimestre, è stato identificato in entrambi i processi di selezione degli studi. La consultazione della bibliografia degli studi esaminati in *full text* o di quelli proposti da esperti ha portato all'inclusione di una revisione sistematica con metanalisi di studi di disegno diverso (Vital *et al.*, 2024).



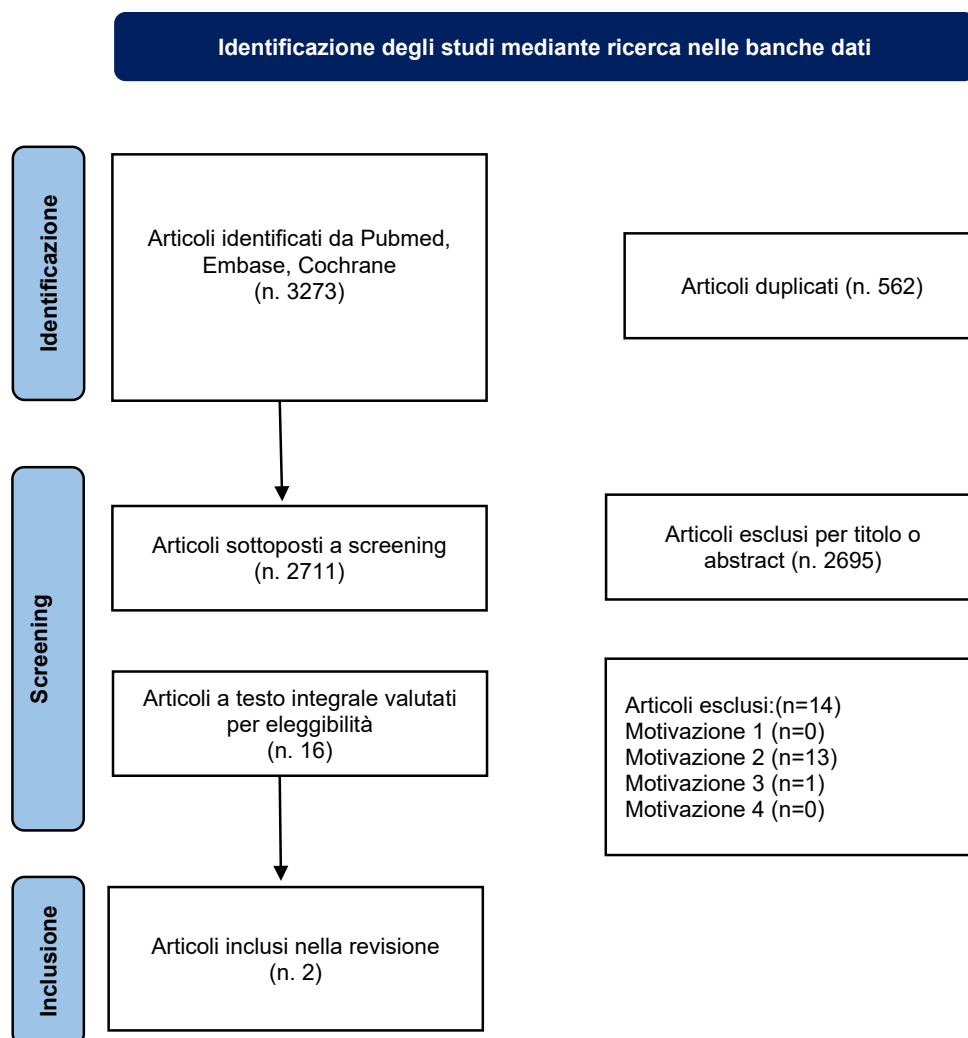
Motivazione 1= popolazione/contesto

Motivazione 2= intervento/questione affrontata

Motivazione 3= altro (es. protocollo di studio, studio pilota, pubblicazione solo dell'abstract)

Motivazione 4= dati/esiti non adeguati

Figura 1. QUESITO 2.1 "Datazione della gravidanza": diagramma di flusso del processo di selezione degli studi relativi all'ecografia del primo trimestre



Motivazione 1= popolazione/contesto

Motivazione 2= intervento/questione affrontata

Motivazione 3= altro (es. protocollo di studio, studio pilota, pubblicazione solo dell'abstract)

Motivazione 4= dati/esiti non adeguati

Figura 2. QUESITO 2.1. "Datazione della gravidanza": diagramma di flusso del processo di selezione degli studi relativi all'ecografia del secondo trimestre

Confronto tra UM ed ecografia

UM *vs.* ecografia del primo trimestre

Uno studio osservazionale retrospettivo (n. 158 donne il cui travaglio è stato indotto per “gravidenza protratta” >41 settimane), condotto in Nuova Zelanda tra gennaio e novembre 2009, ha confrontato il tasso di travagli indotti per “gravidenza protratta” nel gruppo con datazione mediante UM riferita dalla donna *vs.* gruppo con datazione ecografica eseguita <14 settimane (Tun *et al.*, 2011). La gravidenza è stata datata mediante valutazione del CRL tra 5⁺³ e 13⁺⁶ settimane. La differenza media tra la datazione mediante UM *vs.* datazione ecografica è risultata pari a -1,23 giorni ($p=0,0006$), indicando una sovrastimava della datazione anamnestica di 1,23 giorni rispetto alla datazione ecografica. Quarantatré (27%) delle 158 donne datate come “oltre il termine” mediante UM sono risultate a un’EG<41 settimane mediante datazione ecografica.

UM *vs.* ecografia del secondo trimestre

Uno studio osservazionale (Kessler *et al.*, 2018) condotto in Norvegia ha valutato l’accuratezza della HC come misura preferenziale per la datazione ecografica nel secondo trimestre e la previsione della DPP. La durata della gravidenza è stata calcolata sia utilizzando il metodo ecografico che quello basato su UM ed è stato considerato il *bias* di predizione della DPP, assumendo una durata attesa della gravidenza di 282 giorni.

Sono state incluse le informazioni di 24.849 donne con gravidenza singola, insorgenza spontanea del travaglio o induzione ad EG≥294 giorni, che – tra gennaio 2008 e dicembre 2015 – hanno ricevuto una datazione della gravidenza con ecografia del secondo trimestre da parte di ostetriche formate. L’EG è stata determinata sulla base della media di tre misurazioni della HC. La durata mediana della gravidenza fino al parto basata su UM (indipendentemente dalla lunghezza o regolarità del ciclo) era di 283,84 giorni (IC95% 283,65-284,05; intervallo: 143-414), mentre la durata media era di 282,66 giorni (IC95% 282,46- 283,05; DS 14,1 giorni). Per le donne con ciclo mestruale regolare (n. 12.985), la durata mediana risultava 283,15 giorni (IC95% 282,91-283,31; intervallo 143-361) e la media 281,82 giorni (IC95% 281,6-282,05; DS 13,07 giorni). Usando la datazione ecografica con HC, la durata mediana della gravidenza era di 283,03 giorni (IC95% 282,89-283,16; intervallo 139-309) e la media era di 281,24 giorni (IC95% 281,08-281,40; DS 12,6). Questo corrisponde a un *bias* metodologico pari a una mediana di 1,03 giorni (IC95% 0,89-1,16; intervallo da -143 a +27). La distribuzione della durata della gravidenza determinata con l’ecografia mostra che l’uso del metodo ecografico, rispetto al calcolo basato su UM, riduce il numero di gravidanze classificate come oltre il termine.

UM *vs.* ecografia <24 settimane

Una revisione sistematica con metanalisi (20 studi di disegno diverso) (Vital *et al.*, 2023) ha confrontato l’effetto della datazione mediante UM *vs.* datazione ecografica <24 settimane sui tassi di nati pretermine (<37 settimane) e di SGA. La gravidenza è stata datata mediante valutazione del CRL o del BPD. L’EG basata su UM ha sovrastimato il tasso di nascite pretermine del 2% (differenza di rischio 0,002; IC95% 0,001-0,03). L’elevata eterogeneità degli studi ($I^2=97%$; $p<0,001$) e i differenti risultati ottenuti attraverso le analisi per sottogruppi

(disegno di studio, livello di reddito, criteri ecografici per la datazione) depongono per una differenza della datazione mediante UM *vs.* datazione ecografica ridotta o nulla sul tasso di nati pretermine. Solo uno studio ha valutato la differenza tra i due sistemi di datazione e l'impatto sul rischio di SGA, la cui stima non ha raggiunto la significatività statistica (differenza di rischio 0,006; IC95% -0,004-0,16).

Confronto tra ecografia del primo trimestre ed ecografia del secondo/terzo trimestre

Uno studio di coorte retrospettivo (n. 15.602 donne con taglio cesareo elettivo), condotto negli Stati Uniti tra il 2001 e il 2002 (Brookfield *et al.*, 2017), ha confrontato l'effetto combinato del *timing* della datazione ecografica (primo *vs.* secondo *vs.* terzo trimestre) e dell'EG a cui veniva eseguito il taglio cesareo (37, 38, 39, 40 o ≥ 41 settimane) sulla morbosità neonatale. La morbosità neonatale è stata definita in modo composito come almeno una tra le seguenti condizioni: ricovero in terapia intensiva neonatale, ipotonia, aspirazione di meconio, convulsioni, necessità di supporto ventilatorio, enterocolite necrotizzante, sindrome da distress respiratorio neonatale, tachipnea transitoria del neonato, ipoglicemia o morte neonatale. Il tasso di morbosità neonatale più basso è stato osservato quando la datazione veniva eseguita nel primo (23/422, 5,5%) o nel terzo trimestre (15/273, 5,5%) e il taglio cesareo elettivo tra 40^{+0} e 40^{+6} settimane di EG. Il rischio di morbosità neonatale (aggiustato per trimestre in cui è stata effettuata la datazione, EG al taglio cesareo, etnia ed età materna) è risultato aumentato, in misura statisticamente significativa, (rischio relativo aggiustato RRa 1,24; IC95% 1,04-1,48; $p=0,018$) per le gravidanze datate nel terzo trimestre rispetto al primo, mentre non è stata trovata un'associazione statisticamente significativa tra la datazione nel secondo trimestre e quella nel primo (RRa 1,10; IC95% 0,98-1,23; $p=0,108$). Rappresentano limiti dello studio l'utilizzo di dati non aggiornati, l'impossibilità di accertare l'elettività dei tagli cesarei e la mancanza di informazioni su condizioni clinicamente rilevanti, quali restrizione di crescita o anemia.

Uno studio di coorte retrospettivo (n. 14.013 donne), condotto nel Regno Unito (Mathewlynn *et al.*, 2024), ha confrontato l'effetto della datazione eseguita in EG avanzata *vs.* la datazione nel primo trimestre per identificare feti con restrizione di crescita tardiva. Per l'intera coorte, l'EG è stata inizialmente calcolata sulla base della datazione del primo trimestre mediante CRL (T1) e successivamente ricalcolata sulla base della circonferenza cranica a 20 settimane (T2) e a 36 settimane (T3). L'incidenza della restrizione della crescita fetale dopo la datazione al tempo T2 e T3 è stata confrontata con quella ottenuta mediante datazione al tempo T1. La datazione al tempo T2 ha mostrato una sensibilità per la restrizione della crescita fetale dell'80,2% e un valore predittivo positivo del 78,8% rispetto a T1, mentre la datazione al tempo T3 ha mostrato una sensibilità dell'8,6% e un valore predittivo positivo del 27,7%. Per quanto riguarda la stima dell'EG, la datazione tardiva ha determinato un prolungamento della DPP con una significativa sottostima dell'EG. Quando la gravidanza veniva datata al tempo T2, la mediana dell'EG al parto aumentava da 40^{+0} a 40^{+2} settimane ($p<0,001$) rispetto alla datazione eseguita al tempo T1. Se la datazione veniva eseguita al tempo T3, la mediana aumentava ulteriormente, da 40^{+0} a 40^{+3} settimane ($p<0,001$) rispetto a T1. In questo studio, la datazione tardiva della gravidanza è risultata associata a un numero maggiore di patologie non riconosciute: 1 gravidanza su 5 affetta da restrizione della crescita fetale -correttamente identificata nel primo trimestre-sarebbe stata

erroneamente riclassificata come sana se datata a 20 settimane. L'effetto risulta amplificato nel terzo trimestre, dove 9 casi su 10 non sarebbero stati identificati se la gravidanza fosse stata datata a 36 settimane.

Nella Tabella 1 sono riportate le raccomandazioni di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere.

Tabella 1. Datazione della gravidanza: raccomandazioni di agenzie di salute pubblica e società scientifiche internazionali o estere per anno e Paese

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|--|---|
| Australia ▪ ALEC (ALEC, 2025) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Per le donne con ciclo mestruale regolare, è raccomandato determinare inizialmente l'EG utilizzando la data riferita dell'ultima mestruazione. ▪ È raccomandato fornire informazioni e offrire alla donna in gravidanza un'ecografia prima di 14+6 settimane per determinare o confermare l'EG. ▪ Quando si determina l'EG mediante ecografia, è raccomandato utilizzare il CRL se la misurazione è ≤ 84 mm (corrispondente a $\leq 14+0$ settimane). Se il CRL è > 84 mm, è raccomandato stimare l'EG utilizzando HC o una combinazione di HC e FL. ▪ Assicurarsi che la valutazione ecografica dell'EG sia eseguita solo da medici che hanno completato una formazione accreditata in ecografia ostetrica e possono garantire un aggiornamento costante. ▪ Assicurarsi che le eventuali modifiche della DPP vengano apportate solo da un professionista sanitario con esperienza nell'assistenza prenatale. |
| Australia e Nuova Zelanda ▪ RANZCOG (RANZCOG, 2022) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ È raccomandato a tutte le donne di rivolgersi a un professionista sanitario in grado di valutare il rischio materno e fetale entro 10+6 settimane, al fine di confermare la gravidanza e stabilire la migliore stima dell'EG e della DPP. Qualora l'EG fosse incerta, potrà essere offerta un'ecografia per la datazione. Se la gravidanza è fisiologica, non è necessario offrire un'ecografia prima di 12+6 settimane. ▪ A tutte le donne dovrebbe essere offerta un'ecografia ostetrica prima di 20+0 settimane. È raccomandato che la prima ecografia venga eseguita tra 12+0 e 13+6 settimane, al fine di confermare la vitalità, stabilire con precisione l'EG, determinare il numero di feti vitali, valutare l'anatomia del feto e, se richiesto dalla donna, valutare la traslucenza nucale nell'ambito della valutazione del rischio di aneuploidie. |
| Canada ▪ SOCG (Simula et al., 2021) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ È opportuno offrire a tutte le donne in gravidanza un'ecografia del primo trimestre, idealmente tra 11+0 e 14+6 settimane, indipendentemente dalla scelta di eseguire lo screening per le aneuploidie, per confermare l'evolutività della gravidanza, l'EG e il numero di feti (raccomandazione forte, qualità delle prove alta). |
| Canada ▪ SOCG (Butt et al., 2019) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ La misurazione del CRL nel primo trimestre è il parametro migliore per determinare l'EG e dovrebbe essere utilizzata ogni volta che è opportuno (qualità dell'evidenza I, grado di raccomandazione A). ▪ Se sono disponibili più ecografie del primo trimestre con misurazione del diametro medio del SG o del CRL, per determinare l'EG si dovrebbe utilizzare l'ecografia più precoce con un CRL corrispondente ad almeno 7 settimane (o 10 mm) (qualità dell'evidenza III, grado di raccomandazione B). ▪ Tra 12+0 e 14+6 settimane il CRL e il BPD hanno la stessa accuratezza. Si raccomanda di utilizzare il CRL per misurazioni fino a 84 mm e il BPD per misurazioni superiori a 84 mm (qualità dell'evidenza II-1, grado di raccomandazione A). ▪ Se la determinazione dell'EG viene effettuata con un'ecografia nel secondo o terzo trimestre è opportuno utilizzare una combinazione di più parametri biometrici (BPD, HC, AC e FL), anziché un unico parametro (qualità dell'evidenza II-1, grado di raccomandazione A). |

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|--|--|
| Francia ▪ CNEOF (CNOEF, 2022) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Quando la determinazione dell'EG si basa su un'ecografia del terzo trimestre, la DPP può risultare imprecisa. Si consiglia di effettuare un follow-up della crescita fetale con un intervallo di 2-3 settimane dopo l'ecografia (qualità dell'evidenza III, grado di raccomandazione C). ▪ Un'ecografia per trimestre è raccomandata, se la donna lo desidera: la prima fra 11+0 e 13+6 settimane, la seconda fra 20+0 e 24+6 settimane e la terza fra 30+0 e 34+6 settimane. ▪ Nel corso della prima ecografia è raccomandato eseguire la datazione della gravidanza, l'identificazione di gravidanze multiple, la valutazione del rischio di anomalie cromosomiche e la ricerca di eventuali patologie fetali. ▪ A tutte le gravidanze dovrebbe essere offerta una datazione basata sulla misurazione del CRL. |
| Italia ▪ SIEOG (SIEOG, 2024) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ È indicata l'offerta di un'ecografia di screening a tutte le donne in gravidanza nel corso del primo trimestre. ▪ L'ecografia è il metodo più accurato per predire l'EG, rispetto alla datazione eseguita in riferimento a UM. ▪ Per una corretta datazione ecografica della gravidanza dovrebbe essere utilizzata la misurazione del CRL: se tale misura risulta superiore a 84 mm, l'EG dovrebbe essere calcolata mediante la misurazione della HC. ▪ Nel primo trimestre, la datazione va preferenzialmente eseguita dopo le dieci settimane, idealmente tra 11 e 13+6 quando è possibile eseguire la misurazione della translucenza nucale per lo screening delle aneuploidie. |
| Regno Unito ▪ RCOG (RCOG, 2021) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un'ecografia tra le 11+2 settimane e le 14+1 settimane deve essere offerta per determinare l'EG, rilevare gravidanze multiple e, se la donna lo desidera, effettuare lo screening delle aneuploidie. |
| USA ▪ ACOG, AIUM, SMFM (Committee Opinion No 700, 2017; riconfermata 2025) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ La misurazione ecografica del feto entro le 13+6 settimane è il metodo più accurato per stabilire o confermare l'EG. ▪ Fino a 13+6 settimane la valutazione dell'EG basata sulla misurazione del CRL ha un'accuratezza di $\pm 5-7$ giorni. ▪ Le misurazioni del CRL sono più accurate quanto prima viene eseguita l'ecografia nel primo trimestre. ▪ Non appena si ottengono i dati relativi a UM, alla prima ecografia accurata o a entrambi, è necessario determinare l'EG e la DPP, discuterne con la donna e riportarle chiaramente nella documentazione clinica. Eventuali modifiche successive della DPP devono essere riservate a circostanze specifiche, discusse con la donna e documentate chiaramente nella cartella clinica. ▪ Una gravidanza senza esame ecografico che confermi o modifichi la DPP entro le 22 settimane, deve essere considerata una gravidanza con datazione incerta. ▪ Le misurazioni del diametro medio del SG non sono raccomandate per stimare la DPP. ▪ Per misurazioni oltre i 84 mm (corrispondenti a circa 14+6 settimane), l'accuratezza del CRL per stimare l'EG diminuisce e, in questi casi, per la datazione dovrebbero essere utilizzati altri parametri biometrici del secondo trimestre. |

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|---------------------------------|---|
| ISUOG (ISUOG, 2023) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se non è stata eseguita precedentemente, è consigliabile proporre la prima ecografia quando l'EG è stimata tra 11+0 e 14+0 settimane, al fine di confermare la vitalità, stabilire con precisione l'EG, determinare il numero di feti vitali e, se richiesto, valutare l'anatomia fetale e il rischio di aneuploidie ▪ Prima di iniziare l'esame, il professionista sanitario dovrebbe fornire consulenza alla donna/coppia in merito ai potenziali benefici e limiti dell'ecografia del primo trimestre (raccomandazione di buona pratica clinica). ▪ Chi effettua l'ecografia dovrebbe aver ricevuto una formazione specialistica sull'esecuzione dell'ecografia in gravidanza (raccomandazione di buona pratica clinica). ▪ Il CRL deve essere misurato nell'ambito dell'ecografia di routine del primo trimestre, sia per via transaddominale che transvaginale. ▪ La misurazione del CRL deve essere utilizzata per stimare l'EG in tutte le gravidanze, tranne quelle ottenute mediante procreazione medicalmente assistita. ▪ Nei casi in cui si disponga di più misurazioni del CRL, l'EG deve essere valutata sulla base della misurazione del CRL di migliore qualità compresa tra 45 e 84 mm. |
| (Salomon <i>et al.</i> , 2022) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Qualora l'EG non sia stata già stabilita con l'ecografia del primo trimestre, dovrebbe essere determinata durante l'ecografia del secondo trimestre. La sola HC o la HC in combinazione con FL sono i predittori più accurati dell'EG dopo la 14^a settimana. ▪ Le ecografie successive non dovrebbero essere utilizzate per calcolare una nuova DPP se l'EG è già stata stabilita con un'ecografia di alta qualità eseguita precedentemente (grado di raccomandazione B) |
| WHO (WHO, 2016) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un'ecografia prima di 24+0 settimane è raccomandata a tutte le donne in gravidanza per valutare l'EG, facilitare il riconoscimento delle malformazioni fetali e delle gravidanze multiple, ridurre le induzioni del travaglio per gravidanza oltre il termine e migliorare l'esperienza della gravidanza. |

Raccomandazioni

1. Un'ecografia del primo trimestre di gravidanza per determinare l'età gestazionale e stabilire la data presunta del parto deve essere offerta a tutte le donne in gravidanza*.

Raccomandazione forte, qualità delle prove moderata

* Nelle gravidanze ottenute mediante procreazione medicalmente assistita la data presunta del parto non deve essere stabilita mediante ecografia.

2. Nel primo trimestre, la datazione deve essere eseguita preferibilmente dopo le 10 settimane, idealmente tra 11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane, quando è possibile eseguire eventualmente la contestuale misurazione della translucenza nucale per lo screening delle aneuploidie.
La datazione della gravidanza entro 13⁺⁶ settimane di età gestazionale deve essere eseguita mediante la misurazione della lunghezza vertice-sacro (CRL) se la sua misura è pari o inferiore a 84 mm.

Raccomandazione forte, qualità delle prove bassa-molto bassa

■ SNLG 1/2026

3. Un'ecografia del secondo trimestre di gravidanza per determinare la data presunta del parto dovrebbe essere offerta a tutte le donne che non l'hanno eseguita nel primo trimestre. La datazione della gravidanza oltre 13⁺⁶ settimane di età gestazionale o in caso di CRL >84 mm dovrebbe essere eseguita mediante la misurazione della circonferenza cranica o la misurazione della circonferenza cranica e della lunghezza del femore.

Raccomandazione condizionata, qualità delle prove bassa-molto bassa

Le Raccomandazioni 1-2-3 sono sostenute:

- dalla disponibilità di prove di una maggiore accuratezza dell'ecografia del primo trimestre nel datare la gravidanza rispetto alla informazione anamnestica relativa alla data dell'ultima mestruazione
- dalla disponibilità di prove di una maggiore accuratezza dell'ecografia del primo trimestre nel datare la gravidanza rispetto ad ecografie eseguite più tardivamente.

4. La formazione sulla datazione ecografica della gravidanza dovrebbe essere componente vincolante dei curricula formativi e dell'aggiornamento professionale continuo dei professionisti dei servizi di ecografia ostetrica.

5. Il professionista che esegue la datazione della gravidanza dovrebbe offrire alla donna informazioni chiare sui risultati dell'ecografia e sui limiti della sua precisione, garantendo la riservatezza e adottando un approccio comunicativo empatico, simmetrico e culturalmente adeguato.

Raccomandazioni di buona pratica clinica

6. La data presunta del parto stabilita ecograficamente deve essere riportata all'interno della documentazione del percorso nascita.

Raccomandazione forte, qualità delle prove bassa-molto bassa

Tutte le Raccomandazioni sono coerenti con quelle della SIEOG e quelle di agenzie di salute pubblica e società scientifiche internazionali ed estere che raccomandano l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre per la datazione della gravidanza come pratica di routine nell'assistenza prenatale.

Bibliografia

- Ananth CV. Menstrual *vs.* clinical estimate of gestational age dating in the United States: temporal trends and variability in indices of perinatal outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21 Suppl 2:22-30. doi:10.1111/j.1365-3016.2007.00858.x
- ALEC (Australian Living Evidence Collaboration). Australian pregnancy care guidelines. Version 9.1. Published Dic 2025. Disponibile all'indirizzo: https://files.magicapp.org/guideline/bcc430ae-06ba-4fdf-9727-2acbe51a4f7f/published_guideline_10853-9_2.pdf (ultimo accesso 25/02/2026).
- Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod.* 2003;69(3):1023-1031. doi:10.1095/biolreprod.103.017772.
- Barr WB, Pecci CC. Last menstrual period *vs.* ultrasound for pregnancy dating. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;87(1):38-39. doi:10.1016/j.ijgo.2004.06.008.
- Bergsjø P, Denman DW 3rd, Hoffman HJ, Meirik O. Duration of human singleton pregnancy. A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69(3):197-207. doi:10.3109/00016349009028681.
- Björkman K, Wesström J. Risk for girls can be adversely affected post-term due to underestimation of gestational age by ultrasound in the second trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(12):1373-1379. doi:10.1111/aogs.12774.
- Blondel B, Morin I, Platt RW, Kramer MS, Usher R, Bréart G. Algorithms for combining menstrual and ultrasound estimates of gestational age: consequences for rates of preterm and postterm birth. *BJOG.* 2002;109(6):718-720. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01068.x.
- Bottomley C, Bourne T. Dating and growth in the first trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(4):439-452. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.01.011.
- Bradburn E, Conde-Agudelo A, Roberts NW, Villar J, Papageorghiou AT. Accuracy of prenatal and postnatal biomarkers for estimating gestational age: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2024;70:102498. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102498.
- Brookfield KF, Osmundson SS, Caughey AB. Should delivery timing for repeat cesarean be reconsidered based on dating criteria?. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(2):193-197. doi:10.1080/14767058.2017.1374364.
- Butt K, Lim KI. Guideline No. 388-Determination of Gestational Age by Ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(10):1497-1507. doi:10.1016/j.jogc.2019.04.010.
- Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE. First- *vs.* second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):703.e1-703.e6. doi:10.1016/j.ajog.2008.03.034.
- Committee Opinion No 700: Methods for estimating the due date. *Obstet Gynecol.* 2017;129(5):e150-e154. doi:10.1097/AOG.0000000000002046.
- CNEOF (Conférence nationale de l'échographie obstétricale et fœtale). Recommandations de la CNEOF 2022-synthèse [The French National Committee on Obstetrical and Fetal Ultrasound guidelines 2022 (CNEOF)]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2023;51(4):221-226. doi:10.1016/j.gofs.2023.01.006.
- de Paco Matallana C, Rolle V, Fidalgo AM, *et al.*, Biparietal diameter for first-trimester pregnancy dating: multicenter cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025;65(5):560-566. doi:10.1002/uog.29216.
- Donne HD Jr, Faúndes A, Tristão EG, de Sousa MH, Urbanetz AA. Sonographic identification and measurement of the epiphyseal ossification centers as markers of fetal gestational age. *J Clin Ultrasound.* 2005;33(8):394-400. doi:10.1002/jcu.20156.

- Doubilet PM. Should a first trimester dating scan be routine for all pregnancies?. *Semin Perinatol.* 2013;37(5):307-309. doi:10.1053/j.semperi.2013.06.006.
- Doubilet PM. Ultrasound evaluation of the first trimester. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(6):1191-1199. doi:10.1016/j.rcl.2014.07.004.
- Edvardsson K, Mogren I, Lalos A, Persson M, Small R. A routine tool with far-reaching influence: Australian midwives' views on the use of ultrasound during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:195. doi:10.1186/s12884-015-0632-y.
- Gardosi J, Francis A. Early pregnancy predictors of preterm birth: the role of a prolonged menstruation-conception interval. *BJOG.* 2000;107(2):228-237. doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb11694.x.
- Gjessing HK, Grøttum P, Dreier JM, Eik-Nes SH. Biparietal diameter vs crown-rump length as standard parameter for late first-trimester pregnancy dating. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024;64(6):739-745. doi:10.1002/uog.29124.
- Gottlieb AG, Galan HL. Nontraditional sonographic pearls in estimating gestational age. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):154-160. doi:10.1053/j.semperi.2008.02.003.
- Grewal J, Zhang J, Mikolajczyk RT, Ford J. Risk of cesarean delivery when second-trimester ultrasound dating disagrees with definite last menstrual period. *Am J Perinatol.* 2010;27(7):587-593. doi:10.1055/s-0030-1249359.
- Grewal J, Wernicke M, Zhang J. Early childhood development when second-trimester ultrasound dating disagrees with last menstrual period: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:32. doi:10.1186/1471-2393-12-32.
- Hoffman CS, Messer LC, Mendola P, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Comparison of gestational age at birth based on last menstrual period and ultrasound during the first trimester. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22(6):587-596. doi:10.1111/j.1365-3016.2008.00965.x.
- Ioannou C, Talbot K, Ohuma E, *et al.* Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size. *BJOG.* 2012;119(12):1425-1439. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03451.x.
- ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology); Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, Karim JN, Papageorgiou AT, Poon LC, Salomon LJ, Syngelaki A, Nicolaides KH. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Jan;61(1):127-143. doi: 10.1002/uog.26106.
- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. *Gazzetta Ufficiale Serie generale* 7 n. 65 Supplemento ordinario n. 15, 18 marzo 2017.
- Johnsen SL, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud T. Fetal age assessment based on ultrasound head biometry and the effect of maternal and fetal factors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(8):716-723. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00485.x.
- Johnsen SL, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud T. Accuracy of second trimester fetal head circumference and biparietal diameter for predicting the time of spontaneous birth. *J Perinat Med.* 2006;34(5):367-370. doi:10.1515/JPM.2006.074.
- Jolin-Dahel K, Cusson-Dufour C, Langlois É, Abdunour J. Can early first trimester ultrasounds correctly determine gestational age compared to ultrasounds performed between 7 to 14 weeks gestational age? *J Obstet Gynaecol Can.* 2023;45(3):196-201. doi:10.1016/j.jogc.2022.12.010.
- Kaelin Agten A, Xia J, Servante JA, Thornton JG, Jones NW. Routine ultrasound for fetal assessment before 24 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8(8):CD014698. Published 2021 Aug 26. doi:10.1002/14651858.CD014698.

- Kalish RB, Thaler HT, Chasen ST, *et al.* First- and second-trimester ultrasound assessment of gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):975-978. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.053.
- Källén K. Increased risk of perinatal/neonatal death in infants who were smaller than expected at ultrasound fetometry in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(1):30-34. doi:10.1002/uog.1082.
- Kessler J, Johnsen SL, Ebbing C, Karlsen HO, Rasmussen S, Kiserud T. Estimated date of delivery based on second trimester fetal head circumference: A population-based validation of 21 451 deliveries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(1):101-105. doi:10.1111/aogs.13454.
- Kieler H, Axelsson O, Nilsson S, Waldenström U. The length of human pregnancy as calculated by ultrasonographic measurement of the fetal biparietal diameter. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(5):353-357. doi:10.1046/j.1469-0705.1995.06050353.x.
- Kummari S, Selvam V, B P. Determination of the accuracy of transcerebellar diameter in estimating gestational age in the second and third trimesters of pregnancy. *Cureus.* 2024;16(6):e63292. doi:10.7759/cureus.63292.
- Larsen T, Nguyen TH, Greisen G, Engholm G, Møller H. Does a discrepancy between gestational age determined by biparietal diameter and last menstrual period sometimes signify early intrauterine growth retardation? *BJOG.* 2000;107(2):238-244. doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb11695.x.
- Mahendru AA, Daemen A, Everett TR, *et al.* Impact of ovulation and implantation timing on first-trimester crown-rump length and gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(6):630-635. doi:10.1002/uog.12277.
- Mahendru AA, Wilhelm-Benartzi CS, Wilkinson IB, McEniery CM, Johnson S, Lees C. Gestational length assignment based on last menstrual period, first trimester crown-rump length, ovulation, and implantation timing. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(4):867-876. doi:10.1007/s00404-016-4153-3.
- Mathewlynn S, Kitmiridou D, Impey L, Ioannou C. The impact of late pregnancy dating on the detection of fetal growth restriction at term. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(5):938-945. doi:10.1111/aogs.14769.
- McLennan AC, Schluter PJ. Construction of modern Australian first trimester ultrasound dating and growth charts. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;52(5):471-479. doi:10.1111/j.1440-1673.2008.01992.x.
- Morin I, Morin L, Zhang X, *et al.* Determinants and consequences of discrepancies in menstrual and ultrasonographic gestational age estimates. *BJOG.* 2005;112(2):145-152. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00311.x.
- Nakling J, Backe B. Adverse obstetric outcome in fetuses that are smaller than expected at second trimester routine ultrasound examination. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(9):846-851. doi:10.1034/j.1600-0412.2002.810908.x.
- Nguyen TH, Larsen T, Engholm G, Møller H. Evaluation of ultrasound-estimated date of delivery in 17,450 spontaneous singleton births: do we need to modify Naegele's rule?. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(1):23-28. doi:10.1046/j.1469-0705.1999.14010023.x.
- Nguyen TH, Larsen T, Engholm G, Møller H. Increased adverse pregnancy outcomes with unreliable last menstruation. *Obstet Gynecol.* 2000;95(6 Pt 1):867-873. doi:10.1016/s0029-7844(99)00639-0.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
- Papageorghiou AT, Kemp B, Stones W, *et al.* Ultrasound-based gestational-age estimation in late pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016a;48(6):719-726. doi:10.1002/uog.15894.

- Papageorgiou AT, Ohuma EO, Gravett MG, *et al.* International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: prospective cohort study in eight countries. *BMJ*. 2016b;355:i5662. doi:10.1136/bmj.i5662.
- Pugh SJ, Ortega-Villa AM, Grobman W, *et al.* Estimating gestational age at birth from fundal height and additional anthropometrics: a prospective cohort study. *BJOG*. 2018;125(11):1397-1404. doi:10.1111/1471-0528.15179.
- RANZCOG (Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists). Routine antenatal assessment in the absence of pregnancy complications (C-Obs-3b). March 2022. Disponibile al link: <https://ranzco.edu.au/wp-content/uploads/Routine-Antenatal-Assessment.pdf> (ultimo accesso 25/02/2026).
- Robert Peter J, Ho JJ, Valliapan J, Sivasangari S. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD008136. doi:10.1002/14651858.CD008136.pub3.
- Rodriguez-Sibaja MJ, Villar J, Ohuma EO, *et al.* Fetal cerebellar growth and Sylvian fissure maturation: international standards from Fetal Growth Longitudinal Study of INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(4):614-623. doi:10.1002/uog.22017.
- Sahota DS, Leung TY, Leung TN, Chan OK, Lau TK. Fetal crown-rump length and estimation of gestational age in an ethnic Chinese population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(2):157-160. doi:10.1002/uog.6252.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, *et al.* ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(1):102-113. doi:10.1002/uog.12342.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, *et al.* ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):715-723. doi:10.1002/uog.20272.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, *et al.* ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;59(6):840-856. doi:10.1002/uog.24888.
- Sarris I, Ioannou C, Chamberlain P, *et al.* Intra- and interobserver variability in fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(3):266-273. doi:10.1002/uog.10082.
- Savitz DA, Terry JW Jr, Dole N, Thorp JM Jr, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1660-1666. doi:10.1067/mob.2002.127601.
- Self A, Daher L, Schluskel M, Roberts N, Ioannou C, Papageorgiou AT. Second and third trimester estimation of gestational age using ultrasound or maternal symphysis-fundal height measurements: A systematic review. *BJOG*. 2022;129(9):1447-1458. doi:10.1111/1471-0528.17123.
- Simic M, Wählin IA, Marsál K, Källén K. Maternal obesity is a potential source of error in mid-trimester ultrasound estimation of gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(1):48-53. doi:10.1002/uog.7502.
- Simula N, Brown R, Butt K, *et al.* Opinion de comité no 418: Examen échographique prénatal complet entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43(8):1022-1031. doi:10.1016/j.jogc.2021.05.005.
- Skupski DW, Owen J, Kim S, *et al.* Estimating gestational age from ultrasound fetal biometrics. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):433-441. doi:10.1097/AOG.0000000000002137.
- SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche). Linee guida per ecografia ostetrica e ginecologica. Cento (FE): Editeam gruppo editoriale; 2021. Disponibile all'indirizzo:

- <https://www.sieog.it/wp-content/uploads/2021/11/LINEE-GUIDA-MINISTERIALI-SIEOG-2021-compresso.pdf> (ultimo accesso 13/02/2026).
- SIEOG. Manuale Metodologico per ecografia ostetrica e ginecologica. Cento (FE): Editeam gruppo editoriale; 2024. Disponibile all'indirizzo: https://www.sieog.it/wp-content/uploads/2021/12/Manuale-metodologie-SIEOG-2024_compressed.pdf (ultimo accesso 01/02/2026).
- Thorsell M, Kaijser M, Almström H, Andolf E. Expected day of delivery from ultrasound dating *vs.* last menstrual period--obstetric outcome when dates mismatch. *BJOG*. 2008;115(5):585-589. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01678.x.
- Tun M, Tuohy J. Rate of postdates induction using first-trimester ultrasound to determine estimated due date: Wellington Regional Hospital audit. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51(3):216-219. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01279.x.
- Tunón K, Eik-Nes SH, Grøttum P. A comparison between ultrasound and a reliable last menstrual period as predictors of the day of delivery in 15,000 examinations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8(3):178-185. doi:10.1046/j.1469-0705.1996.08030178.x.
- Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, *et al.* Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;193:10-18. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.06.021.
- Verburg BO, Steegers EA, De Ridder M, *et al.* New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(4):388-396. doi:10.1002/uog.5225.
- Vitral GLN, Romanelli RMC, Leonel TA, Souza Gaspar J, Aguiar RALP, Reis ZSN. Influence of different methods for calculating gestational age at birth on prematurity and small for gestational age proportions: a systematic review with meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):106. doi:10.1186/s12884-023-05411-0.
- Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Kennard A, Smith D. Maternal serum screening for Down's syndrome: the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(2):144-149. doi:10.1111/j.1471-0528.1992.tb14474.x.
- Weisz B, David AL, Chitty L, *et al.* Association of isolated short femur in the mid-trimester fetus with perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(5):512-516. doi:10.1002/uog.5349.
- Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD007058. doi:10.1002/14651858.CD007058.pub3.
- WHO. Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponibile all'indirizzo: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/ (ultimo accesso 01/02/2026).

2.2. VALIDITÀ DIAGNOSTICA ED EFFICACIA DELLE INDAGINI PER LA VALUTAZIONE DELLA CRESCITA FETALE

Quali sono la validità diagnostica e l'efficacia nella pratica dei seguenti metodi per valutare la normale crescita fetale?

- Misurazione della lunghezza fondo sinfisi pubica?
- Ecografia (biometria fetale)?

Introduzione

La valutazione dell'accrescimento fetale per il riconoscimento tempestivo delle alterazioni della crescita rappresenta un elemento dell'assistenza prenatale che consente l'attuazione di interventi mirati-tra cui una sorveglianza *antepartum* intensificata e una pianificazione del *timing* del parto-associati a riduzione di morbosità e mortalità perinatale (Fratelli *et al.*, 2013; Villalain *et al.*, 2025). Le anomalie di crescita possono manifestarsi come riduzione dello sviluppo fetale, con esiti quali *Small For Gestational Age* (SGA) o *Fetal Growth Restriction* (FGR), oppure come crescita eccessiva, con quadri di *Large for Gestational Age* (LGA). Entrambe le condizioni sono associate a un incremento del rischio di complicanze, sia a breve che a lungo termine (Savchev *et al.*, 2013; Bukowski *et al.*, 2014; Suárez-Idueta *et al.*, 2023).

Una revisione di 1543 casi di decesso perinatale (oltre la 28^a settimana di età gestazionale) in 10 Regioni europee ha attribuito al mancato rilevamento di grave FGR la responsabilità del 10% dei casi potenzialmente evitabili (Richardus *et al.*, 2003). Una metanalisi di quattro ampi studi di popolazione (Lindqvist *et al.*, 2005; Gardosi *et al.*, 2013a; Hirst *et al.*, 2018; Nohuz *et al.*, 2020) conferma che la mancata diagnosi di restrizione della crescita raddoppia complessivamente il rischio di morte fetale intrauterina (RR 2,1; IC95% 1,5-2,9) (Caradeux *et al.*, 2024). Uno studio multicentrico di popolazione (n. 115,6 milioni di nati vivi in 15 Paesi) ha valutato la prevalenza e la mortalità neonatale associata a una crescita fetale eccessiva (LGA o macrosomia) (Suárez-Idueta *et al.*, 2023). La macrosomia ha mostrato una prevalenza mediana del 18,2% (intervallo interquartile, IQR, 13,5-22,0%); sul totale dei feti macrosomi un neonato su dieci aveva un peso ≥ 4.000 g (prevalenza mediana 9,6% (IQR 6,4-13,3%), l'1,2% (IQR 0,7-2,0%) aveva un peso ≥ 4.500 g e lo 0,2% (IQR 0,1-0,2%) ≥ 5.000 g. Un aumentato rischio di mortalità neonatale è stato osservato solo per pesi alla nascita ≥ 4.500 g (RR 1,52; IC95% 1,10-2,11) e ≥ 5.000 g (RR 4,54; IC95% 2,58-7,99), rispetto ai pesi alla nascita di 2.500-3.999 g, con un rischio più elevato nei primi 7 giorni di vita.

Un terzo delle morti fetali a termine è associato ad anomalie dell'accrescimento, evidenziando la necessità di identificare modalità di screening efficaci (Moraitis *et al.*, 2014; Smith *et al.*, 2021).

La valutazione della crescita nel terzo trimestre si basa sulla misurazione clinica della lunghezza fondo-sinfisi e sull'ecografia ostetrica. L'accuratezza diagnostica varia in relazione alla popolazione, all'epoca gestazionale e alla metodologia adottata (Callec *et al.*, 2015; Roma *et al.*, 2015; Fadigas *et al.*, 2015; Mustafa *et al.*, 2024).

All'inizio e durante la gravidanza è raccomandato offrire a tutte le donne la valutazione dei fattori di rischio associati ad alterazioni della crescita fetale (NICE, 2021; ALEC, 2024) anche se gli strumenti di valutazione, basati esclusivamente su fattori anamnestici e clinici, non sono attualmente supportati da studi prospettici di validazione conclusivi. Sebbene siano stati proposti approcci alternativi e modelli multiparametrici (che integrano caratteristiche materne, anamnesi ostetrica, condizioni mediche preesistenti, velocimetria doppler e marcatori biochimici), nessuno può ancora essere considerato pienamente validato per la definizione del rischio di SGA/FGR nella popolazione generale delle donne in gravidanza (Bakalis *et al.*, 2015; Fadigas *et al.*, 2015; Miranda *et al.*, 2017; Triunfo *et al.*, 2017; Ciobanu *et al.*, 2019; Heazell *et al.*, 2019; Moraitis *et al.*, 2021; Noël *et al.*, 2022; Lopian *et al.*, 2025).

L'algoritmo elaborato dalla *Perinatal Society of Australia and New Zealand* prevede la stratificazione dei fattori di rischio per FGR in tre livelli, ciascuno associato a specifiche raccomandazioni in termini di sorveglianza e gestione clinico-assistenziale, secondo un principio di proporzionalità dell'intensità delle cure (Tabella 1).

Tabella 1. Algoritmo per la stratificazione dei fattori di rischio e percorso assistenziale nella restrizione della crescita fetale (FGR, Fetal Growth Restriction)

| LIVELLO 1 | LIVELLO 2 | LIVELLO 3 |
|--|---|---|
| <p>Nessun fattore di rischio per FGR (Oltre il 50% dei casi di FGR si verifica in donne senza fattori di rischio identificabili)</p> | <p>Fattori di rischio per FGR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età >40 anni o <20 anni • Gravidanza singola da PMA • Alto rischio di preeclampsia pretermine • Uso di sostanze in gravidanza: fumo, droghe • BMI >35 o BMI <18 • Precedente FGR/SGA tardivo (>32 settimane) • PAPP-A <0,4 MoM • Discontinuità nelle visite prenatali | <p>Alto rischio di FGR precoce</p> <ul style="list-style-type: none"> • Precedente FGR/SGA precoce (<32 settimane) • Precedente morte fetale associata a FGR/SGA • Patologie materne, ad esempio: <ul style="list-style-type: none"> - Sindrome da anticorpi antifosfolipidi - Insufficienza renale - Ipertensione cronica - Diabete preesistente |
| <p>Sorveglianza e gestione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Misurazione seriale della LFS a ogni BDS a partire dalle 24 settimane, da riportare su grafico • Ecografie su indicazione clinica | <p>Sorveglianza e gestione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerare la possibilità di proporre ecografia per la valutazione della crescita fetale a 28 e 36 settimane • Ulteriori ecografie su indicazione clinica • Misurazione seriale della LSF a ogni BDS a partire da 24 settimane, da riportare su grafico | <p>Sorveglianza e gestione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerare la possibilità di proporre ecografia di crescita fetale ogni 4 settimane a partire da 24 settimane • Ulteriori ecografie su indicazione clinica • Misurazione seriale della LSF a ogni visita prenatale a partire da 24 settimane, da riportare su grafico (opzionale) |

BDS: bilanci di salute; LFS: Lunghezza fondo-sinfi; PMA: procreazione medicalmente assistita

Modificata da: PSANZ and Centre of Research Excellence in Stillbirth. Position statement: Detection and management of fetal growth restriction in singleton pregnancies. Centre of Research Excellence in Stillbirth. Brisbane, Australia, August 2023.

L'algoritmo rappresenta un contributo conoscitivo e non un protocollo prescrittivo e, poiché non consente una definizione deterministica della probabilità di occorrenza dell'alterazione della crescita, non sostituisce, ma integra, il processo decisionale clinico. La valutazione deve essere sempre personalizzata e il giudizio clinico deve integrare l'anamnesi patologica remota e prossima, l'anamnesi ostetrica e l'evoluzione clinica della gravidanza in corso, adattando l'intensità della sorveglianza alle reali necessità della donna.

Nonostante la mancata identificazione di feti SGA o LGA si associ a un incremento della morbosità e mortalità perinatale, un'elevata incidenza di falsi positivi dello screening può tradursi in una sorveglianza clinica non necessaria, interventi ostetrici evitabili e un uso inefficiente delle risorse sanitarie, (Unterscheider *et al.*, 2014; Hansen *et al.*, 2020). Ad oggi non sono disponibili prove che dimostrino in modo conclusivo una riduzione degli esiti avversi neonatali mediante uno screening ecografico di routine nel terzo trimestre *vs.* un approccio selettivo (Thornton *et al.*, 2016; Ray *et al.*, 2016; Henrichs *et al.*, 2019).

Le società scientifiche presentano raccomandazioni non uniformi circa l'utilizzo dell'ecografia di routine nel terzo trimestre nelle gravidanze fisiologiche (Eman *et al.*, 2025). Nonostante tale eterogeneità, l'ecografia è ampiamente impiegata nella pratica clinica in virtù della sua capacità di rilevare anomalie della crescita fetale e presentazioni fetali anomale, in particolare quella podalica (Sovio *et al.*, 2015; Tarca *et al.*, 2016; Sovio *et al.*, 2018; Khan *et al.*, 2019; Wastlund *et al.*, 2019; De Castro *et al.*, 2020).

In Italia, la linea guida SNLG-ISS "Gravidanza fisiologica" del 2010 raccomanda due ecografie nel corso di una gravidanza fisiologica e i LEA del 2017 ne prevedono altrettante, limitando quella del terzo trimestre ai soli casi di patologia materna o feto-annessiale. Le informazioni tratte dal Certificato di Assistenza al Parto (CeDAP) mostrano un numero medio di esami ecografici per gravidanza pari a 5,4 nel 2014 e 5,8 nel 2024, con forte variabilità regionale – compresa tra 4,0 ecografie nella PA di Trento e 7,9 in Sardegna – senza differenze nella frequenza dell'esame tra gravidanze a basso e ad alto rischio (Ministero della Salute, 2017; Ministero della Salute, 2025). Questo persistente scostamento tra prove a sostegno del dettato regolatorio e pratica clinica rappresenta un indicatore di inappropriata prescrizione.

Valutazione clinica mediante misurazione della lunghezza fondo-sinfi pubica

La lunghezza fondo-sinfi (LFS) viene determinata mediante la misurazione della distanza che va dal fondo uterino al margine superiore della sinfi pubica. La rilevazione è preceduta dalla palpazione dell'utero che permette di valutarne il tono e di determinare la posizione del fondo oltre alla presentazione e posizione fetali. Tale procedura andrebbe eseguita con la donna in posizione supina e a vescica vuota (Perinatal Institute, 2018). La misura si ottiene utilizzando un nastro metrico non elasticizzato, con il lato in centimetri idealmente oscurato al professionista durante l'uso per garantire la massima neutralità nella rilevazione. Il centimetro va posizionato all'altezza del fondo uterino e fatto scendere a contatto con l'addome materno fino alla sinfi pubica, avendo cura di seguire la linea longitudinale del corpo uterino che non sempre coincide con la linea mediana dell'addome.

La misura deve essere inserita nel grafico di crescita adottato dall'organismo/struttura sanitario o dal professionista per consentire la valutazione della a progressione e deve essere riportata nella documentazione clinica di cui la donna deve possedere copia.

Per le donne con gravidanza fisiologica, la misurazione seriale della LFS durante il terzo trimestre, seguita da una valutazione ecografica selettiva, è raccomandata da linee guida linee guida di agenzie di salute pubblica e società scientifiche internazionali come intervento per rilevare alterazioni nella crescita fetale (Caradeux *et al.*, 2024). Molti Paesi europei propongono tuttavia l'ecografia routinaria del terzo trimestre anche alle donne con gravidanza fisiologica (Lazzerini *et al.*, 2020).

La LFS è una tecnica semplice e non costosa, che richiede una strumentazione minima e tempi di esecuzione e di formazione dei professionisti sanitari inferiori rispetto alla metodica ecografica (ACOG, 2013; HAS, 2016; FCOG, 2016; Morris *et al.*, 2024).

Il NICE raccomanda misurazioni seriali della LFS a ogni bilancio di salute a partire dalla 24^a settimana di età gestazionale a tutte le donne con gravidanza singola a decorso fisiologico (NICE, 2021). Nel caso vengano rilevati valori indicativi di arresto/rallentamento/accelerazione di crescita è indicata una valutazione ecografica. Se alla prima rilevazione si osserva una crescita inferiore al 10° percentile è indicata una valutazione ecografica, se superiore al 90° percentile, l'esame non è indicato tranne in caso di sospetto ploidramnios (WWL NHS Foundation Trust, 2020). Qualora il peso fetale stimato dall'ecografia risulti nella norma e al raccordo anamnestico non emergano fattori di rilievo, il monitoraggio dell'accrescimento fetale può proseguire con la sola rilevazione della LFS.

Sebbene in passato sia stata suggerita una frequenza ideale di misurazione ogni 2-3 settimane (Morse *et al.*, 2009), la frequenza ottimale non è ancora stata definita in modo conclusivo (Papageorgiou *et al.*, 2016). La rilevazione dovrebbe essere eseguita dallo stesso professionista a ogni bilancio di salute, purché adeguatamente formato sulla tecnica di misurazione e sull'uso dei grafici di crescita (Veira *et al.*, 2022; Ego *et al.*, 2023).

I grafici di crescita personalizzati, calibrati per parità, etnia e BMI materno, vengono proposti dal programma *Growth Assessment Protocol* del *Perinatal Institute* che prevede tre azioni: l'utilizzo di un software per la registrazione della LFS su grafici personalizzati, la formazione dei professionisti e audit periodici. Numerosi studi indicano che i grafici personalizzati contribuiscono a migliorare l'identificazione dei neonati SGA rispetto ai grafici standard, tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermarne l'efficacia clinica (Gardosi *et al.*, 1999; Clauson *et al.*, 2001; McCowan *et al.*, 2005; Resnik *et al.*, 2007; Gardosi *et al.*, 2009; Roex *et al.*, 2012; Gardosi *et al.*, 2013b; Gibbons *et al.*, 2013; Gardosi *et al.*, 2018; Veira *et al.*, 2022; Ego *et al.*, 2023).

Una revisione sistematica e metanalisi ha incluso 46 studi di disegno diverso (n. 22.595 neonati con basso peso alla nascita o SGA), condotti prevalentemente in ambito ospedaliero e in Paesi a basso reddito, al fine di valutare l'accuratezza della LFS nella previsione di feti con alterazione della crescita (Goto *et al.*, 2013). La specificità nel predire gli SGA (0,87) e basso peso alla nascita (0,73) è risultata superiore alla sensibilità per basso peso alla nascita (0,72) o SGA (0,58). L'accuratezza diagnostica nella predizione di basso peso alla nascita e SGA è risultata moderata ($0,7 \leq \text{area sotto la curva} \leq 0,9$) con rapporti di verosimiglianza (LR) positivi e negativi compresi rispettivamente tra 2-5 e 0,5-0,2).

Una revisione sistematica e metanalisi ha incluso studi di disegno diverso, condotti in Africa, Asia, Europa e North America, al fine di valutare l'accuratezza della LFS nel predire neonati LGA (23 studi, n. 14438) e macrosomi (3 studi, n. 948). La LFS ha dimostrato bassa sensibilità (0,76 per LGA, 0,30 per macrosomia) e bassa specificità (0,67 per LGA, 0,80 per macrosomia) (Goto, 2020).

Uno studio retrospettivo (n. 4079 donne che hanno partorito in due centri Australiani nell'arco di 12 mesi) ha confrontato l'efficacia della sola valutazione clinica (LFS) con quella combinata (LFS e ecografia di routine nel terzo trimestre) per l'identificazione di feti SGA (peso fetale stimato, PFS <10° percentile) e LGA (PFS >90° percentile) (Al-Amin *et al.*, 2015). Sono state incluse 613 gravidanze a basso rischio con crescita fetale anomala. Il tasso di rilevamento prenatale di LGA è risultato comparabile tra il metodo che utilizzava l'ecografia combinata alla valutazione clinica e quello che si affidava alla sola valutazione clinica (35,9% vs. 34,8%, $p=0,910$). Nell'identificazione di SGA, il tasso di rilevamento è risultato inferiore in misura statisticamente significativa con il metodo combinato rispetto alla sola valutazione clinica (36,8% vs. 54,5%, $p=0,006$).

Valutazione mediante ecografia del terzo trimestre

L'ecografia del terzo trimestre consente di monitorare lo stato di salute del feto e di verificarne la crescita nel corso della gravidanza. (Stephens *et al.*, 2021).

Le due strategie attualmente utilizzate per valutare la crescita fetale sono l'ecografia di routine e quella selettiva.

Una politica di screening ecografico di routine nel terzo trimestre prevede che a tutte le donne venga offerta un'ecografia ostetrica a una determinata settimana di età gestazionale.

Quando viene adottata la strategia selettiva, le ecografie nel terzo trimestre vengono offerte in modo mirato, sulla base di fattori di rischio (cfr. Introduzione e Tabella 1), di segni e sintomi o di risultati della LFS nel terzo trimestre (Stephens *et al.*, 2021; Morris *et al.*, 2024).

L'utilizzo routinario dell'ecografia nel terzo trimestre presuppone che i criteri di efficacia propri di un test di screening siano soddisfatti. Un test efficace deve garantire alta sensibilità, per identificare correttamente la maggior parte dei casi a rischio, e alta specificità per evitare che donne prive di fattori di rischio vengano erroneamente classificate come a rischio, con conseguenti interventi non necessari. Inoltre, devono essere disponibili interventi di provata efficacia nel ridurre il rischio o migliorare gli esiti avversi associati. (Stephens *et al.*, 2021).

Accuratezza dell'ecografia del terzo trimestre per la valutazione della crescita fetale

L'ecografia di routine eseguita nel terzo trimestre, rispetto all'ecografia selettiva, è associata a un incremento del tasso di rilevamento dei feti SGA e LGA (Skraestad *et al.*, 2013; Wanyonyi *et al.*, 2021; Bonnevier *et al.*, 2022).

Uno studio osservazionale di coorte condotto nel Regno Unito, *Pregnancy Outcome Prediction (POP) study* (n. 3977 donne nullipare), ha confrontato ecografia selettiva con ecografia di routine

nel terzo trimestre-nella quale peso e valori biometrici a 28 e 36 settimane di età gestazionale venivano mascherati ai clinici che avevano in cura le donne (Sovio *et al.*, 2015). Lo screening routinario ha triplicato il tasso di rilevamento dei feti SGA, portandolo dal 20% (IC95%, 15-24) al 57% (IC95%, 51-62); tuttavia ha ridotto la specificità, passata dal 2% di falsi positivi con ecografia selettiva al 10% con ecografia di routine, ovvero circa due falsi positivi per ogni vero positivo (Sovio *et al.*, 2015).

Un *trial* cluster-randomizzato condotto in 60 centri di ostetricia nei Paesi Bassi (n. 13.046 donne) ha osservato un incremento del tasso di rilevamento dei neonati SGA (definiti mediante circonferenza addominale, AC <10° percentile e rallentamento della crescita addominale) dal 19% al 32% mediante ecografia di routine nel terzo trimestre, rispetto all'ecografia selettiva eseguita sulla base delle misurazioni seriali della LFS (Henrichs *et al.*, 2019); anche in questo caso è stato osservato un incremento dei falsi positivi dal 3% al 10%.

Una revisione sistematica e metanalisi (Moraitis *et al.*, 2020) (41 studi di disegno diverso; n. 112.034 donne) ha valutato l'accuratezza diagnostica dell'ecografia di routine del terzo trimestre nel predire la macrosomia, la distocia di spalla e la morbosità neonatale, in una popolazione a rischio basso o misto. Sia PFS >4.000 g (o >90° percentile per l'età gestazionale) che AC >36 cm (o >90° percentile) hanno una sensibilità maggiore del 50% nel predire la macrosomia (definita come un peso alla nascita >4.000 g o >90° percentile), con rapporti di verosimiglianza positivi (LR) rispettivamente di 8,74 (IC95% 6,84-11,17) e 7,56 (IC95% 5,85-9,77). È stata riscontrata una significativa eterogeneità nella previsione della macrosomia, che potrebbe riflettere i diversi disegni di studio, le caratteristiche delle popolazioni incluse e le differenze nelle formule utilizzate (utilizzando la formula Hadlock i LR positivi per la macrosomia variano tra 7 e 12). Un PFS >4.000 g (o >90° percentile) ha mostrato invece una sensibilità inferiore, pari al 22%, nel predire la distocia di spalla, con un LR positivo di 2,12 (IC95% 1,34-3,35). La limitata disponibilità dei dati non ha reso possibile analizzare altri indicatori di morbosità neonatale.

Tra gli studi inclusi nella metanalisi, solo il POP *study* è stato condotto in cieco. Nonostante abbia riportato un OR diagnostico di 17,1 (IC95% 12,0-24,3) nell'identificare la macrosomia alla nascita, non ha evidenziato alcuna associazione tra la diagnosi di feto LGA e distocia di spalla (Sovio *et al.*, 2018). Gli studi non in cieco possono introdurre un *bias* di accertamento, con conseguente rischio di danno iatrogeno o paradossale del trattamento. Questo accade perché i clinici, conoscendo o sospettando un feto LGA, possono avere una soglia più bassa per iniziare manovre correttive o attribuire più facilmente un disimpegno difficoltoso alla distocia di spalla.

Nel POP *study* (Sovio *et al.*, 2018), analogamente a quanto evidenziato per i feti SGA (Sovio *et al.*, 2015), la combinazione della velocità di crescita addominale e della stima ecografica del peso fetale ha permesso di discriminare i feti LGA a rischio aumentato di esiti neonatali avversi. Pertanto, la combinazione di PFS e velocità di crescita addominale sembra offrire maggiori prospettive come test di screening nel terzo trimestre rispetto alla sola stima del peso fetale (Sovio *et al.*, 2018).

In entrambi i casi (SGA e LGA), confrontare il percentile della AC rilevato nel terzo trimestre con quello del secondo trimestre permette di valutare la traiettoria di crescita, che risulta rilevante nell'interpretazione delle stime del peso fetale nel terzo trimestre (Sovio *et al.*, 2015; Sovio *et al.*, 2018).

Timing dell'ecografia del terzo trimestre per la valutazione della crescita fetale

L'epoca gestazionale in cui eseguire l'ecografia nel terzo trimestre è importante per ottimizzarne sensibilità e specificità e per offrire un'assistenza in cui i benefici superino i danni iatrogeni rappresentati dagli esiti avversi associati agli interventi (Stephens *et al.*, 2021). Sebbene la scelta del momento ottimale per eseguire l'ecografia presenti ampia variabilità in letteratura (Bricker *et al.*, 2015), è stato riscontrato che le valutazioni ecografiche effettuate in prossimità del termine di gravidanza sono in misura statisticamente significativa più predittive del peso fetale alla nascita (Sovio *et al.*, 2020).

Studi volti a valutare l'accuratezza nella rilevazione dei feti SGA o FGR, hanno osservato negli esami ecografici eseguiti alla 36^a-37^a settimana di gestazione, in confronto a quelli effettuati alla 32^a settimana, una migliore capacità predittiva, con sensibilità riportate che arrivano al 70% (Fadigas *et al.*, 2015; Roma *et al.*, 2015; Caradeux *et al.*, 2019; Policiano *et al.*, 2022; Verspyck *et al.*, 2023; Musfata *et al.*, 2024; Lopian *et al.*, 2025).

Una revisione sistematica e metanalisi (25 studi di coorte; n. 73.981 gravidanze a basso rischio o non selezionate) ha valutato l'efficacia diagnostica dell'ecografia eseguita alla 32^a settimana rispetto a quella eseguita alla 36^a settimana nel predire neonati SGA (Mustafa *et al.*, 2024). Gli OR osservati per PFS <10^o percentile e CA <10^o percentile sono stati rispettivamente di 8,8 (IC95% 5,4-14,4) e 11,6 (IC95% 6,2-21,6) per l'ecografia alla 32^a settimana e 13,3 (IC95% 10,4-16,9) e 36,0 (IC95% 4,9-260,0) per l'ecografia alla 36^a settimana.

Nonostante l'ecografia eseguita più tardivamente abbia mostrato una maggiore sensibilità nell'identificare neonati SGA e FGR rispetto all'ecografia precoce, non sono state osservate differenze nei tassi di mortalità perinatale (0,4% *vs.* 0,8%; $p=0,12$) e negli esiti perinatali avversi (1,8% *vs.* 2,7%; $p=0,08$) (Verspyck *et al.*, 2023). In un altro studio sono stati osservati tassi inferiori di parti vaginali operativi (24,4% *vs.* 39,3%, $p = 0,005$) e di tagli cesarei eseguiti per alterazioni cardiocografiche (16,8% *vs.* 38,8%, $p<0,001$) nelle donne a cui veniva offerta un'ecografia di routine tra la 30^a e la 33^a settimana, più un'ecografia aggiuntiva tra la 35^a e la 37^a settimana, rispetto alla sola ecografia tra la 30^a e la 33^a settimana (Policiano *et al.*, 2022).

Uno studio multicentrico randomizzato (n. 813 donne nullipare a basso rischio), condotto in 10 centri italiani tra gennaio 2021 e marzo 2023, ha osservato che l'esecuzione di un'ecografia aggiuntiva tra la 35^a e la 37^a settimana, rispetto a una singola ecografia tra la 28^a e la 32^a settimana, è in grado di aumentare la capacità di identificare neonati SGA alla nascita e ridurre il tasso di ricovero in terapia intensiva neonatale (3,8% *vs.* 1,0%; OR 0,27; IC95% 0,09-0,80), senza influire sui tassi di induzione del travaglio, parto cesareo, sopravvivenza neonatale o sugli esiti neonatali avversi compositi (Familiari *et al.*, 2025).

L'ecografia del terzo trimestre è associata a un aumento di interventi ostetrici, come le induzioni del travaglio e i tagli cesarei. In questo contesto, il momento dell'esame è determinante: l'esecuzione dell'ecografia alla 36^a settimana, rispetto alla 32^a, consente di identificare anomalie di crescita fetale tardive, inclusi feti LGA e casi di FGR che non sarebbero ancora evidenti a epoche gestazionali più precoci. Anticipare l'ecografia alla 32^a settimana non riduce in modo significativo il rischio di esiti avversi, ma aumenta la necessità di controlli aggiuntivi e il ricorso a interventi ostetrici. Al contrario, programmare l'ecografia intorno alla 36^a settimana permette di pianificare interventi dopo la 37^a settimana, riducendo le complicanze neonatali associate a un parto iatrogeno indotto in epoca gestazionale pretermine e massimizzando i benefici clinici (Stephens *et al.*, 2021; Monier *et al.*, 2015).

Efficacia dell'ecografia del terzo trimestre

Le attuali prove a disposizione non hanno dimostrato l'efficacia dell'ecografia di routine del terzo trimestre nel migliorare gli esiti perinatali e materni (NICE, 2021; Al-Hafez *et al.*, 2020; Melamed *et al.*, 2021; López Soto *et al.*, 2021; Bonnevier *et al.*, 2022; Aderoba *et al.*, 2023).

Una revisione sistematica e metanalisi di RCT (13 studi; n. 34.980 donne) ha valutato gli esiti della gravidanza in caso di ecografia di routine eseguita dopo la 24^a settimana, in donne con gravidanze fisiologiche o non selezionate, (Bricker *et al.*, 2015). La valutazione del rischio di *bias* ha concluso per una qualità delle prove da moderata a elevata per la maggior parte degli esiti primari. Gli autori non hanno riscontrato alcuna differenza in misura statisticamente significativa tra i gruppi sottoposti a screening ecografico di routine e i gruppi di controllo, né negli esiti perinatali, né nella morbosità complessiva. In particolare, l'ecografia di routine nel terzo trimestre di gravidanza non è risultata associata a riduzione della mortalità perinatale complessiva (RR 1,01; IC95% 0,67-1,54; n. 30.675; 8 studi; I²=29%), del parto pretermine <37 settimane (RR 0,96; IC95% 0,85-1,08; n. 17.151; 2 studi; I²=0%), dell'induzione del travaglio (RR 0,93; IC95% 0,81-1,07; n. 22.663; 6 studi; I²=78%) e del taglio cesareo (RR 1,03; IC95% 0,92-1,15; n. 27.461; 6 studi; I²=54%). Le prove disponibili su altri esiti primari, quali parto pretermine prima delle 34 settimane, effetti psicologici materni e sviluppo neuroevolutivo del bambino a due anni, sono ancora limitate, indicando una carenza di studi su questi aspetti.

La metanalisi presenta alcune criticità. In primo luogo, molti degli studi inclusi sono stati condotti prima degli anni '90 e potrebbero non riflettere la pratica clinica attuale, sia in termini di tecnologia ecografica che di gestione dei feti sospetti per restrizione della crescita. Il timing delle ecografie era generalmente compreso tra 24-29 o 28-30 settimane, a differenza delle raccomandazioni più recenti che prevedono lo screening di routine dopo le 32 settimane e gli studi inclusi presentano una grande eterogeneità in termini di criteri diagnostici utilizzati. Inoltre, la potenza statistica è bassa: il campione complessivo rappresentava solo il 15% di quello necessario per rilevare una riduzione statisticamente significativa della mortalità perinatale. Infine, nella maggior parte degli studi analizzati, la diagnosi di SGA non era seguita da alcun intervento clinico predefinito. L'ecografia, di per sé, non può modificare gli esiti clinici se non è accompagnata da protocolli gestionali appropriati e da interventi efficaci per le donne a rischio; di conseguenza, l'impatto dell'esame ecografico non può essere valutato senza considerare le azioni cliniche che ne derivano (Smith, 2021; Caradeux *et al.*, 2024).

Uno studio di coorte retrospettivo ha valutato l'impatto della stima ecografica tardiva di feti LGA sulla gestione della gravidanza e sugli esiti avversi fetali e materni (Zeevi *et al.*, 2024). La coorte (n. 1.712) è stata divisa in due gruppi: neonati per i quali il peso fetale è stato stimato tramite ecografia alla fine del terzo trimestre (<14 giorni prima del parto) e neonati senza una recente stima del peso fetale. La stima ecografica tardiva ha portato a un tasso più elevato di induzione del travaglio (29,84% *vs.* 16,40%, *p*<0,001) e di parti cesarei (31,0% *vs.* 19,97%, *p*<0,001), senza una riduzione in misura statisticamente significativa di altri esiti neonatali avversi, quali ricovero in terapia intensiva neonatale (TIN), ittero, ipoglicemia e distocia di spalla.

Uno dei principali limiti dell'ecografia del terzo trimestre è l'incidenza di falsi positivi. La rilevanza clinica degli esiti osservati nei falsi positivi in una popolazione selezionata rispetto agli esiti osservati nei falsi positivi nella popolazione generale è differente.

Uno studio prospettico di coorte (n. 165.231 gravidanze) ha utilizzato i dati elettronici raccolti in un precedente studio randomizzato controllato, multicentrico, per *cluster*, condotto in Regno

Unito tra novembre 2016 e marzo 2019, con l'obiettivo di indagare, in un programma *selettivo* di screening ecografico nel terzo trimestre, l'incidenza di esiti perinatali avversi tra i casi con diagnosi SGA tra i falsi negativi rispetto ai veri positivi, e tra i falsi positivi rispetto ai veri negativi. (Winsloe *et al.*, 2025). In questa popolazione, i nati SGA sono stati 14.913 (9,0%), i veri positivi (SGA alla nascita) 2,0% (n. 3.288), i falsi positivi 1,2% (n. 1.971), i veri negativi 89,8% (n. 148.347) i falsi negativi 7,0% (n. 11.625). Alla nascita, i falsi positivi hanno mostrato un percentile mediano di peso inferiore (18,1; IQR 13,3-26,9) a quello (49,9; IQR 30,3-71,7) dei veri negativi. Il rischio aggiustato di natimortalità (aOR 2,24; IC95% 1,88-2,68) e di morbosità neonatale minore (aOR 1,60; IC95% 1,51-1,71) sono risultati superiori, in misura statisticamente significativa, nel gruppo dei falsi positivi rispetto al gruppo dei veri negativi, senza differenze nel rischio di morbosità neonatale grave (aOR 1,04; IC95% 0,98-1,09). Gli autori ipotizzano che il gruppo dei falsi positivi comprendesse feti non SGA che avevano subito una riduzione della velocità di crescita in gravidanze affette da complicanze. I criteri di inclusione nello studio erano rappresentati da (a) donne a basso rischio di SGA, con misurazione della LFS ogni 3 settimane da 26-28 settimane di età gestazionale ed ecografia in presenza di crescita al di sotto del 10° centile o crescita lenta/statica/accelerata) e (b) donne ad alto rischio di SGA, con ecografia per stimare il peso fetale ogni 3 settimane da 26-28 settimane di età gestazionale (Vieira *et al.*, 2022). La popolazione in studio rappresenta quindi una popolazione selezionata e le conclusioni non sono generalizzabili alla popolazione di donne in cui sono assenti fattori di rischio per SGA o presentano una LSF nella norma.

L'estensione dello screening nel terzo trimestre a tutte le donne con gravidanza fisiologica comporta una maggiore frequenza di risultati erroneamente positivi con possibili implicazioni cliniche, quali ansia materna, medicalizzazione non necessaria e potenziali danni iatrogeni, in assenza di un dimostrabile miglioramento degli esiti clinici rilevanti (Skrastad *et al.*, 2013; Callec *et al.*, 2015; Sovio *et al.*, 2015; Henrichs *et al.*, 2019; Wanyonyi *et al.*, 2021). In Francia, dopo l'introduzione dell'ecografia di routine, le donne con falsi positivi hanno mostrato un aumento degli esiti avversi neonatali, inclusi un rischio quattro volte maggiore di rianimazione neonatale e tre volte maggiore di ricoveri in TIN, probabilmente legati a un aumento dei parti pretermine indotti. Analogamente, i falsi positivi per feti LGA sono associati a un aumento dei tagli cesarei d'urgenza, dovuto a una soglia interventistica più bassa da parte dei clinici (Monier *et al.*, 2015).

Un RCT olandese (n. 1.275 donne in gravidanza fisiologica) (Westerneng *et al.*, 2022), ha valutato l'effetto dell'offerta di un'ecografia di routine nel terzo trimestre sull'ansia specifica della gravidanza e sul legame madre-bambino, senza evidenziare alcun effetto significativo. L'associazione tra ecografia di routine del terzo trimestre ed esiti psicologici è limitata, suggerendo che, sebbene non vi siano controindicazioni psicologiche alla sua implementazione, mancano prove solide per raccomandarne l'uso routinario per migliorare il benessere psicologico materno (Westerneng *et al.*, 2022).

La mancanza di studi in cieco, necessari per distinguere il reale beneficio dell'intervento rispetto all'aumentato utilizzo di risorse, unita alla bassa potenza statistica degli studi disponibili (per dimostrare differenze statisticamente significative nella mortalità perinatale sarebbe infatti necessario un campione di >200.000 donne per raggiungere una potenza del 90%) lasciano incerta la reale efficacia dell'ecografia di routine (Smith, 2021).

Formazione dei professionisti e comunicazione con la donna

L'esame ecografico volto alla valutazione della crescita fetale e del benessere fetale nel terzo trimestre dovrebbe essere effettuato da professionisti appropriatamente formati e secondo protocolli ben definiti (Khalil *et al.*, 2024).

La corretta identificazione dei feti a rischio di restrizione della crescita richiede l'adozione di curve di crescita di elevata qualità metodologica (Kiserud *et al.*, 2017; Grantz *et al.*, 2018). È raccomandato prediligere standard prescrittivi e curve derivanti da studi longitudinali (es. INTERGROWTH-21st o WHO) che descrivono la crescita attesa di un feto sano in condizioni ottimali, fornendo così uno strumento per identificare deviazioni potenzialmente a rischio. L'utilizzo di grafici personalizzati, che tengono conto delle caratteristiche materne come altezza ed etnia, può migliorare l'identificazione dei feti a rischio. Tuttavia, le prove da studi randomizzati controllati che dimostrino un miglioramento diretto degli esiti clinici rimangono limitate (Caradeux *et al.*, 2024).

La qualità dell'informazione e della comunicazione con la donna deve essere garantita al pari della competenza tecnica dei professionisti. Il percorso formativo dovrebbe includere conoscenze teoriche, esperienza pratica supervisionata e aggiornamenti regolari, con implementazione di misure di assicurazione e controllo della qualità (Khalil *et al.*, 2024). Fornire informazioni chiare e complete sugli obiettivi, sulla sicurezza dell'esame e sui risultati dell'ecografia alla donna o alla coppia rappresenta buona pratica clinica, pur in assenza di studi randomizzati che dimostrino un beneficio clinico diretto derivante da specifiche modalità comunicative (Khalil *et al.*, 2024).

Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia

La linea guida "Gravidanza fisiologica" del 2011 (ISS-SNLG, 2011) afferma che le prove di efficacia non rilevano benefici derivanti dalla esecuzione di un'ecografia di routine dopo 24 settimane in donne non selezionate e in gravidanza fisiologica.

Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri di aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA) del 2017 ("Assistenza specialistica ambulatoriale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità") prevede l'esecuzione di un'ecografia ostetrica nel terzo trimestre solo in caso di patologia fetale e/o annessiale o materna (Italia, 2017).

La linea guida della SIEOG (SIEOG, 2021) afferma che l'ecografia nel terzo trimestre a 34-36 settimane nella popolazione a basso rischio può identificare alterazioni della crescita fetale e anomalie congenite e sottolinea la migliore performance della ecografia rispetto alla valutazione della lunghezza fondo-sinfi in nella identificazione della restrizione di crescita fetale e della macrosomia fetale, senza tuttavia formulare raccomandazioni graduati. Il panel della linea guida SIEOG (2021) raccomanda inoltre studi clinici specificatamente orientati a una valutazione dell'impatto dell'ecografia del terzo trimestre sulla mortalità e morbosità perinatale (raccomandazione positiva condizionata; raccomandazione tratta da linee guida di qualità moderata e da revisioni sistematiche di qualità moderata, solo una di qualità bassa).

Interpretazione delle prove

È stata condotta una revisione sistematica di RCT, revisioni sistematiche di RCT con metanalisi e revisioni sistematiche di studi osservazionali, con limiti temporali 1° settembre 2020 (limite temporale superiore della linea guida fonte “Antenatal care” di NICE (NICE, 2021) – 29 settembre 2025 (Appendice 1). Le ricerche bibliografiche sono state condotte adottando il quesito clinico e replicando la strategia di ricerca della linea guida fonte. Il processo di screening, valutazione e selezione della letteratura (Figura 1, Page *et al.*, 2021), ha identificato 2 studi (Al-Hafez *et al.*, 2020; Wanyonyi *et al.*, 2021).

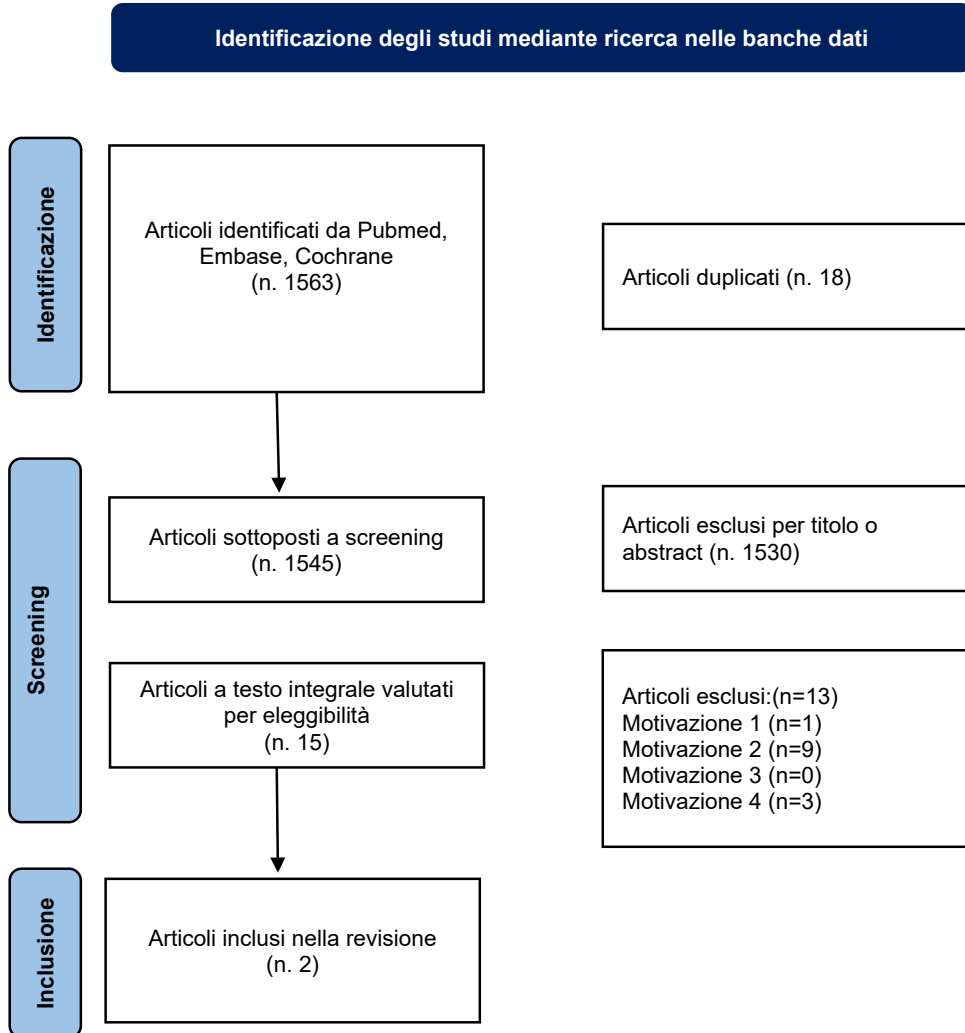
Una revisione sistematica con metanalisi (7 studi randomizzati controllati condotti in diversi Paesi, tra cui Stati Uniti, Regno Unito, Paesi Bassi, Norvegia, India e Nuova Zelanda; n. 23.643 gravidanze singole a basso rischio) ha valutato se l'ecografia di routine nel terzo trimestre fosse in grado di ridurre il tasso di morte perinatale (Al-Hafez *et al.*, 2020). Negli studi inclusi, l'intervento consisteva nell'eseguire una o più ecografie durante il terzo trimestre, mentre il gruppo di controllo veniva monitorato mediante valutazioni seriali della LFS.

Il tasso di mortalità perinatale non è risultato differente in misura statisticamente significativa tra i due gruppi (41/11322, 0,4% *vs.* 34/10285, 0,3%; rischio relativo RR 1,14; IC95% 0,68-1,89). Analogamente non è stata osservata alcuna associazione significativa tra ecografia di routine nel terzo trimestre e mortalità intrauterina (RR 1,22; IC95% 0,65-2,3), e mortalità neonatale (RR 0,83; IC95% 0,34-2,03), con qualità delle prove molto bassa.

L'uso routinario dell'ecografia nel terzo trimestre ha aumentato l'identificazione di restrizione della crescita fetale (RR 2,11; IC95% 1,86-2,39) e di polidramnios (RR 3,93; IC95% 1,41-10,97), senza differenze significative per, anomalie fetali, parto pretermine o altri esiti neonatali. Il tasso di feti sospetti per LGA (PFS >90°centile) è risultato maggiore nel gruppo sottoposto all'ecografia (1.060/3.513 [30%]) rispetto al gruppo sottoposto alle misurazioni seriali della LFS (375/3.558 [11%]), con RR di 2,84 (IC95% 2,55-3,16), mentre non sono state identificate differenze significative per la rilevazione di feti LGA alla nascita (901/10.411 (9%) *vs.* 815/9.372 (9%), RR 0,97 [IC95% 0,89-1,06]. Sebbene nel gruppo sottoposto a ecografia sia stato rilevato un tasso più elevato di anomalie della crescita fetale, quando sono state valutate le informazioni sul peso alla nascita, l'incidenza effettiva di SGA e LGA è risultata simile tra i due gruppi (Al-Hafez *et al.*, 2020).

L'ecografia di routine del terzo trimestre, rispetto a quella selettiva, non ha influenzato il ricorso ad esami ecografici addizionali rispetto a quelli previsti dal relativo protocollo di screening (RR 0,46; IC95% 0,20-1,09), ma è risultata associata ad un'aumentata prescrizione di interventi correlati all'inquadramento diagnostico di SGA/FGR come esami cardiotocografici (RR 1,97; IC95% 1,07-3,63) e Doppler dell'arteria ombelicale (4,40; IC95% 1,13-17,06). L'ecografia di routine non è risultata associata in maniera statisticamente significativa a esiti materni avversi come ospedalizzazione (RR 2,61; IC95% 0,20-34,34), induzione del travaglio di parto (RR 1,09; IC95% 0,98-1,21), espletamento del parto mediante taglio cesareo (RR 1,01; IC95% 0,91-1,11) o parto operativo vaginale (RR 0,97; IC95% 0,87-1,07); né a esiti neonatali avversi come necessità di rianimazione (RR 0,94; IC95% 0,83-1,07), ricovero in terapia intensiva neonatale (RR 1,07; IC95% 0,94-1,20) (Al-Hafez *et al.*, 2020).

Gli autori segnalano la mancanza di potenza statistica per rilevare piccole differenze di mortalità, l'assenza di cecità, la variabilità delle definizioni e l'incompletezza dei dati neonatali per alcuni studi.



Motivazione 1= popolazione/contesto

Motivazione 2= intervento/questione affrontata

Motivazione 3= altro (es. protocollo di studio, studio pilota, pubblicazione solo dell'abstract)

Motivazione 4= dati/esiti non adeguati

Figura 1. QUESITO 2.2. "Ecografia del terzo trimestre per la valutazione della crescita fetale": diagramma di flusso del processo di selezione degli studi relativi all'ecografia del secondo trimestre

La Tabella 2 riporta le stime di effetto e la qualità delle prove sull'efficacia dell'ecografia di routine rispetto alla LFS in donne con gravidanza fisiologica, relative ai principali esiti descritti in tabella, così come riportato dalla recente linea guida *evidence-based* australiana (ALEC, 2024).

Tabella 2. Prove dell'efficacia dell'ecografia di routine nel terzo trimestre rispetto alla LFS in donne con gravidanza fisiologica

| Esiti | Risultati degli studi | Stime dell'effetto assoluto | | Qualità delle prove |
|-----------------------------------|---|---|--|--|
| | | Lunghezza fondo-sinfisi (LFS) | Ecografia di routine del terzo trimestre | |
| Morte perinatale | RR 1,14 IC95% 0,68-1,89 6 studi n. 21.607 donne | 3 per 1000 <i>Differenza:</i> 0 casi in meno ogni 1000 donne (IC95% da 1 in meno a 3 in più) | 3 per 1000 | Molto bassa Rischio di <i>bias</i> molto grave e imprecisione grave (a) |
| Morte intrauterina | RR 1,22 IC95% 0,65-2,3 7 studi n. 23.605 donne | 2 per 1000 <i>Differenza:</i> 0 casi in meno ogni 1000 donne (IC95% da 1 in meno a 3 in più) | 2 per 1000 | Molto bassa Rischio di <i>bias</i> molto grave e imprecisione grave (a) |
| Morte neonatale | RR 0,83 IC95% 0,34-2,03 6 studi n. 21.584 donne | 1 per 1000 <i>Differenza:</i> 0 casi in meno ogni 1000 donne (IC95% da 1 in meno a 1 in più) | 1 per 1000 | Molto bassa Rischio di <i>bias</i> molto grave e imprecisione grave (a) |
| Restrizione della crescita fetale | RR 2,11 IC95% 1,86-1,39 5 studi n. 19.409 donne | 37 per 1000 <i>Differenza:</i> 41 casi in più ogni 1000 donne (IC95% da 14 a 32 casi in più) | 78 per 1000 | Moderata Rischio di <i>bias</i> molto grave, aumento del giudizio di qualità delle prove per grande entità dell'effetto (b) |
| Piccolo per età gestazionale | RR 0,94 IC95% 0,77-1,14 7 studi n. 23.591 donne | 60 per 1000 <i>Differenza:</i> 4 casi in meno ogni 1000 donne (IC95% da 14 in meno a 8 in più) | 56 per 1000 | Molto bassa Rischio di <i>bias</i> molto grave, incoerenza dei risultati e imprecisione grave (c) |
| Grande per età gestazionale | RR 0,97 0,97 IC95% 0,89-1,06 4 studi n. 19.783 donne | 90 per 1000 <i>Differenza:</i> 3 casi in meno ogni 1000 donne (IC95% da 10 in meno a 5 in più) | 87 per 1000 | Molto bassa Rischio di <i>bias</i> molto grave e imprecisione grave (a) |

Adattata da: ALEC (Australian Living Evidence Collaboration). *Living Evidence for Australian Pregnancy and Postnatal Care (LEAPP). Obstetric Ultrasound and Fetal Growth Monitoring, Evidence Report. 2024*

- a. Rischio di *bias*: molto grave. Mascheramento dei partecipanti e del personale inadeguato o assente, con conseguente potenziale bias di performance; dati incompleti e/o alta perdita al follow-up. Imprecisione delle stime: grave. L'intervallo di confidenza attraversa la linea del non effetto.
- b. Rischio di *bias*: molto grave. Mascheramento dei partecipanti e del personale inadeguato o assente, con conseguente potenziale bias di performance; dati incompleti e/o alta perdita al follow-up. La certezza delle prove viene aumentata e diventa moderata perché l'entità dell'effetto è considerevole e clinicamente rilevante con RR >2.
- c. Rischio di *bias*: molto grave. Mascheramento dei partecipanti e del personale inadeguato o assente, con conseguente potenziale bias di performance; dati incompleti e/o alta perdita al follow-up. Incoerenza dei risultati tra gli studi: grave. L'eterogeneità statistica è elevata, con I² pari al 48%; Imprecisione delle stime: grave. L'intervallo di confidenza attraversa la linea del non effetto.

Le stime dell'effetto assoluto confermano l'assenza di differenze in termini di morti perinatali, intrauterine e neonatali adottando la LFS o l'ecografia di routine per la valutazione della crescita fetale nel terzo trimestre, a fronte di un tasso di rilevazione di restrizione della crescita fetale significativamente più elevato mediante ecografia di routine rispetto alla LFS. Uno studio clinico randomizzato controllato (n. 508 donne con gravidanza fisiologica) condotto presso un ospedale universitario in Kenya tra maggio 2018 e febbraio 2020 (Wanyonyi *et al.*, 2021) ha confrontato la capacità di identificare neonati SGA mediante l'ecografia routinaria del terzo trimestre-eseguita tra 36⁺⁰ e 37⁺⁶ settimane gestazionali-rispetto all'ecografia selettiva basata su misurazioni seriali della LFS. La *detection rate* di neonati SGA identificata mediante ecografia routinaria del terzo trimestre è risultata del 52,8% (19/36) *vs.* 7,7% (2/26) ($p < 0,001$), mentre la specificità del test è del 95,5% (191/200) *vs.* 97,9% (191/195) rispettivamente. Anche l'area identificata mediante curva ROC nell'ecografia routinaria del terzo trimestre è in misura statisticamente significativa più grande rispetto a quella dell'ecografia selettiva (0,91; IC95% 0,87-0,96 *vs.* 0,68; IC95% 0,58-0,77; $p < 0,001$). Lo studio conclude che nelle gravidanze a basso rischio l'ecografia routinaria del terzo trimestre, eseguita tra la 36^a e 37^a settimana è migliore nell'identificare i neonati SGA rispetto all'ecografia selettiva basata sulla misurazione seriale della LFS.

Secondo le migliori prove disponibili, l'ecografia routinaria nel terzo trimestre, rispetto a quella selettiva basata su indicazioni cliniche, comporta inevitabilmente un tasso più elevato di rilevazione dei casi di SGA/LGA, visto che l'ecografia ha una sensibilità superiore allo 0%. Tuttavia, la revisione complessiva delle prove indica che l'ecografia di routine non migliora gli esiti perinatali rispetto alla strategia selettiva: ciò significa che, indipendentemente dall'entità dell'incremento della *detection rate*, tale aumento non si traduce in un beneficio clinicamente rilevante. Questa discrepanza si spiega con la natura delle evidenze disponibili. Esistono dati che dimostrano un'associazione statisticamente significativa tra ecografia routinaria nel terzo trimestre e maggiore rilevazione di SGA/FGR, e altri che associano l'identificazione dei casi di SGA/FGR a una riduzione della mortalità e della morbosità perinatale. Tuttavia, mancano prove dirette che dimostrino che l'ecografia routinaria riduca effettivamente questi esiti sfavorevoli nella popolazione delle donne in gravidanza fisiologica. Bias, fattori confondenti e limiti metodologici dei dati disponibili impediscono di utilizzare le *prove indirette* come base per raccomandare l'ecografia routinaria del terzo trimestre. Nella Tabella 3 sono riportate le raccomandazioni di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere.

Tabella 3. Valutazione della crescita fetale: raccomandazioni di agenzie di salute pubblica e società scientifiche internazionali o estere per anno e Paese

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|-------------------------------------|--|
| Australia ▪ ALEC (ALEC, 2024) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ La misurazione della LFS è raccomandata per la valutazione della crescita fetale come screening iniziale nelle gravidanze singole a basso rischio. ▪ Una valutazione ecografica nel terzo trimestre è raccomandata nei casi in cui la LFS si discosta dai valori attesi per l'età gestazionale o risulta inaccurata (BMI superiore a 35, fibromi voluminosi, polidramnios) ▪ Non è raccomandata l'offerta di un'ecografia di routine dopo le 24 settimane nelle gravidanze singole a basso rischio. ▪ Quando vengono identificati fattori di rischio per SGA/FGR è raccomandata una valutazione ecografica della crescita e del benessere fetale a 28-30 e 34-36 settimane di gestazione. |

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|---|---|
| Canada <ul style="list-style-type: none"> CAR (CAR, 2010) | <ul style="list-style-type: none"> Non viene specificato se l'ecografia del terzo trimestre per la valutazione della crescita fetale debba essere eseguita routinariamente. Nel corso del terzo trimestre andrebbero valutate ecograficamente la presentazione fetale, la frequenza cardiaca fetale e la quantità del liquido amniotico. |
| Francia <ul style="list-style-type: none"> CNEOF (CNEOF, 2023) | <ul style="list-style-type: none"> È raccomandata l'offerta di un'ecografia per trimestre: la prima fra 11 e 13⁺⁶ settimane, la seconda fra 20 e 24 settimane e la terza fra 30 e 34 settimane, se la donna in gravidanza lo desidera. Nel corso della terza ecografia è raccomandata la ricerca di: segni di eventuali patologie (studio morfologico e biometrico del feto); localizzazione della placenta; quantità di liquido amniotico; determinazione della presentazione fetale. |
| Germania <ul style="list-style-type: none"> G-BA (G-BA, 2023) | <ul style="list-style-type: none"> È raccomandata l'offerta di un'ecografia per trimestre: la prima fra 8 e 11⁺⁶ settimane, la seconda fra 18 e 21⁺⁶ settimane e la terza fra 28 e 31⁺⁶ settimane. Nel corso della terza ecografia è raccomandata la valutazione di: numero di feti; presentazione fetale; attività cardiaca; stima del peso fetale; quantità di liquido amniotico, localizzazione e anomalie della placenta. |
| Italia <ul style="list-style-type: none"> SIEOG (SIEOG, 2021) | <ul style="list-style-type: none"> Non formula raccomandazioni graduate sull'esecuzione di una ecografia nel terzo trimestre, ma afferma che la sua esecuzione a 34-36 settimane nella popolazione a basso rischio può identificare alterazioni della crescita fetale e anomalie congenite e sottolinea la migliore performance della ecografia rispetto alla valutazione della LFS nella identificazione della restrizione di crescita fetale e della macrosomia fetale. Raccomanda studi clinici specificatamente orientati a una valutazione dell'impatto dell'ecografia del terzo trimestre sulla mortalità e morbosità perinatale. |
| Norvegia <ul style="list-style-type: none"> Helsedirektoratet (Helsedirektoratet, 2024) | <ul style="list-style-type: none"> La misurazione della LFS è raccomandata a partire dalla 24^a settimana di gestazione (nello specifico a 24, 28, 32, 36, 38 e 40 settimane) per la valutazione della crescita fetale. Una valutazione specialistica (o un'ulteriore valutazione) è raccomandata nei casi in cui la LFS si discosta dai valori attesi per l'età gestazionale |
| Portogallo <ul style="list-style-type: none"> DGS (DGS, 2013) | <ul style="list-style-type: none"> È raccomandata l'offerta di un'ecografia per trimestre: la prima fra 11 e 13⁺⁶ settimane, la seconda fra 20 e 22 settimane e la terza fra 30 e 32 settimane. Nel corso della terza ecografia è raccomandata la valutazione di: numero di feti e placenti; attività cardiaca; movimenti fetali; stima del peso fetale; parametri biofisici di valutazione del benessere fetale; localizzazione della placenta; quantità di liquido amniotico; presentazione fetale. |
| Regno Unito <ul style="list-style-type: none"> RCOG (RCOG, 2021) NICE (NICE, 2021) BMUS (BMUS, 2022) | <ul style="list-style-type: none"> Non è raccomandata l'offerta di un'ecografia di routine del terzo trimestre in gravidanze singole non complicate. Una strategia di ecografia di routine nel terzo trimestre, rispetto all'ecografia selettiva, non offre un miglioramento degli esiti a fronte di un aumento dei costi. È raccomandato, tuttavia, un programma efficace nel riconoscimento delle gravidanze ad alto rischio per alterazioni della crescita fetale, per le quali si rende necessaria l'ecografia del terzo trimestre. |
| Spagna <ul style="list-style-type: none"> SEGO (SEGO, 2021) | <ul style="list-style-type: none"> È raccomandata l'offerta di un'ecografia per trimestre Nel corso della terza ecografia, da eseguire tra la 35^a e 37^a settimana, è raccomandata la valutazione di: stima del peso fetale; presenza di eventuali anomalie strutturali del feto; situazione, presentazione, atteggiamento e posizione fetali; anomalie placentari; quantità di liquido amniotico. |
| Stati Uniti <ul style="list-style-type: none"> ACOG (ACOG, 2016) | <ul style="list-style-type: none"> Metodi semplici, a basso costo e relativamente affidabili, come la LFS, sono raccomandati per lo screening delle anomalie della crescita nelle gravidanze singole non complicate. Non è raccomandata l'offerta di un'ecografia di routine del terzo trimestre di gravidanza. In assenza di indicazioni specifiche, il momento migliore per eseguire un'ecografia singola è 18-22 settimane. |

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|---|---|
| Svezia ▪ NBHW (NBHW, 2025) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ La misurazione della LFS è raccomandata a partire dalla 24^a settimana di gestazione per la valutazione della crescita fetale. ▪ Una valutazione ecografica nel terzo trimestre è raccomandata nei casi in cui la LFS si discosta dai valori attesi per l'età gestazionale. |
| ISUOG (ISUOG, 2024) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non viene specificato se l'ecografia del terzo trimestre per la valutazione della crescita fetale debba essere offerta di routine a tutte le gravidanze singole a basso rischio, dal momento che la disponibilità è diversa in base alle risorse e i clinici dovrebbero seguire linee guida locali. ▪ Il timing dell'ecografia del terzo trimestre (32-36 settimane) dovrebbe essere basato su fattori quali le condizioni materne e fetali, il livello di rischio, e le risorse locali. |
| WHO (WHO, 2022) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ È raccomandato utilizzare metodi a basso costo per identificare anomalie della crescita nel terzo trimestre. L'ecografia, per quanto più accurata, richiede un'alta disponibilità di risorse e non è prontamente disponibile nei paesi a basso e medio reddito. ▪ Un'ecografia del terzo trimestre dovrebbe essere considerata solo nelle donne che non hanno eseguito ecografie precedenti. ▪ Non è raccomandata l'offerta di un'ecografia di routine dopo le 24 settimane per le donne che hanno già eseguito ecografie precedenti. |

Raccomandazioni

1. La valutazione dei fattori di rischio* per alterazioni della crescita fetale dovrebbe essere offerta a tutte le donne in occasione del primo bilancio di salute e nel corso della gravidanza.

Raccomandazione di buona pratica clinica

* *cf* introduzione e Tabella 1

2. La misurazione della lunghezza fondo-sinfi (LFS) deve essere offerta a tutte le donne con gravidanza fisiologica dopo la 24^a settimana, con un intervallo minimo di 2 settimane tra una misurazione e l'altra*, e i valori rilevati devono essere registrati su un grafico nella documentazione clinica.
3. Un'ecografia per la valutazione della crescita fetale deve essere offerta se la misura della LFS si discosta dai valori attesi per l'età gestazionale o risulta di difficile rilevazione.

Raccomandazioni forti, qualità delle prove molto bassa

* salvo nei casi in cui siano già stati programmati controlli ecografici seriali per la valutazione della crescita fetale su indicazione clinica

4. Un'ecografia nel terzo trimestre di gravidanza non dovrebbe essere offerta di routine a tutte le donne in gravidanza fisiologica per valutare la crescita fetale.

Raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa

■ SNLG 1/2026

Le Raccomandazioni 2-4 sono sostenute:

- dalla disponibilità di strumenti con buona accuratezza diagnostica nell'identificare alterazioni della crescita fetale;
- dai benefici di un processo di identificazione dei feti a rischio di SGA/LGA in due tempi, nel primo dei quali uno strumento poco costoso, di facile e rapido utilizzo (LFS) permette di identificare le donne a rischio di alterazioni della crescita fetale e indirizzarle alla valutazione ecografica quale test di conferma;
- dalla disponibilità di prove sulla accettabilità della misurazione seriale della LFS da parte delle donne e dei professionisti sanitari.

Le Raccomandazioni 2-4 riflettono:

- la mancanza di prove a sostegno del beneficio dell'ecografia di routine rispetto a quella selettiva (su indicazione clinica) nel migliorare gli esiti perinatali in donne in fisiologica o non selezionate;
- l'incertezza su quali protocolli per il trattamento delle anomalie della crescita identificate precocemente, mediante screening ecografico di routine in donne in gravidanza fisiologica o non selezionate, siano efficaci nel migliorare gli esiti perinatali;
- la maggiore frequenza di risultati falsamente positivi dell'ecografia di routine nella gravidanza fisiologica, caratterizzata da un rischio di base minore di SGA/FGR.

Le Raccomandazioni sono coerenti con le raccomandazioni della linea guida “Antenatal care” (NICE, 2021) e con le prove valutate e selezionate in seguito all'aggiornamento della letteratura.

La misurazione seriale della LFS durante il terzo trimestre per la rilevazione di alterazioni della crescita fetale, seguita da ecografie mirate se necessario, è raccomandata da società scientifiche estere.

5. La formazione sulla valutazione della crescita fetale mediante LFS e/o ecografia dovrebbe essere componente vincolante dei curricula formativi e dell'aggiornamento continuo dei professionisti.

6. Il professionista che esegue la valutazione della crescita fetale dovrebbe offrire alla donna/coppia informazioni sui risultati dell'esame, utilizzando un approccio comunicativo empatico e simmetrico, con linguaggio culturalmente adeguato.

Raccomandazioni di buona pratica clinica

7. Qual è l'efficacia dell'ecografia di routine del terzo trimestre nel migliorare gli esiti materni e perinatali nelle donne in gravidanza fisiologica, considerando l'impiego di nuove tecnologie, la valutazione a epoche gestazionali più avanzate e l'utilizzo di protocolli terapeutici uniformi e condivisi?

Raccomandazione di ricerca

La Raccomandazione di ricerca è sostenuta dai limiti delle prove disponibili che non hanno mostrato una associazione fra ecografia di routine nel terzo trimestre e riduzione della mortalità e di altri esiti clinici rilevanti materni e feto-neonatali nelle donne con gravidanza fisiologica.

Bibliografia

- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the American Institute of Ultrasound in Medicine. Practice Bulletin No. 175: Ultrasound in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016;128(6):e241-e256. doi:10.1097/AOG.0000000000001815.
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1122-1133. doi:10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9.
- Aderoba AK, Ioannou C, Kurinczuk JJ, *et al.* The impact of a universal late third-trimester scan for fetal growth restriction on perinatal outcomes in term singleton births: a prospective cohort study. *BJOG* 2023;130:791-802.
- Aderoba AK, Ioannou C, Kurinczuk JJ, *et al.* The impact of a universal late third-trimester scan for fetal growth restriction on perinatal outcomes in term singleton births: A prospective cohort study. *BJOG.* 2023;130(7):791-802. doi:10.1111/1471-0528.17395.
- Al-Amin A, Hingston T, Mayall P, Araujo Júnior E, Fabrício Da Silva C, Friedman D. The utility of ultrasound in late pregnancy compared with clinical evaluation in detecting small and large for gestational age fetuses in low-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(13):1495-1499. doi:10.3109/14767058.2014.961007.
- ALEC (Australian Living Evidence Collaboration). Living Evidence for Pregnancy and Postnatal Care (LEAPP) Guidelines. Obstetric ultrasound and fetal growth monitoring, Evidence report. Dic 2024. Disponibile all'indirizzo: https://files.magicapp.org/guideline/f8d3f9ed-d546-4c0f-99be-28220146499f/files/Evidence_Report_Obstetric_ultrasound_and_fetal_growth_monitoring_241217_r746827.pdf (ultimo accesso 25/02/2026).
- Al-Hafez L, Chauhan SP, Riegel M, Balogun OA, Hammad IA, Berghella V. Routine third-trimester ultrasound in low-risk pregnancies and perinatal death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(4):100242. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100242.
- Bakalis S, Peeva G, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaidis KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):446-451. doi:10.1002/uog.14863.
- Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(3):240-245. doi:10.1002/uog.149.
- BMUS (British Medical Ultrasound Society). 3rd Trimester Special Interest Group. Professional guidance for fetal growth scans performed after 23 weeks of gestation. 2022.
- Bonnevier A, Maršál K, Källén K. Detection and clinical outcome of small-for-gestational-age fetuses in the third trimester—A comparison between routine ultrasound examination and examination on indication. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(1):102-110. doi:10.1111/aogs.14278.
- Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD001451. doi:10.1002/14651858.CD001451.pub4.
- Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, *et al.* Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study. *PLoS Med.* 2014;11(4):e1001633. doi:10.1371/journal.pmed.1001633.
- Callec R, Lamy C, Perdriolle-Galet E, *et al.* Impact on obstetric outcome of third-trimester screening for small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(2):216-220. doi:10.1002/uog.14755.

- CAR (Canadian Association of Radiologists). Standard for performing diagnostic obstetric ultrasound examinations. 2010. Disponibile all'indirizzo: <https://1library.net/document/zxom9xnz-car-standard-for-performing-diagnostic-obstetric-ultrasound-examinations.html> (ultimo accesso 25/02/2026).
- Caradeux J, Martínez-Portilla RJ, Martínez-Egea J, Ávila F, Figueras F. Routine third-trimester ultrasound assessment for intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2024;6(5):101294. doi:10.1016/j.ajogmf.2024.101294.
- Caradeux J, Martínez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(5):449-459.e19. doi:10.1016/j.ajog.2018.09.043.
- Ciobanu A, Rouvali A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(5):486.e1-486.e11. doi:10.1016/j.ajog.2019.01.227.
- Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised *vs.* population-based birthweight standards. *BJOG*. 2001;108(8):830-834. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00205.x.
- CNEOF. Rapport et recommandations. Conférence Nationale d'Echographie Obstétricale et Fœtale; 17 Octobre 2023.
- De Castro H, Ciobanu A, Formoso C, Akolekar R, Nicolaides KH. Value of routine ultrasound examination at 35-37 weeks' gestation in diagnosis of non-cephalic presentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(2):248-256. doi:10.1002/uog.21902.
- DGS (Direção-Geral da Saúde). Norma n.º 023/2011: Exames Ecográficos na Gravidez de Baixo Risco, aggiornata a 21 May 2013. Lisboa: DGS; 2013. Disponibile all'indirizzo: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/exames-ecograficos-na-gravidez-de-baixo-risco.pdf> (ultimo accesso 23/02/2026).
- Ego A, Monier I, Vilotitch A, *et al.* Serial plotting of symphysis-fundal height and estimated fetal weight to improve the antenatal detection of infants small for gestational age: A cluster randomised trial. *BJOG*. 2023;130(7):729-739. doi:10.1111/1471-0528.17399.
- Emam D, Corbella G, Poziello C, *et al.* Usefulness and timing of the third-trimester ultrasound scan: a review of guidelines and underlying evidence. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;312(5):1445-1459. doi:10.1007/s00404-025-08172-7.
- Fadigas C, Guerra L, Garcia-Tizon Larroca S, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 35-37 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(6):715-721. doi:10.1002/uog.14847.
- Familiari A, Stampalija T, Prefumo F, *et al.* Single *vs.* longitudinal scans in the third trimester: a multicenter randomized clinical trial on screening for late-onset intrauterine fetal growth restriction (The RCT on Evaluation of LAte Iugr Screening study). *Am J Obstet Gynecol*. doi:10.1016/j.ajog.2025.11.027.
- FCOG (French College of Gynecologists and Obstetricians). Retard de croissance intra-utérin: recommandations pour la pratique clinique--Texte court [Intra-uterine growth retardation: guidelines for clinical practice--Short text]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013;42(8):1018-1025. doi:10.1016/j.jgyn.2013.09.023.
- Fratelli N, Valcamonico A, Prefumo F, Pagani G, Guarneri T, Frusca T. Effects of antenatal recognition and follow-up on perinatal outcomes in small-for-gestational age infants delivered after 36 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(2):223-229. doi:10.1111/aogs.12020.
- Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S609-S618. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.011.

- Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1):28.e1-28.e288. doi:10.1016/j.ajog.2009.04.034.
- Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(4):309-317. doi:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08267.x.
- Gardosi J, Giddings S, Clifford S, Wood L, Francis A. Association between reduced stillbirth rates in England and regional uptake of accreditation training in customised fetal growth assessment. *BMJ Open.* 2013b;3(12):e003942. doi:10.1136/bmjopen-2013-003942.
- Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ.* 2013a;346:f108. doi:10.1136/bmj.f108.
- G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Mutterschafts-Richtlinie: Richtlinie über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Geburt (Mu-RL). Berlin: G-BA; 2023 Sep 28 (in vigore dal 19 Dec 2023). Disponibile all'indirizzo: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3335/Mu-RL_2023-09-28_iK-2023-12-19.pdf (ultimo accesso 23/02/2026).
- Gibbons K, Chang A, Flenady V, *et al.* Customised birthweight models: do they increase identification of at-risk infants? *J Paediatr Child Health.* 2013;49(5):380-387. doi:10.1111/jpc.12189.
- Goto E. Prediction of low birthweight and small for gestational age from symphysis-fundal height mainly in developing countries: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67(12):999-1005. doi:10.1136/jech-2012-202141.
- Goto E. Symphysis-fundal height to identify large-for-gestational-age and macrosomia: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(7):929-935. doi:10.1080/01443615.2019.1673713.
- Grantz KL, Kim S, Grobman WA, *et al.* Fetal growth velocity: the NICHD fetal growth studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(3):285.e1-285.e36. doi:10.1016/j.ajog.2018.05.016.
- Hansen DN, Odgaard HS, Uldbjerg N, Sinding M, Sørensen A. Screening for small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(4):503-509. doi:10.1111/aogs.13764.
- HAS (). Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Synthèse des recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2016. Disponible all'indirizzo: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi_orientation_femmes_enceintes_synthese.pdf (ultimo accesso 01/02/2026).
- Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M, Takwoingi Y, Bayliss SE, Davenport C. Biochemical tests of placental function *vs.* ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD012245. doi:10.1002/14651858.CD012245.pub2.
- Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen. Oslo, 2024. Disponibile all'indirizzo: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsomsorgen> (ultimo accesso 27/02/2026).
- Henrichs J, Verfaillie V, Jellema P, *et al.* Effectiveness of routine third trimester ultrasonography to reduce adverse perinatal outcomes in low risk pregnancy (the IRIS study): nationwide, pragmatic, multicentre, stepped wedge cluster randomised trial. *BMJ.* 2019;367:l5517. doi:10.1136/bmj.l5517.
- Hirst JE, Villar J, Victora CG, *et al.* The antepartum stillbirth syndrome: risk factors and pregnancy conditions identified from the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG.* 2018;125(9):1145-1153. doi:10.1111/1471-0528.14463.

- ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology). Practice Guidelines: performance of third-trimester obstetric ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024;63(1):131-147. doi:10.1002/uog.27538.
- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. *Gazzetta Ufficiale Serie generale* 7 n. 65 Supplemento ordinario n. 15, 18 marzo 2017.
- Khan N, Ciobanu A, Karampitsakos T, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of large-for-gestational-age neonate by routine third-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(3):326-333. doi:10.1002/uog.20377.
- Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, *et al.* The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002220. Published 2017 Jan 24. doi:10.1371/journal.pmed.1002220.
- Lazzerini M, Armocida B, Valente EP, Berdzuli N. Antenatal screening practices in the WHO European Region: a mixed methods study. *J Glob Health.* 2020;10(2):020416. doi:10.7189/jogh.10.020416.
- Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome?. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):258-264. doi:10.1002/uog.1806.
- López Soto Á, Velasco Martínez M, Meseguer González JL, López Pérez R. Third trimester ultrasound. A long-standing debate. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(3):401-404. doi:10.1016/j.tjog.2021.03.004.
- Lopian M, Prasad S, Segal E, Dotan A, Ulusoy CO, Khalil A. Prediction of small-for-gestational age and fetal growth restriction at routine ultrasound examination at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025;65(6):761-770. doi:10.1002/uog.29223.
- McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *BJOG.* 2005;112(8):1026-1033. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00656.x.
- Melamed N, Baschat A, Yinon Y, *et al.* FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57. doi:10.1002/ijgo.13522.
- Ministero della Salute – Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita – Anno 2014. Roma, 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/certificato-di-assistenza-al-parto-cedap-analisi-dellevento-nascita-anno-2014/> (ultimo accesso 25/02/2026).
- Ministero della Salute-Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR, Ufficio di Statistica. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita – Anno 2024. Roma, 2025. Disponibile all'indirizzo: <https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/certificato-di-assistenza-al-parto-cedap-analisi-dellevento-nascita-anno-2024> (ultimo accesso 25/02/2026).
- Miranda J, Rodriguez-Lopez M, Triunfo S, *et al.* Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight *vs.* a combined screening model in the third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(5):603-611. doi:10.1002/uog.17393.
- Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminiski M, Goffinet F, Zeitlin J. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study. *BJOG.* 2015;122(4):518-527. doi:10.1111/1471-0528.13148.
- Moraitis AA, Bainton T, Sovio U, *et al.* Fetal umbilical artery Doppler as a tool for universal third trimester screening: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Placenta.* 2021;108:47-54. doi:10.1016/j.placenta.2021.03.011.

- Moraitis AA, Shreeve N, Sovio U, *et al.* Universal third-trimester ultrasonic screening using fetal macrosomia in the prediction of adverse perinatal outcome: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *PLoS Med.* 2020;17(10):e1003190. doi:10.1371/journal.pmed.1003190.
- Moraitis AA, Wood AM, Fleming M, Smith GCS. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):274-283. doi:10.1097/AOG.0000000000000388.
- Morris RK, Johnstone E, Lees C, Morton V, Smith G; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Investigation and Care of a Small-for-Gestational-Age Fetus and a Growth Restricted Fetus (Green-top Guideline No. 31). *BJOG.* 2024;131(9):e31-e80. doi:10.1111/1471-0528.17814.
- Morse K, Williams A, Gardosi J. Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(6):809-818. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.09.004.
- Mustafa HJ, Javinani A, Muralidharan V, Khalil A. Diagnostic performance of 32 *vs.* 36 weeks ultrasound in predicting late-onset fetal growth restriction and small-for-gestational-age neonates: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2024;6(1):101246. doi:10.1016/j.ajogmf.2023.101246.
- NBHW (National Board of Health and Welfare). Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer 2025 – Gravitet, förlossning och tiden efter.* Artikelnummer 2025-3-9442. Stockholm: Socialstyrelsen; 2025 Mar 05. Disponibile all'indirizzo: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2025-3-9442.pdf> (ultimo accesso 23/02/2017).
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2021. (NG201).
- Noël L, Coutinho CM, Thilaganathan B. Preventing Stillbirth: A Review of screening and prevention strategies. *Matern Fetal Med.* 2022;4(3):218-228. doi:10.1097/FM9.0000000000000160.
- Nohuz E, Rivière O, Coste K, Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):621-628. doi:10.1002/uog.20282.
- Papageorgiou AT, Ohuma EO, Gravett MG, *et al.* International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: prospective cohort study in eight countries. *BMJ.* 2016;355:i5662. doi:10.1136/bmj.i5662.
- Perinatal Institute. Fundal Height Measurement-Standardised Protocol. Birmingham (UK): Perinatal Institute; 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.perinatal.org.uk/FetalGrowth/FundalHeightMeasurement> (ultimo accesso 01/02/2026).
- Perinatal Society of Australia and New Zealand and Centre of Research Excellence in Stillbirth. Position statement: Detection and management of fetal growth restriction in singleton pregnancies. Centre of Research Excellence in Stillbirth. Brisbane, Australia: PSANZ; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://sanda.psanz.com.au/assets/Uploads/Position-Statement-FGR.pdf> (ultimo accesso il 25/02/2026).
- Policiano C, Mendes JM, Fonseca A, *et al.* Routine Ultrasound at 30th-33rd weeks *vs.* 30th-33rd and 35th-37th weeks in low-risk pregnancies: a randomized trial. *Fetal Diagn Ther.* 2022;49(9-10):425-433. doi:10.1159/000527112.
- Ray CL, Grangé G. Routine third trimester ultrasound in low risk pregnancy confers no benefit! AGAINST: Arguments for a routine third trimester ultrasound: what the meta-analysis does not show!. *BJOG.* 2016;123(7):1122. doi:10.1111/1471-0528.13939.
- Resnik R. One size does not fit all. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):221-222. doi:10.1016/j.ajog.2007.07.019.

- Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP; EuroNatal International Audit Panel; EuroNatal Working Group. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG*. 2003;110(2):97-105.
- Roex A, Nikpoor P, van Eerd E, Hodyl N, Dekker G. Serial plotting on customised fundal height charts results in doubling of the antenatal detection of small for gestational age fetuses in nulliparous women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(1):78-82. doi:10.1111/j.1479-828X.2011.01408.x.
- Roma E, Arnau A, Berdala R, Bergos C, Montesinos J, Figueras F. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 *vs.* 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(4):391-397. doi:10.1002/uog.14915.
- Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, *et al.* Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(2):201-206. doi:10.1002/uog.12391.
- SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia). Guía de ecografía obstétrica y ginecológica 2021. Madrid: SEGO; 2021 Nov 9. Disponible all'indirizzo: https://www.aogoi.it/media/8089/lg-sieog-2021_def-min.pdf (ultimo accesso 23/02/2026).
- SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche). Linee guida per ecografia ostetrica e ginecologica. Cento (FE): Editeam gruppo editoriale; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sieog.it/wp-content/uploads/2021/11/LINEE-GUIDA-MINISTERIALI-SIEOG-2021-compresso.pdf> (ultimo accesso 13/02/2026).
- Skråstad RB, Eik-Nes SH, Sviggum O, *et al.* A randomized controlled trial of third-trimester routine ultrasound in a non-selected population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(12):1353-1360. doi:10.1111/aogs.12249.
- Smith G. A critical review of the Cochrane meta-analysis of routine late-pregnancy ultrasound. *BJOG*. 2021;128(2):207-213. doi:10.1111/1471-0528.16386.
- Smith GC, Moraitis AA, Wastlund D, *et al.* Universal late pregnancy ultrasound screening to predict adverse outcomes in nulliparous women: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2021;25(15):1-190. doi:10.3310/hta25150.
- Sovio U, Moraitis AA, Wong HS, Smith GCS. Universal *vs.* selective ultrasonography to screen for large-for-gestational-age infants and associated morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):783-791. doi:10.1002/uog.17491.
- Sovio U, Smith GCS. Comparison of estimated fetal weight percentiles near term for predicting extremes of birthweight percentile. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):292.e1-292.e19. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.054.
- Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet*. 2015;386(10008):2089-2097. doi:10.1016/S0140-6736(15)00131-2.
- Stephens K, Moraitis A, Smith GCS. Routine Third Trimester Sonogram: Friend or Foe. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):359-369. doi:10.1016/j.ogc.2021.02.006.
- Suárez-Idueta L, Ohuma EO, Chang CJ, *et al.* Neonatal mortality risk of large-for-gestational-age and macrosomic live births in 15 countries, including 115.6 million nationwide linked records, 2000-2020. *BJOG*. 2023 Nov 27. doi: 10.1111/1471-0528.17706.
- Tarca AL, Hernandez-Andrade E, Ahn H, *et al.* Single and serial fetal biometry to detect preterm and term small- and large-for-gestational-age neonates: a longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0164161. doi:10.1371/journal.pone.0164161.

- Thornton J. Routine third trimester ultrasound in low risk pregnancy confers no benefit!: FOR: The benefits of routine third-trimester scanning are less clear cut. *BJOG*. 2016;123(7):1121. doi:10.1111/1471-0528.13941.
- Triunfo S, Crispi F, Gratacos E, Figueras F. Prediction of delivery of small-for-gestational-age neonates and adverse perinatal outcome by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(3):364-371. doi:10.1002/uog.15979.
- Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, *et al*. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:63. doi:10.1186/1471-2393-14-63.
- Verspyck E, Thill C, Ego A, *et al*. Screening for small for gestational age infants in early *vs*. late third-trimester ultrasonography: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(11):101162. doi:10.1016/j.ajogmf.2023.101162.
- Vieira MC, Relph S, Muruet-Gutierrez W, *et al*. Evaluation of the Growth Assessment Protocol (GAP) for antenatal detection of small for gestational age: The DESiGN cluster randomised trial. *PLoS Med*. 2022;19(6):e1004004. doi:10.1371/journal.pmed.1004004.
- Villalain C, Galindo A, Gómez-Montes E, Herraiz I. 3rd trimester ultrasound assessment. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2025;100:102593. doi:10.1016/j.bpobgyn.2025.102593.
- Wanyonyi SZ, Orwa J, Ozelle H, *et al*. Routine third-trimester ultrasound for the detection of small-for-gestational age in low-risk pregnancies (ROTTUS study): randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(6):910-916. doi:10.1002/uog.23618.
- Wastlund D, Moraitis AA, Dacey A, Sovio U, Wilson ECF, Smith GCS. Screening for breech presentation using universal late-pregnancy ultrasonography: A prospective cohort study and cost effectiveness analysis. *PLoS Med*. 2019;16(4):e1002778. doi:10.1371/journal.pmed.1002778.
- Westerneng M, de Jonge A, van Baar AL, *et al*. The effect of offering a third-trimester routine ultrasound on pregnancy-specific anxiety and mother-to-infant bonding in low-risk women: A pragmatic cluster-randomized controlled trial. *Birth*. 2022;49(1):61-70. doi:10.1111/birt.12573.
- WHO. Antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Maternal and fetal assessment update: imaging ultrasound before 24 weeks of pregnancy. Geneva: World health Organization; 2022.
- Winsloe C, Elhindi J, Vieira MC, *et al*. Perinatal outcomes after selective third-trimester ultrasound screening for small-for-gestational age: prospective cohort study nested within DESiGN randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025;65(1):30-38. doi:10.1002/uog.29130.
- WWL NHS Foundation Trust. Measurement of fundal height. Wigan: Wrightington Wigan and Leigh Teaching Hospitals NHS Foundation Trust; 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.wwl.nhs.uk/resources/download/wwl-61a8ead6bb85e0.35868875> (ultimo accesso 02/03/2026).
- Zeevi G, Regev N, Key-Segal C, Romano A, Hourì O, Bercovich O, Hadar E, Berezowsky A. To know or not to know: Effect of third-trimester sonographic fetal weight estimation on outcomes of large-for-gestational age neonates. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024 Sep;166(3):1108-1113. doi: 10.1002/ijgo.15495.

2.3. VALIDITÀ DIAGNOSTICA ED EFFICACIA DELLA RILEVAZIONE DEI MOVIMENTI FETALI NELLA VALUTAZIONE DEL BENESSERE FETALE

Quali sono la validità diagnostica e l'efficacia del monitoraggio routinario dei movimenti fetali nella valutazione del benessere fetale?

Introduzione

La valutazione del benessere fetale in epoca prenatale costituisce un elemento centrale dell'assistenza ostetrica finalizzata all'identificazione dei feti a rischio di esiti avversi. Nelle gravidanze fisiologiche, la principale modalità di sorveglianza si basa sul monitoraggio routinario dei movimenti fetali; la percezione materna di una normale attività fetale costituisce un importante elemento di rassicurazione, mentre la riduzione dei movimenti fetali (RMF) rappresenta una delle principali cause di preoccupazione durante la gravidanza (Thompson *et al.*, 2021; NICE, 2021).

L'esecuzione di altri test di sorveglianza *ante partum* (inclusi il profilo biofisico fetale, il profilo biofisico modificato, la cardiocografia, la valutazione ecografica) non è raccomandata di routine in gravidanze fisiologiche, vista la limitata capacità nel rilevare eventi ipossiemici acuti e improvvisi, la mancanza di prove sulla loro efficacia nel migliorare gli esiti perinatali e il rischio di interventi ostetrici non necessari per la maggiore proporzione di falsi positivi in una popolazione a bassa prevalenza della condizione (Signore *et al.*, 2009; Simpson *et al.*, 2016; ACOG, 2021).

Quando la donna riferisce una diminuzione o un'alterazione della percezione dei movimenti fetali, è indicato eseguire ulteriori test per valutare lo stato emodinamico del feto (Devoe *et al.*, 2008; Signore *et al.*, 2009; ACOG, 2021). Il feto risponde infatti a una condizione di ipossiemia cronica e progressiva con una sequenza sistematica di alterazioni biofisiche, che vanno da segnali iniziali di adattamento fisiologico a manifestazioni di scompenso. Parametri come tono, movimenti corporei, respirazione e frequenza cardiaca fetale sono altamente sensibili a variazioni di ossigeno e pH, ma possono essere influenzati anche da fattori non correlati all'ipossia, quali età gestazionale, cicli sonno-veglia, farmaci materni o fumo di sigaretta (Niles *et al.*, 2023).

Percezione dei movimenti fetali

La percezione dei movimenti fetali è per la maggior parte delle donne un'esperienza piacevole e favorisce un senso di connessione con il feto (Bradford *et al.*, 2023). L'attività fetale è rilevabile ecograficamente già alla 7^a-8^a settimana di età gestazionale (de Vries *et al.*, 2006). La percezione materna inizia in genere nel secondo trimestre, intorno alla 16^a-20^a settimana, diventando più chiara intorno alla 26^a settimana (Raynes-Greenow *et al.*, 2013). Numero e qualità adeguati dei

movimenti fetali, così come di altre attività biofisiche (movimenti respiratori, tono) indicano un'integrità funzionale dei sistemi regolatori fetali (de Vries *et al.*, 2006).

Uno studio di coorte prospettico (n. 2.009 donne) ha investigato il momento della prima percezione dei movimenti fetali e i fattori che ne influenzano la tempistica (Tsakiridis *et al.*, 2022). L'età gestazionale media alla prima percezione era di 19 settimane ($\pm 1,5$), con limiti compresi tra la 14^a e la 24^a settimana. La maggior parte delle donne (73,3%) ha riferito la prima percezione dei movimenti fetali tra la 18^a e la 20^a settimana. La nulliparità (OR 2,61; IC95% 1,88-3,62), la localizzazione anteriore della placenta (OR 1,92; IC95% 1,57-2,34), un indice di massa corporea pari a $24,2 \pm 4,8$ kg/m² vs. $23,3 \pm 4,1$ kg/m² (OR 1,06; IC95% 1,04-1,10) e l'età materna avanzata (OR 1,06; IC95% 1,04-1,08) sono stati identificati come fattori associati a una percezione ritardata dei movimenti fetali. Le donne pluripare hanno riferito l'inizio dei movimenti fetali in media quasi una settimana prima ($18,6 \pm 1,4$ settimane) rispetto alle nullipare ($19,4 \pm 1,4$ settimane; MD 0,84; IC95% 0,72-0,97) (Tsakiridis *et al.*, 2022).

Nel secondo e terzo trimestre, l'esame ecografico evidenzia un'ampia varietà di movimenti fetali che coinvolgono il tronco (flessione, sobbalzo, singhiozzo, atti respiratori e rotazione), gli arti (stiramento, mano al volto, apertura e chiusura delle mani) e la testa e il volto (rotazione del capo, suzione, sbadiglio e protrusione della lingua). Quando correlati all'osservazione ecografica, circa il 50% dei movimenti isolati degli arti e l'80% dei movimenti combinati di tronco e arti risultano percepiti dalla madre (de Vries *et al.*, 2006; Hijazi *et al.*, 2009).

La frequenza dei movimenti fetali varia a seconda dell'età gestazionale e dell'ora del giorno, aumenta dal mattino alla sera, con un picco di attività nelle ore notturne. In prossimità del termine di gravidanza è stata descritta una riduzione della forza e/o della frequenza dei movimenti fetali (RCOG, 2011), nonostante molte donne riferiscano un incremento dell'attività fetale nelle ultime due settimane prima del parto (Bradford *et al.*, 2019; Thompson *et al.*, 2023). Altre, invece, segnalano un cambiamento qualitativo dei movimenti, senza variazioni della frequenza, descrivendoli prevalentemente come rotolamenti, scivolamenti o spinte (Raynes-Greenow *et al.*, 2013; Radestad *et al.*, 2012; Bradford *et al.*, 2018). Fisiologicamente, tali modificazioni possono essere attribuite alla riduzione dei movimenti corporei grossolani a causa del minore spazio intrauterino, nonché alla maturazione neurologica fetale (D'Elia *et al.*, 2001; Hayat *et al.*, 2011).

Riduzione dei movimenti fetali

In condizioni di lieve ipossiemia, la RMF è considerata una risposta comportamentale compensatoria, analogamente alla redistribuzione del flusso ematico verso gli organi vitali. In caso di ipossiemia più grave e prolungata, tali meccanismi possono risultare insufficienti, determinando un progressivo danno d'organo o la morte fetale (de Vries *et al.*, 2006). Almeno il 40% delle donne manifesta preoccupazione per RMF una o più volte nel corso della gravidanza, sebbene la maggior parte degli episodi sia transitoria (Saastad *et al.*, 2012). Tra il 4% e il 15% delle donne contattate i professionisti del percorso nascita per RMF persistente nel terzo trimestre (Frøen *et al.*, 2005).

Riduzioni transitorie dei movimenti fetali possono essere correlate a fasi di sonno fetale, all'assunzione materna di farmaci in grado di attraversare la placenta (es. sedativi) o al fumo di

sigaretta. Il sonno fetale rappresenta una causa frequente e benigna di RMF, con cicli che possono durare fino a 40 minuti (Pillai *et al.*, 1990).

Una scarsa percezione materna dell'attività fetale costituisce un'ulteriore causa di segnalazione di RMF. Essa può essere influenzata dall'età gestazionale precoce, dal volume del liquido amniotico (ridotto o aumentato), dalla posizione materna (seduta o in piedi rispetto alla posizione supina), dalla posizione fetale, dalla localizzazione placentare, dall'attività fisica materna o da uno stato di distrazione mentale (Hijazi *et al.*, 2009). Le dimensioni fetali non sembrano incidere sulla percezione materna dell'intensità e della frequenza dei movimenti; tuttavia, il rischio di morte fetale associato a ridotta percezione dei movimenti è in misura statisticamente significativa più elevato nei feti piccoli per età gestazionale (aOR 9,34; IC95% 5,43-16,06) (Thompson *et al.*, 2023). Una revisione sistematica ha osservato che condizioni materne di obesità e sovrappeso non sono associate a una percezione alterata dei movimenti fetali (4 studi di disegno diverso, n. 95 donne), ma a un aumento degli accessi per RMF (2 studi di coorte, n. 20.588 donne; OR 1,56; IC95% 1,27-1,92; 3 studi caso-controllo, n. 3.445 donne; OR 1,32; IC95% 1,12-1,54) (Bradford *et al.*, 2018). La qualità delle prove è bassa o molto bassa.

La riduzione o la cessazione della normale intensità o frequenza dei movimenti fetali rappresenta un segnale clinico rilevante, in quanto potenziale indicatore di compromissione del benessere fetale (Stacey *et al.*, 2011; Dutton *et al.*, 2012; Winje *et al.*, 2012; Heazell *et al.*, 2017; Heazell *et al.*, 2018; Sterpu *et al.*, 2020; Turner *et al.*, 2021; ALEC, 2025).

Una revisione sistematica con metanalisi (n. 39 studi di disegno diverso) ha valutato gli esiti della gravidanza e feto/neonatali associati a RMF (Carroll *et al.*, 2023). Rispetto alle donne con regolare percezione dei movimenti fetali, quelle con RFM presentano un rischio maggiore di morte fetale (OR 3,44; IC95% 2,02-5,88; 23 studi, 513.124 donne, $I^2=84\%$) e di feti piccoli per l'età gestazionale (OR 1,37; IC95% 1,16-1,61; 19 studi; 45.6207 donne, $I^2=78\%$). È stato osservato un aumento di interventi ostetrici quali induzione del travaglio (OR 1,81; IC95% 1,50-2,18; 15 studi; 49.7018 donne; $I^2=96\%$), parto operativo (OR 1,14; IC95% 1,03-1,25; 11 studi; 222.827 donne; $I^2=53\%$), e taglio cesareo (OR 1,46; IC95% 1,19-1,78; 16 studi; 47.2610 donne; $I^2=95\%$), senza aumento di rischio di parto pretermine (OR 0,92; IC95% 0,71-1,19; 13 studi, 423.944 donne; $I^2=84\%$) e di mortalità neonatale (OR 0,99; IC95% 0,52-1,90; 8 studi, 168.988 donne, $I^2=0\%$).

Una IPD-MA (*Individual Participant Data Meta-Analysis*) (quattro studi di coorte prospettici e due RCT, n. 1.175 donne), condotta in più maternità nel Regno Unito, ha analizzato i fattori associati a esiti avversi della gravidanza in donne con RMF tra la 28^a e 41^a settimana di età gestazionale (Lu *et al.*, 2025). L'esito avverso composito (comprendente morte fetale, restrizione della crescita fetale e ricovero in terapia intensiva neonatale) si è verificato nel 7,7% dei casi; la restrizione della crescita fetale (peso alla nascita $\leq 3^\circ$ centile) è stata la complicazione più frequente (4,6%). Le associazioni più forti sono state osservate in presenza di alterazioni della frequenza cardiaca fetale (aOR 3,65; IC95% 1,84-7,23), abitudine materna al fumo di sigaretta (aOR 2,96; IC95% 1,36-6,44) e anamnesi patologica materna (aOR 2,35; IC95% 1,14-4,82). Un basso percentile del peso fetale stimato è associato a un aumento statisticamente significativo del rischio di esito avverso (aOR 0,97; IC95% 0,95-0,99), nonostante l'elevata eterogeneità tra gli studi inclusi ($I^2=80,74\%$, Q-statistic: $p<0,001$).

Una metanalisi a fase unica sui dati individuali dei partecipanti (IPD-MA) di studi caso-controllo condotti in Nuova Zelanda, Australia, Regno Unito e Stati Uniti (n. 851 casi di morte fetale e

2.257 controlli) ha valutato l'associazione tra la percezione materna dei movimenti fetali e il rischio di morte fetale a partire dalla 28^a settimana di età gestazionale (Thompson *et al.*, 2021). Un aumento dell'intensità dei movimenti fetali, riportato da oltre il 60% delle donne, è associato a una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte fetale (aOR 0,20; IC95% 0,15-0,27), mentre una diminuzione della frequenza dei movimenti nelle due settimane precedenti è associata a un aumento del rischio di morte fetale (aOR 2,33; IC95% 1,73-3,14), con un effetto più marcato per età gestazionali pretermine (28^a-36^a settimana). La presenza di singhiozzo fetale (aOR 0,45; IC95% 0,36-0,58) e di episodi regolari di movimenti vigorosi (aOR 0,67; IC95% 0,52-0,87) è risultata protettiva, mentre un singolo episodio di movimento insolitamente vigoroso è associato a un aumento del rischio di morte fetale soprattutto a termine di gravidanza (aOR 2,86; IC95% 2,01-4,07) (Thompson *et al.*, 2021).

Metodi per la valutazione dei movimenti fetali

I movimenti fetali possono essere valutati mediante un approccio quantitativo o qualitativo.

La conta dei movimenti fetali rappresenta una valutazione quantitativa. Nonostante il numero ottimale di movimenti e la durata ideale del conteggio non siano stati ancora definiti (Kamalifard *et al.*, 2013), diverse soglie indicative di benessere fetale sono state proposte (Winje *et al.*, 2011):

- Percezione di almeno 10 movimenti fetali (metodo “conta fino a 10”) in un periodo massimo di due ore quando la madre è a riposo e concentrata sul conteggio; oppure durante 12 ore di normale attività materna; oppure entro 25 minuti in gravidanze tra la 22^a e 36^a settimana di età gestazionale ed entro 35 minuti \geq 37^a settimana di età gestazionale.
- Percezione di almeno tre o quattro movimenti fetali in un'ora quando la madre è a riposo e concentrata sul conteggio.

I metodi strutturati di conteggio dei movimenti fetali sviluppati nel corso degli anni includono (Mangesi *et al.*, 2015):

- Metodo Cardiff: metodo di conteggio in cui la donna monitora i primi 10 movimenti fetali del giorno e registra il momento in cui vengono percepiti.
- Metodo Cardiff modificato: le donne registrano il tempo necessario per percepire 10 movimenti fetali utilizzando una scheda “conta fino a 10” e il conteggio viene effettuato all'inizio della giornata, secondo la convenienza della donna; oppure le donne contano quotidianamente i movimenti fetali su una scheda “conta fino a 10” indicando il tempo richiesto per avvertire 10 movimenti consecutivi e il conteggio viene effettuato la sera.
- Metodo di Sadovsky: Le donne contano i primi quattro movimenti fetali dopo ogni pasto, annotando ciascun movimento; il conteggio si interrompe dopo il quarto movimento (Freda, *et al.*, 1993).

È stata osservata una correlazione statisticamente significativa tra i risultati di due diversi metodi di conteggio (dieci movimenti fetali in due ore e tre movimenti fetali in un'ora) e il profilo biofisico fetale utilizzato come *gold standard* (n. 289 donne, tra la 32^a e la 40^a settimana di età gestazionale, di cui l'84,5% con gravidanza fisiologica) (Kamalifard *et al.*, 2013). Per entrambi i

metodi, sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo sono risultati pari rispettivamente al 100%, 96%, 10% e 100%.

Il tempo medio (\pm DS) necessario per il conteggio di dieci movimenti è stato di $22,1\pm 4,6$ minuti e per il conteggio di tre movimenti di $8,0\pm 2,8$ minuti. Questi risultati suggeriscono che i metodi di conteggio dei movimenti fetali possano essere utilizzati come metodo di screening iniziale per la valutazione del benessere fetale, in particolare in contesti in cui l'ecografia non è disponibile (Kamalifard *et al.*, 2013).

Non sono emerse differenze statisticamente significative nel tempo medio per contare 10 movimenti fetali tra le gravidanze con esiti subottimali e quelle con esiti normali (Winje *et al.*, 2011).

Una revisione sistematica (Mangesi *et al.*, 2015) ha valutato gli esiti materno-neonatali associati al conteggio dei movimenti fetali effettuato routinariamente, in modo selettivo o non effettuato, utilizzando differenti metodi di rilevazione. Sono stati inclusi cinque studi clinici controllati randomizzati (RCT) (n. 71.458 partecipanti), condotti prevalentemente in Paesi a sviluppo avanzato (Stati Uniti, Regno Unito, Norvegia, Danimarca) e uno in un Paese a basso reddito (Perù). Due studi (n. 69.730 partecipanti) hanno confrontato il conteggio dei movimenti fetali di routine con i metodi di conteggio misti. Nessuno dei due studi ha riportato l'esito primario "morte perinatale o grave morbosità". Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra i gruppi per quanto riguarda il taglio cesareo, il parto operativo vaginale, il parto pretermine, il punteggio Apgar <4 a 5 minuti e l'ammissione in rianimazione neonatale. L'ansia materna è risultata significativamente ridotta nel gruppo che ha effettuato il conteggio routinario dei movimenti fetali (differenza media standardizzata $-0,22$; IC95% $0,35-0,10$) mentre l'attaccamento materno-fetale è risultato sovrapponibile tra i gruppi. Gli altri tre studi inclusi nella revisione sistematica hanno confrontato un metodo di conteggio dei movimenti fetali, effettuato una volta al giorno secondo lo schema "conta fino a 10", con l'assistenza standard oppure con la valutazione ormonale. In nessuno dei gruppi in studio sono stati osservati casi di mortalità perinatale. Non sono emerse differenze tra i gruppi per quanto riguarda l'incidenza di taglio cesareo e l'attaccamento materno-fetale. È stata osservata una minore incidenza di parto pretermine nel gruppo "conta fino a 10" (RR $0,75$; IC95% $0,19-0,32$).

Per la registrazione quantitativa del numero dei movimenti fetali e del momento in cui vengono percepiti possono essere utilizzati strumenti cartacei (come schede, diari o grafici) o digitali (Freda, *et al.*, 1993; Mangesi *et al.*, 2015). Sono state sviluppate applicazioni per aiutare le donne in gravidanza a prestare attenzione ai movimenti fetali. Queste app forniscono promemoria e incoraggiano le madri a contattare i professionisti del percorso nascita qualora insorgano preoccupazioni riguardo ai movimenti e al benessere fetale (Haung *et al.*, 2025).

L'approccio qualitativo si basa invece sulla percezione materna soggettiva di una riduzione dei movimenti fetali. Tale approccio prevede di:

- fornire a tutte le donne in gravidanza informazioni verbali e scritte sui normali movimenti fetali durante la gravidanza e sui normali cicli di veglia/sonno del feto;
- dare rilievo alla consapevolezza materna dei movimenti fetali a ogni bilancio di salute;
- consigliare alle donne di contattare immediatamente il professionista del percorso nascita che offre l'assistenza qualora percepiscano una RMF rispetto al normale (Daly *et al.*, 2018).

La valutazione dei movimenti fetali rimane controversa, poiché non esiste una soglia quantitativa in grado di distinguere con affidabilità un feto sano da uno a rischio di esiti avversi, e non vi sono prove che tali soglie siano superiori alla percezione qualitativa materna ed efficaci nel migliorare gli esiti (Mangesi *et al.*, 2015; Winje *et al.*, 2016; Akselsson *et al.*, 2020; Hayes *et al.*, 2023). Le donne possono trovare difficile e scomodo compilare con precisione le schede dei movimenti fetali e spesso preferiscono disporre di materiale informativo scritto da consultare successivamente (AlAmri *et al.*, 2021; Smith *et al.*, 2021; Bradford *et al.*, 2023). L'impiego di programmi strutturati di promozione della consapevolezza dei movimenti fetali, come quello valutato nello studio AFFIRM (Norman *et al.*, 2018), non ha dimostrato una riduzione dei tassi di morte endouterina fetale (NICE, 2021).

Il movimento fetale può essere valutato non solo dalla madre, ma anche dai professionisti sanitari tramite palpazione addominale, valutazione ecografica, risonanza magnetica, dispositivi indossabili e magnetocardiografia. Tuttavia, la mancanza di standardizzazione tra le diverse metodiche strumentali, e talvolta anche nell'ambito della medesima metodica, compromette spesso l'affidabilità e la validità dei risultati (Ayala *et al.*, 2024).

Valutazione e gestione in caso di ridotta percezione dei movimenti fetali

Una ridotta percezione dell'intensità e della frequenza dei movimenti fetali rappresenta per le donne un vero e proprio segnale di allarme, inducendole a contattare prontamente il professionista del percorso nascita. Questo consente di eseguire accertamenti diagnostici mirati, identificare eventuali complicanze fetali e intervenire precocemente per prevenire esiti avversi (Carrol *et al.*, 2023).

Le donne con RMF dovrebbero essere valutate il prima possibile, preferibilmente entro due ore, da un professionista del percorso nascita (Heazell *et al.*, 2005; Sargent *et al.*, 2005; Hofmey *et al.*, 2013). La valutazione prevede di:

- verificare la vitalità del feto: la frequenza cardiaca fetale dovrebbe essere registrata (solitamente con un dispositivo Doppler portatile) e documentata.
- rivalutare condizioni materne o fetali di rischio per esiti avversi.
- eseguire un esame obiettivo che comprende palpazione addominale e misurazione della lunghezza fondo-sinfi (LFS) per la valutazione della crescita fetale e del liquido amniotico.
- eseguire un non-stress test (NST), che fornisce informazioni immediate sul benessere fetale e permette di escludere alcune forme di compromissione fetale acuta che giustifichino un parto d'urgenza.
- eseguire una valutazione ecografica che prevede la valutazione dell'attività cardiaca fetale, del volume del liquido amniotico e della biometria fetale.

Le valutazioni iniziali aiutano il professionista sanitario nell'identificare le donne che necessitano di ulteriori approfondimenti diagnostici, come la valutazione ecografica della crescita fetale, dell'anatomia fetale e lo studio Doppler dei vasi fetali se non eseguiti di recente (Heazell *et al.*,

2005; Heazell *et al.*, 2018). La restrizione della crescita fetale è infatti associata a una diminuzione del numero, della qualità, della forza e della durata dei movimenti fetali e a episodi ripetuti di RMF a termine di gravidanza (Scala *et al.*, 2015).

La velocimetria Doppler è limitata alle gravidanze in cui è stata identificata una restrizione della crescita fetale all'esame ecografico, poiché non è stato dimostrato alcun beneficio dell'esecuzione routinaria dell'esame in tutte le donne con RMF (Dubiel *et al.*, 1997). Il rapporto cerebroplacentare (*Cerebroplacental Ratio*, CPR), definito come il rapporto tra l'indice di pulsatilità dell'arteria ombelicale e quello dell'arteria cerebrale media, è associato a esiti ostetrici e perinatali avversi (Dunn *et al.*, 2017). Nelle donne che riferiscono RMF, un basso CPR correla con un rischio aumentato di tali esiti (Binder *et al.*, 2018; Eshraghi *et al.*, 2020). Tuttavia, attualmente non disponiamo di prove sufficienti per raccomandare il CPR come strumento diagnostico indipendente (Dunn *et al.*, 2017).

La misurazione della velocità sistolica di picco dell'arteria cerebrale media rappresenta il predittore più accurato di anemia fetale (Bellussi *et al.*, 2017). I test per rilevare l'emorragia fetomaterna (test di Kleihauer-Betke o citometria a flusso) dovrebbe essere considerato in casi selezionati, come nella donna che presenta sia RMF che segni di anemia fetale (Hofmeyr *et al.*, 2012).

I criteri diagnostici, le strategie di valutazione e la gestione ottimali in caso di RMF non sono ancora chiaramente definiti (Hofmeyr *et al.*, 2012).

Le donne che sperimentano un breve periodo di RMF, seguito dalla ripresa della normale attività fetale e da una valutazione clinica e strumentale normale, possono riprendere le cure prenatali di routine. Esse vengono invitate a continuare il monitoraggio dei movimenti fetali e a contattare il professionista del percorso nascita qualora percepiscano una RMF persistente e ricorrente.

In caso di valutazione anormale e/o persistenza di RMF da parte della donna, la gestione clinica deve essere individualizzata, tenendo conto dell'età gestazionale e dalla presenza di ulteriori fattori di rischio materni o fetali (Awad *et al.*, 2018).

Aspetti regolatori e documenti di indirizzo in Italia

La Linea guida "Gravidanza fisiologica" del 2011 (ISS-SNLG, 2011) ha affrontato il quesito relativo alla validità diagnostica ed efficacia nella pratica dei metodi per determinare il benessere fetale. I metodi presi in considerazione sono stati: palpazione addominale per diagnosticare la presentazione fetale; conteggio di routine dei movimenti fetali; auscultazione del battito cardiaco fetale; cardiocografia; ecografia dopo 24 settimane. Poiché nessuna di queste metodiche è supportata da prove sufficienti a giustificarne l'impiego routinario, non sono raccomandate per la valutazione del benessere fetale. Nell'aggiornamento della LG ci riferiremo quindi esclusivamente al monitoraggio (non conteggio formale) dei movimenti fetali quale strumento di sorveglianza del benessere fetale in gravidanza.

Interpretazione delle prove

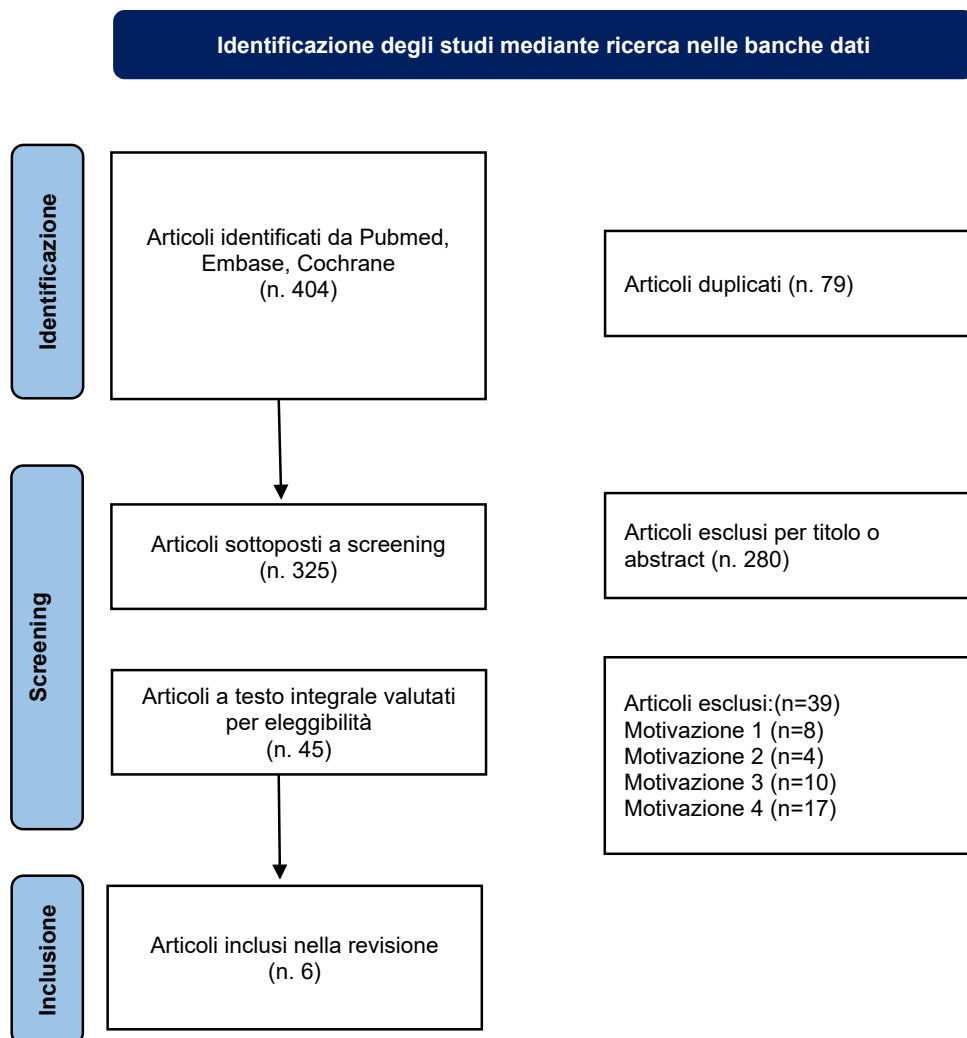
Il monitoraggio routinario dei movimenti fetali nella valutazione del benessere fetale è considerato nella linea guida “Antenatal care” (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica della letteratura, replicando la strategia di ricerca descritta nella linea guida fonte (NICE, 2021), con limiti temporali 1° settembre 2020 (limite temporale superiore della linea guida NICE) – 29 settembre 2025 (Appendice 1). Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

Sono stati identificati sei studi, di cui tre revisioni sistematiche con metanalisi (Bellussi *et al.*, 2020; AlAmri *et al.*, 2021; Hayes *et al.*, 2023), una revisione sistematica (Escañuela Sánchez *et al.*, 2023), una analisi di serie storica (Heazell *et al.*, 2023) e uno studio osservazionale (Huang *et al.*, 2025).

Una revisione sistematica con metanalisi (Bellussi *et al.*, 2020) ha valutato l'associazione tra il conteggio dei movimenti fetali e la mortalità perinatale. Sono stati inclusi cinque RCT (n. 468.601 feti) condotti in Paesi a sviluppo avanzato (Danimarca, Regno Unito, Belgio, Svezia, Irlanda, Norvegia e Stati Uniti). Tre studi hanno incluso esclusivamente gravidanze singole, mentre due hanno incluso anche gravidanze gemellari. Non sono state osservate differenze per la natimortalità, la mortalità neonatale, il peso alla nascita inferiore al 10° percentile, il punteggio di Apgar a 5 minuti inferiore a 7 e il ricovero in terapia intensiva neonatale. Per quanto riguarda gli esiti ostetrici, nel gruppo di intervento è stato osservato un aumento dell'incidenza di parto pretermine (RR 1,07; IC95% 1,05-1,10), di induzione del travaglio (RR 1,15; IC95% 1,09-1,22) e di taglio cesareo (RR 1,10; IC95% 1,10-1,12).

Una revisione sistematica con metanalisi (AlAmri *et al.*, 2021) ha studiato l'effetto del conteggio formale dei movimenti fetali *vs.* *standard care* sull'ansia/preoccupazione materna e sul *bonding*. Sono stati inclusi nove studi di disegno diverso (n. 70.824 donne), condotti sia in Paesi a sviluppo avanzato (Stati Uniti, Canada, Regno Unito, Belgio, Svezia, Norvegia) che in Paesi a medio reddito (Iran, Turchia, India). Per quanto riguarda ansia/preoccupazione materna sono state evidenziate differenze statisticamente non significative o ai limiti della significatività statistica, mentre il *bonding* è risultato maggiore (*Standardized Mean Difference*=0,72; IC95% 0,10-1,33; *p*=0,02) nelle donne che contavano formalmente i movimenti fetali.

Una revisione sistematica con metanalisi (Hayes *et al.*, 2023) ha valutato l'efficacia degli interventi di promozione del conteggio e della consapevolezza dei movimenti fetali, nonché degli interventi di gestione clinica successiva alla rilevazione della riduzione dei movimenti fetali. Sono stati inclusi complessivamente 18 studi, di cui 16 studi clinici controllati randomizzati e 2 studi non randomizzati. Due RCT di ampie dimensioni (n. 330.084 partecipanti) hanno confrontato interventi di promozione della consapevolezza dei movimenti fetali con l'assistenza standard. In uno studio è stato valutato l'intervento *Mindfetalness*, volto a migliorare la percezione materna del pattern dei movimenti fetali, mentre nell'altro l'intervento consisteva in una combinazione di informazioni alle donne tramite applicazione mobile e formazione dei clinici. Per quanto riguarda la natimortalità, la combinazione dei dati aggiustati non ha mostrato differenze tra il gruppo di intervento e l'assistenza standard. Analogamente, per la mortalità neonatale e la mortalità perinatale non sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi. Ulteriori tre RCT (n. 70.584) hanno valutato l'effetto dell'incoraggiamento al conteggio dei movimenti fetali rispetto all'assistenza standard sulla natimortalità senza riportare differenze statisticamente significative tra i gruppi.



Motivazione 1= popolazione/contesto
 Motivazione 2= intervento/questione affrontata
 Motivazione 3= dati/esiti non adeguati
 Motivazione 4= altro (es. protocollo di studio, studio pilota, pubblicazione solo dell'abstract)

Figura 1. QUESITO 2.3 "Monitoraggio routinario dei movimenti fetali nella valutazione del benessere fetale": diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Tre studi randomizzati (n. 406) hanno analizzato l'attaccamento materno-fetale, misurato mediante la *Cranley Maternal-Fetal Attachment Scale* o la *Condon Maternal Antenatal Attachment Scale*. I punteggi di attaccamento materno-fetale sono risultati più elevati nelle donne che praticavano il conteggio dei movimenti fetali rispetto a quelle che ricevevano l'assistenza standard (differenza media standardizzata 1,22; IC95% 1,01-1,43). L'ansia materna è stata valutata in tre RCT (n. 281) utilizzando lo *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory* o la *Cambridge Worry Scale*, riportando livelli di ansia più bassi nelle donne a cui veniva proposto il conteggio dei movimenti fetali rispetto all'assistenza standard (differenza media standardizzata -0,16; IC95% 1,01-1,43).

Una revisione sistematica (Escalañuela Sánchez *et al.*, 2023) ha valutato l'efficacia di tecniche per il cambiamento del comportamento (*Behaviour Change Techniques*) nella riduzione dei tassi di natimortalità, tra cui il monitoraggio dei movimenti fetali. Sono stati inclusi 16 studi di disegno diverso, condotti in Paesi a sviluppo avanzato (Australia, Nuova Zelanda, Stati Uniti, Canada, Regno Unito e Norvegia) tra il 1985 e il 2023. Tra questi, due prevedevano un *bundle* di attività in cui era previsto anche il monitoraggio dei movimenti fetali, in altri tre il conteggio dei movimenti fetali era l'unico intervento considerato. In uno degli studi inclusi è stata osservata una riduzione del tasso di natimortalità da 4,2 a 3,4 per 1.000 (RRa 0,80; IC95% 0,70-0,91; $p < 0,001$), per quanto gli autori stessi affermino l'impossibilità di attribuire tale riduzione all'implementazione del *bundle*. In un altro studio, di qualità da moderata ad alta, le donne ricevevano informazioni specifiche sui movimenti fetali e sulla loro annotazione e i tassi di natimortalità tra le donne con movimenti fetali ridotti sono diminuiti di quasi il 50%. Negli altri studi inclusi non è stata evidenziata una riduzione statisticamente significativa del tasso di natimortalità.

Una analisi di serie storica (Heazell *et al.*, 2023) ha studiato l'impatto di una campagna di sensibilizzazione relativamente ai movimenti fetali sul tasso di natimortalità in quattro stati americani. La campagna prevedeva la promozione e la diffusione di informazioni e di una applicazione per il monitoraggio dei movimenti fetali. Non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa pre e post diffusione della campagna informativa.

Uno studio osservazionale (Huang *et al.*, 2025) condotto negli Stati Uniti tra il 2021 e il 2022 (n. 1.147) ha valutato l'impatto del conteggio dei movimenti fetali tramite applicazione ("Count the Kicks") sull'esperienza della gravidanza (terzo trimestre) e del parto, valutando il livello di ansia e il *bonding*. Lo studio ha rilevato che il conteggio frequente dei movimenti fetali è associato in modo statisticamente significativo a un minor livello di ansia legato alla gravidanza e a un maggiore legame con il bambino. Inoltre, le donne con minore ansia e maggiore *bonding* sono risultate più propense a riferire un parto a termine senza complicanze in misura statisticamente significativa.

Le prove disponibili non dimostrano in modo conclusivo una riduzione della natimortalità o della mortalità perinatale associata al monitoraggio routinario dei movimenti fetali; tuttavia, tale pratica risulta associata a benefici rilevanti tra cui riduzione dell'ansia materna, miglioramento dell'attaccamento materno-fetale e maggiore consapevolezza dei pattern di attività fetale. Inoltre, la capacità della donna di percepire e riconoscere tempestivamente una riduzione dei movimenti fetali costituisce un elemento chiave per l'attivazione precoce del percorso assistenziale e per l'avvio di una valutazione clinica del benessere fetale.

Nella Tabella 1 sono riportate le raccomandazioni di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere.

Tabella 1. Monitoraggio dei movimenti fetali: raccomandazioni di agenzie di salute pubblica e società scientifiche internazionali o estere per anno e Paese.

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|---|--|
| Australia <ul style="list-style-type: none"> ▪ ALEC (ALEC, 2025) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fornire a tutte le donne informazioni verbali e scritte riguardo ai movimenti fetali normali entro le 24 settimane di età gestazionale tenendo conto della intensità, frequenza e del pattern dei movimenti fetali in relazione all'età gestazionale. ▪ Chiedere a tutte le donne informazioni sui movimenti fetali ed eventuali preoccupazioni relative ai movimenti fetali a ogni bilancio di salute a partire dalle 28 settimane di età gestazionale. ▪ A partire dalle 28 settimane di età gestazionale, consigliare alle donne di contattare il professionista del percorso nascita di riferimento in caso di riduzione dell'intensità o della frequenza dei movimenti fetali, oppure se i movimenti cessano. ▪ A partire dalle 28 settimane di età gestazionale, invitare senza ritardo le donne che riferiscono preoccupazioni riguardo ai movimenti fetali a rivolgersi al professionista del percorso nascita di riferimento per una valutazione clinica. ▪ Per le donne che segnalano preoccupazioni nelle fasi più precoci della gravidanza, fornire informazioni, supporto o valutazione in base alle specifiche circostanze individuali. |
| Australia <ul style="list-style-type: none"> ▪ PSANZ (PSANZ, 2023) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fornire di routine a tutte le donne in gravidanza informazioni verbali e scritte sui movimenti fetali, comprensive di ciò che è considerato movimento fetale normale e delle azioni da intraprendere in caso di diminuzione o cessazione dei movimenti fetali. ▪ Le informazioni fornite alle donne in gravidanza sui movimenti fetali normali dovrebbero includere quanto segue: ▪ La percezione dei movimenti fetali è un indicatore di benessere fetale. ▪ Le donne possono iniziare a percepire i primi movimenti fetali intorno alla 20^a settimana di età gestazionale, mentre i movimenti giornalieri regolari si osservano generalmente a partire dalla 28^a settimana. ▪ I modelli normali di movimento fetale prevedono periodi alternati di attività e di riposo, con livelli di attività generalmente più elevati nel pomeriggio e alla sera. ▪ Verso il termine della gravidanza, il feto presenta periodi di riposo più lunghi, ma continua a muoversi ogni giorno, fino e durante il travaglio. ▪ La percezione di un aumento della forza dei movimenti man mano che il bambino cresce è segno rassicurante. ▪ A partire dalle 28 settimane di età gestazionale, consigliare alle donne di contattare il professionista che l'ha presa in carico in caso di riduzione dell'intensità o della frequenza dei movimenti fetali, oppure se i movimenti cessano completamente. ▪ Le donne in gravidanza possono scegliere di osservare i movimenti fetali quotidianamente a partire dalle 28 settimane di età gestazionale, con o senza contare i movimenti. Le preoccupazioni soggettive della madre riguardo a una riduzione dei movimenti fetali prevalgono su qualsiasi definizione basata sul numero di movimenti fetali. ▪ Le donne che riportano una RMF dovrebbero essere interrogate sul loro storico dei movimenti fetali, includendo: quando sono stati percepiti per l'ultima volta i movimenti, eventuali precedenti accessi per RMF, cambiamenti nell'intensità o nella frequenza dei movimenti e se il feto era attivo la sera precedente. ▪ Eseguire una valutazione clinica completo quando una donna segnala una RMF, per valutare la presenza di segni clinici di restrizione della crescita fetale, emorragia feto-materna e condizioni coesistenti, come ipertensione e diabete. ▪ Eseguire una consulenza medica in presenza di qualsiasi riscontro preoccupante. |

| Paese/ Organizzazione (rif.) | Raccomandazione |
|---|--|
| Canada <ul style="list-style-type: none"> ▪ SOGC, 2023 (Niles <i>et al.</i>, 2023) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Informare le donne sul monitoraggio regolare dei movimenti fetali a partire dalla 26^a settimana di età gestazionale ▪ Consigliare alle donne di rivolgersi immediatamente al professionista sanitario che l'ha presa in carico o presso l'Unità di Ostetricia per un'ulteriore valutazione in caso di sospetta riduzione dei movimenti fetali, indipendentemente dalla tecnica utilizzata per il monitoraggio. ▪ Le modalità di sorveglianza del benessere fetale, come il non-stress test, il profilo biofisico o la flussimetria Doppler fetale, dovrebbero essere utilizzate solo quando sono stati identificati uno o più fattori di rischio sofferenza fetale. |
| Regno Unito <ul style="list-style-type: none"> ▪ NICE, 2021 | <p>Affrontare con la donna il tema dei movimenti fetali dopo le 24+0 settimane di età gestazionale e, in particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chiedere alle donne a ogni bilancio di salute successivo a tale epoca se hanno notato cambiamenti o hanno preoccupazioni riguardo ai movimenti fetali. ▪ Raccomandare di contattare i servizi di assistenza ostetrica in qualsiasi momento del giorno o della notte qualora abbiano preoccupazioni riguardo ai movimenti fetali o percepiscano una riduzione dopo le 24+0 settimane. ▪ Procedere a una valutazione clinica della donna e del feto in presenza di qualsiasi preoccupazione relativa ai movimenti fetali. ▪ Informare le donne che, sebbene i movimenti fetali tendano a stabilizzarsi intorno alla 32^a settimana, non si osserva una riduzione della frequenza dei movimenti fetali nel terzo trimestre avanzato. ▪ Informare le donne sull'importanza di continuare a monitorare i movimenti fetali fino all'inizio del travaglio e nel corso del travaglio. ▪ I movimenti fetali dovrebbero essere valutati sulla base della percezione soggettiva materna. |
| Regno Unito <ul style="list-style-type: none"> ▪ RCOG (RCOG, 2011) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Informare le donne sull'importanza di conoscere il modello individuale dei movimenti del proprio bambino. Se manifestano preoccupazione per una riduzione o cessazione dei movimenti fetali dopo la 28^a settimana di età gestazionale, informarle che devono contattare immediatamente il professionista sanitario, senza attendere il giorno successivo per la valutazione del benessere fetale. ▪ Eseguire una valutazione clinica comprensiva di anamnesi dettagliata per valutare i fattori di rischio materni per morte fetale intrauterina e restrizione di crescita fetale, quando una donna si presenta con RMF. |
| Stati Uniti <ul style="list-style-type: none"> ▪ AWHONN, (AWHONN, 2024) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutare i movimenti fetali a ogni bilancio di salute con la donna durante il terzo trimestre. ▪ Valutare il benessere fetale entro 2 ore dalla segnalazione di RMF da parte della donna. ▪ Conoscere i fattori di rischio per la riduzione dei movimenti fetali e implementare una sorveglianza più intensa nelle donne che presentano uno o più fattori di rischio. |
| Stati Uniti <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACOG (ACOG, 2021) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Incoraggiare le donne a conoscere i propri schemi di movimento fetale, e a porre attenzione alla riduzione dei movimenti fetali e di affrontare le preoccupazioni relative a RMF con i professionisti sanitari. ▪ Raccomandare un'ulteriore valutazione del benessere fetale in caso di conteggio non rassicurante dei movimenti fetali, indipendentemente dal metodo di conteggio utilizzato (l'ACOG non fornisce raccomandazioni specifiche su come contare i movimenti fetali) |
| WHO, 2016 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Informare le donne sull'importanza dei movimenti fetali nel terzo trimestre e sulla necessità di segnalare eventuali riduzioni dei movimenti, ▪ Il conteggio quotidiano dei movimenti fetali, ad esempio mediante schede "conta fino a 10", è raccomandato solo nel contesto di studi di ricerca. ▪ Chiedere a ogni bilancio di salute informazioni sulla percezione materna dei movimenti fetali come parte della buona pratica clinica. ▪ Richiedere per le donne che percepiscono movimenti ridotti o insufficienti un ulteriore monitoraggio e accertamenti diagnostici, qualora indicati. |

Raccomandazioni

1. Informazioni riguardo alle caratteristiche dei movimenti fetali normali (origine, intensità, frequenza e tipologia) devono essere offerte a tutte le donne in gravidanza entro le 24⁺⁰ settimane di età gestazionale.
2. La rilevazione soggettiva dei movimenti fetali deve essere proposta come strumento della valutazione del benessere fetale in gravidanza.
3. La rilevazione della percezione materna dei movimenti fetali e delle eventuali preoccupazioni riferite dalla donna deve essere effettuata a ogni bilancio di salute, a partire da 28⁺⁰ settimane di età gestazionale.
4. Informazioni sulla necessità di una tempestiva valutazione clinica in caso di riduzione/assenza dei movimenti fetali a partire da 28⁺⁰ settimane di gestazione, o preoccupazione riguardo agli stessi, devono essere offerte a tutte le donne.

Raccomandazioni forti, qualità delle prove bassa

Le Raccomandazioni 1-4 sono sostenute:

- dalla possibilità di selezionare gravidanze con percepita riduzione dei movimenti fetali che possono trarre beneficio da accertamenti diagnostici mirati.
- dai benefici della rilevazione dei movimenti fetali in termini di riduzione dell'ansia materna e miglioramento dell'attaccamento materno-fetale.
- dalla disponibilità di prove sulla accettabilità, sia da parte delle donne che dei professionisti sanitari, dell'impiego di programmi strutturati volti alla promozione della consapevolezza dei movimenti fetali.

Le Raccomandazioni 1-4 riflettono:

- la limitata disponibilità di prove a sostegno dell'efficacia del conteggio dei movimenti fetali e degli interventi finalizzati a promuovere la consapevolezza dei movimenti fetali sulla natimortalità e su altri esiti perinatali.
- la mancanza di prove di un numero di movimenti fetali soglia in grado di distinguere un feto sano da uno a rischio di esiti avversi e la mancanza di prove di una superiorità dell'approccio quantitativo rispetto alla percezione materna qualitativa.

Le Raccomandazioni proposte confermano quelle riportate nella linea guida "Antenatal care" (NICE, 2021), poiché le evidenze emerse dall'aggiornamento della letteratura ne confermano i risultati. Le principali società scientifiche estere raccomandano il monitoraggio dei movimenti fetali come strategia per la sorveglianza del benessere fetale nella gravidanza fisiologica.

5. La formazione sul monitoraggio dei movimenti fetali e sulla consapevolezza materna del loro significato e valore dovrebbe essere componente vincolante dei curricula formativi e dell'aggiornamento professionale continuo dei professionisti.

Raccomandazione di buona pratica clinica

Bibliografia

- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Antepartum Fetal Surveillance: ACOG Practice Bulletin, Number 229. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):e116-e127. doi:10.1097/AOG.0000000000004410
- Aksselsson A, Lindgren H, Georgsson S, *et al.* Mindfetalness to increase women's awareness of fetal movements and pregnancy outcomes: a cluster-randomised controlled trial including 39 865 women. *BJOG.* 2020;127(7):829-837. doi:10.1111/1471-0528.16104.
- AlAmri N, Smith V. The effect of formal fetal movement counting on maternal psychological outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Midwifery.* 2021;6:10. doi:10.18332/ejm/145789.
- ALEC (Australian Living Evidence Collaboration). Living Evidence for Australian Pregnancy and Postnatal Care (LEAPP). Australian pregnancy care guidelines. 2025 [version 9.1]. Disponibile all'indirizzo: <https://app.magicapp.org/#/guideline/10837/section/248697>.
- Awad NA, Jordan T, Mundle R, Farine D. Management and outcome of reduced fetal movements-is ultrasound necessary?. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(4):454-459. doi:10.1016/j.jogc.2017.08.007.
- AWHONN (Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses). Decreased fetal movement: AWHONN Practice Brief #20. *Nurs Womens Health.* 2024;28(1):e1-e3. doi:10.1016/j.nwh.2023.11.004.
- Ayala K, Huynh C, Voegtline K, Rutherford HJ. Made to move: A review of measurement strategies to characterize heterogeneity in normal fetal movement. *Infant Behav Dev.* 2024;75:101949. doi:10.1016/j.infbeh.2024.101949.
- Bellussi F, Perolo A, Ghi T, Youssef A, Pilu G, Simonazzi G. Diagnosis of severe fetomaternal hemorrhage with fetal cerebral doppler: case series and systematic review. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(1):1-7. doi:10.1159/000446109.
- Bellussi F, Po' G, Livi A, *et al.* Fetal movement counting and perinatal mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2020;135(2):453-462. doi:10.1097/AOG.0000000000003645.
- Binder J, Monaghan C, Thilaganathan B, Morales-Roselló J, Khalil A. Reduced fetal movements and cerebroplacental ratio: evidence for worsening fetal hypoxemia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(3):375-380. doi:10.1002/uog.18830.
- Bradford BF, Thompson JMD, Heazell AEP, Mccowan LME, McKinlay CJD. Understanding the associations and significance of fetal movements in overweight or obese pregnant women: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(1):13-24. doi:10.1111/aogs.13250.
- Bradford B, Maude R. Maternal perception of fetal movements in the third trimester: A qualitative description. *Women Birth.* 2018;31(5):e287-e293. doi:10.1016/j.wombi.2017.12.007.
- Bradford BF, Cronin RS, McKinlay CJD, *et al.* A diurnal fetal movement pattern: Findings from a cross-sectional study of maternally perceived fetal movements in the third trimester of pregnancy. *PLoS One.* 2019;14(6):e0217583. doi:10.1371/journal.pone.0217583.
- Bradford BF, Cronin RS, Warland J, *et al.* Fetal movements: A framework for antenatal conversations. *Women Birth.* 2023;36(3):238-246. doi:10.1016/j.wombi.2022.09.003.
- Carroll L, Gallagher L, Smith V. Pregnancy, birth and neonatal outcomes associated with reduced fetal movements: A systematic review and meta-analysis of non-randomised studies. *Midwifery.* 2023;116:103524. doi:10.1016/j.midw.2022.103524.
- Daly LM, Gardener G, Bowring V, *et al.* Care of pregnant women with decreased fetal movements: Update of a clinical practice guideline for Australia and New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018;58(4):463-468. doi:10.1111/ajo.12762.

- D'Elia A, Pighetti M, Moccia G, Santangelo N. Spontaneous motor activity in normal fetuses. *Early Hum Dev.* 2001;65(2):139-147. doi:10.1016/s0378-3782(01)00224-9.
- Devoe LD. Antenatal fetal assessment: contraction stress test, nonstress test, vibroacoustic stimulation, amniotic fluid volume, biophysical profile, and modified biophysical profile--an overview. *Semin Perinatol.* 2008;32(4):247-252. doi:10.1053/j.semperi.2008.04.005.
- de Vries JI, Fong BF. Normal fetal motility: an overview. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):701-711. doi:10.1002/uog.2740.
- Dubiel M, Gudmundsson S, Thuring-Jönsson A, Maesel A, Marsal K. Doppler velocimetry and nonstress test for predicting outcome of pregnancies with decreased fetal movements. *Am J Perinatol.* 1997;14(3):139-144. doi:10.1055/s-2007-994114.
- Dunn L, Sherrell H, Kumar S. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome. *Placenta.* 2017;54:68-75. doi:10.1016/j.placenta.2017.02.006.
- Dutton PJ, Warrander LK, Roberts SA, *et al.* Predictors of poor perinatal outcome following maternal perception of reduced fetal movements--a prospective cohort study. *PLoS One.* 2012;7(7):e39784. doi:10.1371/journal.pone.0039784.
- Eshraghi N, Jamal A, Eshraghi N, Kashanian M, Sheikhsari N. Cerebroplacental ratio (CPR) and reduced fetal movement: predicting neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(10):1923-1928. doi:10.1080/14767058.2020.1774544.
- Esañuela Sánchez T, O Donoghue K, Byrne M, Meaney S, Matvienko-Sikar K. A systematic review of behaviour change techniques used in the context of stillbirth prevention. *Women Birth.* 2023;36(5):e495-e508. doi:10.1016/j.wombi.2023.05.002.
- Freda MC, Mikhail M, Mazloom E, Polizzotto R, Damus K, Merkatz I. Fetal movement counting: which method? *MCN Am J Matern Child Nurs.* 1993;18(6):314-321. doi:10.1097/00005721-199311000-00011.
- Frøen JF. A kick from within--fetal movement counting and the cancelled progress in antenatal care. *J Perinat Med.* 2004;32(1):13-24. doi:10.1515/JPM.2004.003.
- Frøen JF, Tveit JV, Saastad E, *et al.* Management of decreased fetal movements. *Semin Perinatol.* 2008;32(4):307-311. doi:10.1053/j.semperi.2008.04.015.
- Hayat TT, Nihat A, Martinez-Biarge M, *et al.* Optimization and initial experience of a multisection balanced steady-state free precession cine sequence for the assessment of fetal behavior in utero. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(2):331-338. doi:10.3174/ajnr.A2295.
- Hayes DJL, Dumville JC, Walsh T, *et al.* Effect of encouraging awareness of reduced fetal movement and subsequent clinical management on pregnancy outcome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(3):100821. doi:10.1016/j.ajogmf.2022.100821.
- Heazell AE, Sumathi GM, Bhatti NR. What investigation is appropriate following maternal perception of reduced fetal movements? *J Obstet Gynaecol.* 2005;25(7):648-650. doi:10.1080/01443610500278303.
- Heazell AE, Frøen JF. Methods of fetal movement counting and the detection of fetal compromise. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(2):147-154. doi:10.1080/01443610801912618.
- Heazell AEP, Warland J, Stacey T, *et al.* Stillbirth is associated with perceived alterations in fetal activity--findings from an international case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):369. Published 2017 Nov 13. doi:10.1186/s12884-017-1555-6.
- Heazell AEP, Budd J, Li M, *et al.* Alterations in maternally perceived fetal movement and their association with late stillbirth: findings from the Midland and North of England stillbirth case-control study. *BMJ Open.* 2018;8(7):e020031. doi:10.1136/bmjopen-2017-020031.

- Heazell AEP, Holland F, Wilkinson J. Information about fetal movements and stillbirth trends: Analysis of time series data. *BJOG*. 2023;130(8):913-922. doi:10.1111/1471-0528.17426.
- Hijazi ZR, East CE. Factors affecting maternal perception of fetal movement. *Obstet Gynecol Surv*. 2009;64(7):489-499. doi:10.1097/OGX.0b013e3181a8237a.
- Hofmeyr GJ, Novikova N. Management of reported decreased fetal movements for improving pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4):CD009148. doi:10.1002/14651858.CD009148.pub2.
- Huang H, Ceavers O, Pinzón-Iregui MC, Howard MM. Connecting with fetus: The use of app-based fetal movement counting and experiences during pregnancy and birth. *Midwifery*. 2025;140:104214. doi:10.1016/j.midw.2024.104214.
- Kamalifard M, Abbasalizadeh S, Ghojzadeh M, Ghatreh Samani F, Rabiei L. Diagnostic value of fetal movement counting by mother and the optimal recording duration. *J Caring Sci*. 2013;2(2):89-95. doi:10.5681/jcs.2013.011.
- Lu Y, Palin V, Heazell A. Risk Factors for adverse pregnancy outcomes in reduced fetal movement: an IPD meta-Analysis. *BJOG*. 2025;132(7):1000-1009. doi:10.1111/1471-0528.18132.
- Mangesi L, Hofmeyr GJ, Smith V, Smyth RM. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD004909. doi:10.1002/14651858.CD004909.pub3.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2021. (NG201).
- Niles KM, Jain V, Chan C, *et al*. Guideline No. 441: antenatal fetal health surveillance. *J Obstet Gynaecol Can*. 2023;45(9):665-677.e3. doi:10.1016/j.jogc.2023.05.020.
- Norman JE, Heazell AEP, Rodriguez A, *et al*. Awareness of fetal movements and care package to reduce fetal mortality (AFFIRM): a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;392(10158):1629-1638. doi:10.1016/S0140-6736(18)31543-5.
- Pillai M, James D. Behavioural states in normal mature human fetuses. *Arch Dis Child*. 1990;65(1 Spec No):39-43. doi:10.1136/adc.65.1_spec_no.39.
- PSANZ (Perinatal Society of Australia and New Zealand); Centre of Research Excellence in Stillbirth. Clinical practice guideline for the care of women with decreased fetal movements with a singleton pregnancy from 28 weeks' gestation. 2023. Disponibile all'indirizzo: https://learn.stillbirthcare.org.au/wp-content/uploads/2023/05/DFM_Clinical-Practice-Guideline_V2.5_Mar2023.pdf (ultimo accesso 01/02/2026).
- Rådestad I, Lindgren H. Women's perceptions of fetal movements in full-term pregnancy. *Sex Reprod Healthc*. 2012;3(3):113-116. doi:10.1016/j.srhc.2012.06.001.
- Raynes-Greenow CH, Gordon A, Li Q, Hyett JA. A cross-sectional study of maternal perception of fetal movements and antenatal advice in a general pregnant population, using a qualitative framework. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:32. doi:10.1186/1471-2393-13-32.
- RCOG. Reduced fetal movements green-top. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011. (Guideline No. 57). Disponibile all'indirizzo: https://www.rcog.org.uk/media/2gxnds3/gtg_57.pdf (ultimo accesso 01/02/2026).
- Scala C, Bhide A, Familiari A, *et al*. Number of episodes of reduced fetal movement at term: association with adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5):678.e1-678.e6786. doi:10.1016/j.ajog.2015.07.015.
- Sergent F, Lefèvre A, Verspyck E, Marpeau L. Diminution des mouvements actifs du fœtus au troisième trimestre: que faire? Decreased fetal movements in the third trimester: what to do?. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33(11):861-869. doi:10.1016/j.gyobfe.2005.07.041.

- Smith V, Muldoon K, Brady V, Delaney H. Assessing fetal movements in pregnancy: A qualitative evidence synthesis of women's views, perspectives and experiences. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):197. doi:10.1186/s12884-021-03667-y.
- Saastad E, Winje BA, Israel P, Frøen JF. Fetal movement counting--maternal concern and experiences: a multicenter, randomized, controlled trial. *Birth*. 2012;39(1):10-20. doi:10.1111/j.1523-536X.2011.00508.x.
- Signore C, Freeman RK, Spong CY. Antenatal testing-a reevaluation: executive summary of a Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol*. 2009;113(3):687-701. doi:10.1097/AOG.0b013e318197bd8a.
- Simpson L, Khati NJ, Deshmukh SP, *et al*. ACR Appropriateness criteria assessment of fetal well-being. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(12 Pt A):1483-1493. doi:10.1016/j.jacr.2016.08.028.
- Stacey T, Thompson JM, Mitchell EA, Ekeroma A, Zuccollo J, McCowan LM. Maternal perception of fetal activity and late stillbirth risk: findings from the Auckland Stillbirth Study. *Birth*. 2011;38(4):311-316. doi:10.1111/j.1523-536X.2011.00490.x.
- Sterpu I, Pilo C, Koistinen IS, Lindqvist PG, Gemzell-Danielsson K, Itzel EW. Risk factors for poor neonatal outcome in pregnancies with decreased fetal movements. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(8):1014-1021. doi:10.1111/aogs.13827.
- Thompson JMD, Wilson J, Bradford BF, *et al*. A better understanding of the association between maternal perception of foetal movements and late stillbirth-findings from an individual participant data meta-analysis. *BMC Med*. 2021;19(1):267. doi:10.1186/s12916-021-02140-z.
- Thompson JMD, Heazell AEP, Cronin RS, *et al*. Does fetal size affect maternal perception of fetal movements? Evidence from an individual participant data meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(11):1586-1592. doi:10.1111/aogs.14652.
- Tsakiridis I, Zerva C, Mamopoulos A, Kalogiannidis I, Athanasiadis A, Dagklis T. Maternal perception of fetal movements: onset and associated factors. *J Perinat Med*. 2022;50(9):1174-1179. doi:10.1515/jpm-2021-0606.
- Turner JM, Flenady V, Ellwood D, Coory M, Kumar S. Evaluation of Pregnancy Outcomes Among Women With Decreased Fetal Movements. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e215071. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.5071.
- Winje BA, Saastad E, Gunnes N, *et al*. Analysis of 'count-to-ten' fetal movement charts: a prospective cohort study. *BJOG*. 2011;118(10):1229-1238. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.02993.x.
- Winje BA, Røislien J, Frøen JF. Temporal patterns in count-to-ten fetal movement charts and their associations with pregnancy characteristics: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:124. doi:10.1186/1471-2393-12-124.
- Winje BA, Wojcieszek AM, Gonzalez-Angulo LY, *et al*. Interventions to enhance maternal awareness of decreased fetal movement: a systematic review. *BJOG*. 2016;123(6):886-898. doi:10.1111/1471-0528.13802.
- WHO. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World health Organization; 2016. Disponibile all'indirizzo: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/9decde13-3593-4a22-9237-61abe5a3c6b7/content> (ultimo accesso 01/02/2026).