

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

APPENDICE

SEZIONE 1

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

Esperienze e bisogni informativi delle donne sul percorso di screening prenatale

Quesito

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

Quesito

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

Quesito presente in <i>Antenatal Care</i> (NICE, 2021)	No
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Sì; UK-NSC 2019. 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)
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	9: Moncrieff <i>et al.</i> , 2021, Shorey <i>et al.</i> , 2023, Ternby <i>et al.</i> , 2024, Bakkeren <i>et al.</i> , 2020, Zhao <i>et al.</i> , 2023, Cernat <i>et al.</i> , 2019, Labonté <i>et al.</i> , 2019, Tramontano <i>et al.</i> , 2024, Callioglu <i>et al.</i> , 2025
Tipologia studi inclusi	3 Studi qualitativi 2 Revisioni sistematiche e metasintesi 2 Revisioni scoping 2 Studi clinici randomizzati controllati

Descrizione narrativa delle prove

Quali sono le esperienze e i bisogni informativi delle donne nel percorso diagnostico delle anomalie fetali strutturali?

Una revisione sistematica e meta-sintesi di studi qualitativi ha valutato l'esperienza e i bisogni informativi delle donne, dei loro partner 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). La revisione ha identificato 80 lavori pubblicati dal 1993 al 2020, condotti

in 23 Paesi diversi, inclusi 16 Paesi a basso o medio reddito (numerosità della popolazione di ciascun studio: 10-139 donne, popolazione totale oltre 1.500 donne). Gli studi sono eterogenei in termine di ospedale, ambulatorio o punto nascita da cui erano stati selezionati i partecipanti (venivano incluse sia strutture private che pubbliche). La maggior parte dei lavori inclusi riporta l'esperienza della donna o della donna e del partner, 19 lavori descrivono l'opinione dei professionisti sanitari, mentre 7 studi esaminano sia l'esperienza della donna che quella del professionista sanitario.

Nella maggior parte dei casi, l'ecografia viene descritta dalla donna e dal partner come una esperienza positiva, necessaria al monitoraggio della gravidanza e come opportunità per "incontrare" il loro bambino e riceverne una foto da condividere con la famiglia e gli amici.

Il risultato dell'esame ecografico può avere diversi effetti sulla psicologia della donna e del partner. Mentre un esito negativo tende a rassicurare la coppia, un esito positivo per anomalie fetali strutturali può suscitare impotenza, senso di inadeguatezza, disturbi d'ansia e stress. Simili effetti si possono rilevare in caso di esiti ecografici dubbi, anche a seguito di indagini successive che confermano l'assenza di anomalie fetali.

In termini di bisogni informativi la maggior parte delle donne e dei partner desidererebbe ricevere un *counselling* più dettagliato riguardo all'esame e al tipo di percorso che potrebbe essere necessario in caso di identificazione di una anomalia fetale strutturale e vorrebbe avere a disposizione più tempo con il professionista sanitario per poter esprimere domande e dubbi. Parallelamente, i professionisti ritengono che il *counselling* effettuato prima dell'esame ecografico possa non essere sufficiente a preparare la coppia in caso di esiti positivi dell'esame.

Una *scoping review* di studi qualitativi e quantitativi ha valutato se i risultati di un'ecografia possano influenzare le decisioni della donna e del partner in merito a gravidanze future (Shorey *et al.*, 2023). La revisione ha incluso 32 studi pubblicati tra il 1984 e il 2021, condotti in diversi Paesi (Stati Uniti=7; Brasile=3; Svezia=3; Inghilterra=3; Canada=2; Paesi Bassi=2; Belgio=1; Germania=1; Islanda=1; Iran. 1; Scozia=1; Sud Africa=1; Svizzera=1; Vietnam=1, mentre tre studi erano multicentrici, condotti in diversi Paesi). L'analisi finale include 1.338 esperienze raccolte da 1.192 donne e 121 partner.

L'atteggiamento nei confronti di gravidanze future in seguito a una gravidanza complicata da anomalie fetali viene classificato in tre gruppi. Il primo gruppo include quei genitori che consideravano l'esperienza della gravidanza precedente un trauma importante, al punto da impedire la ricerca di futuri concepimenti. Il secondo gruppo è composto da coloro che non avevano ancora definito progetti in merito a future gravidanze, mentre il terzo gruppo dalle donne e partner che desideravano ricercare una nuova gravidanza. Rispetto agli altri gruppi, il primo gruppo presenta più frequentemente donne in età avanzata, con pregressa gravidanza complicata da anomalia fetale grave o con elevata possibilità di ricorrenza, coloro che avevano vissuto una morte perinatale o avevano un figlio con disabilità. Le donne e i partner che considerano invece gravidanze future ritengono che la nascita futura di un figlio senza anomalie possa aiutare a superare il trauma psicologico della gravidanza precedente, a migliorare l'equilibrio della famiglia e a rimuovere eventuali dubbi della coppia in merito alle capacità riproduttive. La maggior parte di questi genitori desidera, 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.

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

Uno studio qualitativo condotto in Svezia coinvolgendo 24 donne in gravidanza nel primo trimestre ha valutato i fattori che contribuiscono alla scelta di eseguire un test di screening prenatale (Ternby *et al.*, 2024). Gli autori hanno condotto interviste telefoniche individuali e semi-strutturate durante un periodo di cinque mesi nel 2016-2017. Le donne erano per la maggior parte nullipare (62%), di età inferiore a 35 anni (95%) e laureate (62%). La maggior parte delle interviste (87,5%) erano state condotte prima che la donna ricevesse informazioni dal professionista sanitario sul percorso di diagnosi prenatale. Dall'analisi qualitativa è emerso che il processo decisionale delle donne in gravidanza riguardo ai test prenatali è multidimensionale, influenzato sia da fattori individuali che da fattori esterni. I fattori individuali comprendono tre categorie: l'atteggiamento personale della donna di fronte a possibili anomalie cromosomiche fetali; preoccupazioni e incertezze che l'esecuzione del test possono suscitare e la necessità della donna di essere rassicurata durante il percorso di screening e diagnosi prenatale; la percezione personale del rischio di essere portatrice di un feto con anomalie cromosomiche. 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. Lo studio non specifica le caratteristiche della gravidanza di tali donne, ossia se la gravidanza fosse spontanea oppure ottenuta tramite un percorso di procreazione medicalmente assistita. Inoltre, è importante sottolineare che le caratteristiche delle donne che hanno partecipato allo studio, in prevalenza di età inferiore a 35 anni e nullipare, possono limitare l'applicabilità dei risultati in altri contesti o Paesi in cui l'età materna è più avanzata e i percorsi di procreazione assistita possono essere frequenti.

Da un altro studio qualitativo condotto nei Paesi Bassi (n. 19), che ha analizzato i fattori che possono influenzare la scelta dei test di screening (Bakkeren *et al.*, 2020) tramite interviste individuali semi-strutturate condotte dal personale ostetrico, è emerso che un ulteriore elemento che può condizionare la scelta è il costo del test, in particolare del *cell-free fetal DNA* (cffDNA). Tale costo può limitare l'accesso al test. Tuttavia, i risultati indicano anche che alcune donne avrebbero considerato il cffDNA meno accurato se fosse stato eseguito senza costi aggiuntivi. Inoltre, se venisse offerto il cffDNA senza costi aggiuntivi, alcune donne potrebbero eseguirlo senza valutare attentamente il ruolo di tale test e senza considerare le possibili implicazioni di un eventuale risultato positivo. Le donne che hanno partecipato allo studio avevano una età media di 31 anni, erano per la maggior parte multipare (52,6%), caucasiche (94,7%) e con elevato livello di istruzione (63,2%). Gli autori non riportano con chiarezza se le donne fossero state reclutate e intervistate prima o dopo aver ricevuto il *counselling* riguardo i test di screening.

Uno studio qualitativo condotto in Cina (n. 226) ha valutato l'attitudine e le conoscenze della donna riguardo i test di screening e in particolare in merito al cffDNA (Zhao *et al.*, 2023). Lo studio ha incluso donne tra 12⁺⁰ e 22⁺⁶ settimane di gestazione in assenza di fattori di rischio per anomalie genetiche o strutturali del feto (emerse da una ecografia precoce e/o da test sierologici o con storia familiare di malattie genetiche) e che non avevano ancora eseguito un *counselling* con il professionista sanitario in merito al cffDNA. Gli autori hanno somministrato ad ogni

partecipante un questionario per raccogliere sia informazioni demografiche sia il livello di conoscenza e accettabilità del cffDNA da parte della donna. La maggior parte delle donne aveva una età inferiore a 35 anni (62,4%), risiedeva in un contesto urbano (72,6%), aveva un titolo di studio pari alla laurea (69%) ed era nullipara (56%). Lo studio ha rilevato che l'86,7% delle donne crede che lo screening e la diagnosi prenatale possano ridurre i difetti congeniti, e oltre il 50% ritiene che tutte le donne in gravidanza dovrebbero sottoporsi allo screening per le malattie cromosomiche. Il 95,5% delle donne in gravidanza ha dichiarato di scegliere il test di screening consigliato dal medico. In merito al cffDNA il 60,6% delle donne ha dimostrato una buona comprensione delle caratteristiche del test, incluso il fatto che sia un test di screening che può necessitare di successivi esami invasivi diagnostici. Il 51,8% ritiene che il cffDNA sia più accurato rispetto ad altri test di screening. Gli autori hanno evidenziato diversi fattori che si associano alla percezione e accettabilità dei test di screening prenatali, come il luogo di residenza, il livello di istruzione e il reddito familiare. Inoltre, si evince che le donne che hanno ottenuto una gravidanza tramite tecniche di procreazione medicalmente assistita hanno una maggior consapevolezza dell'accuratezza del cffDNA rispetto ad altri test di screening quando paragonate a donne che hanno ottenuto una gravidanza spontanea ($p = 0,041$).

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 ha identificato diverse fonti utilizzate dalla donna per ottenere informazioni in merito al test: professionisti sanitari, *social media*, Internet, gruppi di discussione online, familiari e amici che avevano già avuto esperienze in merito. La maggior parte delle donne preferiva ricevere informazioni durante il primo bilancio di salute, dal professionista sanitario, in particolare da personale con esperienza in merito, come medici specialisti, genetisti, infermiere e ostetriche con esperienza specifica, rispetto a ricevere informazioni da medici di medicina generale o ginecologi senza formazione specifica in diagnosi prenatale. Frequentemente le donne consideravano la preparazione e le conoscenze del professionista non sufficienti in merito a domande sugli aspetti tecnologici del cffDNA. Pertanto, le donne ritenevano necessarie ricerche aggiuntive sul test, condotte autonomamente. Le donne hanno ritenuto che le conoscenze dei professionisti sanitari fossero particolarmente limitate riguardo all'esperienza di crescere un bambino affetto da trisomie o disturbi legati ad anomalie dei cromosomi sessuali.

Due studi hanno valutato i possibili effetti dei test di screening o diagnostici sullo stato mentale materno, una *scoping review* e uno studio clinico randomizzato controllato (RCT).

Una *scoping review*, limitata a una ricerca di studi pubblicati tra il 2011 e il 2018, ha identificato sette studi qualitativi sull'esperienza delle donne che sceglievano di eseguire il cffDNA (Labonté *et al.*, 2019). Si trattava di studi eterogenei rispetto al disegno (n. 3 multicentrici, n. 4 condotti in un singolo centro), alla popolazione inclusa e agli esiti valutati (Farrell *et al.*, 2014; Vanstone *et al.*, 2015; Lewis, *et al.*, 2016; Richmond *et al.*, 2017; van Schendel *et al.*, 2017; Takeda *et al.*, 2018; Lo *et al.*, 2019). Cinque lavori di quelli inclusi nella *scoping review* (condotti nel Regno Unito, Paesi Bassi, Hong Kong, Australia e Giappone; numero di donne incluso per ciascun studio compreso tra 115 e 697) hanno utilizzato diversi tipi di questionari (*Spielberger State Trait-Anxiety Inventory*, *the Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire-Revised*, *the Kessler Psychological Distress Scale* e la *Decisional Regret Scale*), somministrati prima e dopo l'esecuzione del cffDNA, per valutare disturbi d'ansia e stress della donna (Lewis, *et al.*, 2016; Richmond *et al.*, 2017; van Schendel *et al.*, 2017; Takeda

et al., 2018; Lo *et al.*, 2019). Nella maggior parte dei casi veniva riportata un'associazione tra l'esecuzione del test e l'ansia materna, in particolare per le donne in cui il test combinato del primo trimestre era risultato ad alto rischio. Gli studi sono concordi nel rilevare che il disturbo d'ansia diminuiva alla ricezione dei risultati, sia positivi che negativi.

Uno studio italiano clinico monocentrico randomizzato controllato (n. 431) ha valutato i disturbi d'ansia e la soddisfazione materna tra le donne che eseguono il cffDNA contingente (a seguito di un test combinato positivo) o universale (Tramontano *et al.*, 2024). Le donne incluse erano state reclutate tra 11⁺³ e 13⁺⁶ settimane, dopo l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre. Criteri di esclusione erano un valore di translucenza nucale uguale o superiore a 3,5 mm e presenza di anomalie fetali strutturali evidenziate dall'ecografia del primo trimestre. Le donne sono state randomizzate dopo l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre in occasione della quale si effettuava la misurazione della translucenza nucale: il gruppo cffDNA contingente (n. 205) includeva le donne per cui il rischio di trisomie 13,18 e 21, basato sull'ecografia del primo trimestre, risultava intermedio (1:101-1:1.000), mentre il gruppo cffDNA universale (n. 226) includeva le donne che avevano eseguito l'ecografia del primo trimestre senza il calcolo del rischio. Per ciascun gruppo gli autori hanno misurato, tramite la somministrazione di scale validate (*Spielberger State-Trait Anxiety Inventory* e *Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire-Revised Regardless of Parity*) la sensazione di rassicurazione, la soddisfazione e l'ansia materna dopo la randomizzazione e dopo la consegna dei risultati del cffDNA. I gruppi erano omogenei in termini di età materna, fattori demografici e sociali e frequenza di patologie croniche e gravidanze ottenute mediante procreazione assistita. L'analisi non ha rilevato differenze tra i due gruppi (cffDNA contingente *vs.* universale) in merito ad ansia o soddisfazione materna. La sola differenza riportata era un minore senso di rassicurazione emerso alla randomizzazione tra le donne assegnate al gruppo cffDNA contingente rispetto al gruppo cffDNA universale (4,94±0,27 *vs.* 4,99±0,12; *p*=0,01). Tuttavia, questa differenza non aveva effetti sull'ansia o sulla soddisfazione materna.

Infine, uno studio clinico monocentrico randomizzato controllato condotto in Turchia (n. 160) ha valutato se modalità di *counselling* diverse prima dell'amniocentesi abbiano un effetto sull'ansia materna e sulla percezione del dolore relativo alla procedura (Callioglu *et al.*, 2025). Gli autori avevano incluso donne in gravidanza con concepimento spontaneo, che non si erano mai sottoposte ad amniocentesi in passato, con una età gestazionale compresa tra 16 e 24 settimane e anamnesi negativa per patologie psichiatriche e utilizzo di droghe e alcool. Un gruppo (n. 76) aveva ricevuto informazioni scritte in merito alla procedura di amniocentesi, l'altro (n. 84) aveva ricevuto 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 materna; tuttavia, tra i due gruppi non si rilevavano differenze in merito a dolore associato alla procedura o al grado di ansia materna.

Bibliografia

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics (2020); Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol*;136(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.
- Farrell RM, Mercer MB, Agatista PK, Smith MB, Philipson E. It's more than a blood test: Patients' perspectives on noninvasive prenatal testing. *J Clin Med.* 2014 ;3(2):614-31.
- 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.
- Lewis C, Hill M, Chitty LS. Women's experiences and preferences for service delivery of non-invasive prenatal testing for aneuploidy in a public health setting: a mixed methods study. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153147.
- Lo TK, Chan KY, Kan AS, So PL, Kong CW, Mak SL, *et al.* Decision outcomes in women offered noninvasive prenatal test (NIPT) for positive down screening results. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(2):348-50 Epub 2017 Sep 19.
- 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.
- Richmond Z, Fleischer R, Chopra M, Pinner J, D'Souza M, Fridgant Y, *et al.* The impact of non-invasive prenatal testing on anxiety in women considered at high or low risk for aneuploidy after combined first trimester screening. *Prenat Diagn.* 2017;37(10):975-82.
- Shorey S, Lalor J, Lanz-Brian Pereira T, *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.
- 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.
- Takeda E, Suzumori N, Ebara T, Yotsumoto J, Kumagai K, Oseto K, *et al.* Psychological distress in post-partum women after non-invasive prenatal testing (NIPT) in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(1):35-42.
- van Schendel RV, Page-Christiaens G, Beulen L, Bilardo CM, de Boer MA, Coumans ABC, *et al.* Women's experience with non-invasive prenatal testing and emotional well-being and satisfaction after test-results. *J Genet Couns.* 2017;26(6):1348-56.
- Vanstone M, Yacoub K, Giacomini M, Hulan D, McDonald S. Women's experiences of publicly funded non-invasive prenatal testing in Ontario, Canada: considerations for health technology policy-making. *Qual Health Res.* 2015;25(8):1069-84.
- 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.

Validità diagnostica ed efficacia delle indagini per lo screening prenatale delle anomalie fetali strutturali maggiori

Quesito

Quali sono la validità diagnostica e l'efficacia nella pratica delle seguenti indagini per identificare le anomalie fetali strutturali maggiori: Ecografia del primo, secondo e terzo trimestre? Misura della translucenza nucale? Dosaggio dell'alfafetoproteina?

Quesito presente in <i>Antenatal Care</i> (NICE, 2021)	No
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Si; UK-NSC 2019. 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)
Studi identificati dalla revisione sistematica	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Validità diagnostica ed efficacia nella pratica clinica dell'indagine ecografica eseguita di routine nel primo trimestre di gravidanza

La sensibilità della valutazione ecografica del primo trimestre nell'identificare anomalie strutturali fetali è stata valutata in uno studio retrospettivo di dati raccolti prospetticamente su 100.997 donne in gravidanza singola, valutate fra ottobre 2009 e luglio 2018 in due ospedali del Regno Unito (Syngelaki *et al.* 2019). Le donne eseguivano una prima valutazione ecografica fra 11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane, che prevedeva datazione della gravidanza, misurazione della translucenza nucale e studio anatomico fetale; in caso di prosecuzione della gravidanza, veniva eseguita un'ulteriore valutazione ecografica a 18-24 settimane e a 30-34 o 35-37 settimane. L'ecografia era eseguita secondo un protocollo standardizzato, specifico per ciascun trimestre, con analisi dettagliata dell'anatomia fetale da parte di operatori certificati dalla *Fetal Medicine Foundation*. Complessivamente, nella popolazione studiata, sono state riscontrate 1.720 malformazioni (1,7%), di cui il 27,6% (474) diagnosticate all'ecografia del primo trimestre, il 53,8% nel secondo trimestre e il 18,6% nel terzo trimestre. Delle 100.997 donne valutate ecograficamente tra 11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane, 0,47% hanno ricevuto una diagnosi di anomalia fetale. In particolare, sono stati diagnosticati tutti i casi di acrania, oloprosencefalia alobare, encefalocele, atresia della valvola tricuspide o polmonare e di gastroschisi e onfalocoele, il 90% dei casi di sindrome del cuore sinistro ipoplasico, il 71% dei casi di ostruzione delle basse vie urinarie e di assenza degli arti, il 59% dei casi di spina bifida aperta, il 35% dei casi di labiopalatoschisi, e il 29% dei casi di ernia diaframmatica congenita. In 99.676 donne è proseguita la gravidanza ed è stata eseguita la

valutazione ecografica a 18-24 settimane: in 0,9% dei casi sono state diagnosticate ulteriori anomalie strutturali fetali. Un'ulteriore valutazione ecografica nel terzo trimestre (30-34 o 35-37 settimane), eseguita in 71.754 donne, ha identificato anomalie strutturali fetali nello 0,3% dei casi. Tra le 93.078 gravidanze che si sono concluse con la nascita di un neonato vivo, 80 (0,08%) presentavano anomalie non identificate in epoca prenatale.

Lo stesso gruppo di ricerca aveva precedentemente condotto uno studio retrospettivo su dati raccolti prospetticamente inerenti allo screening per le aneuploidie del primo trimestre (tra 11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane) condotto presso il *King's College Hospital* di Londra e il *Medway Maritime Hospital* di *Gillingham* (Inghilterra) (Syngelaki *et al.* 2011). In particolare, lo screening, eseguito da operatori certificati dalla *Fetal Medicine Foundation*, prevedeva l'esecuzione di un'ecografia con lo scopo di determinare l'età gestazionale, misurare lo spessore della translucenza nucale, valutare l'osso nasale fetale e il flusso nel dotto venoso attraverso la valvola tricuspide e diagnosticare eventuali anomalie fetali maggiori. In tutti i casi di prosecuzione della gravidanza, un'ulteriore ecografia veniva eseguita a 20-24 settimane. L'ecografia del primo trimestre ha identificato 213 anomalie strutturali fetali su 44.859 casi senza anomalie cromosomiche (0,47%). Nei 42.643 in cui la gravidanza è proseguita, sono state diagnosticate ulteriori 262 (0,6%) anomalie. All'ecografia del primo trimestre sono stati diagnosticati tutti i casi di acrania/exencefalia, oloprosencefalia alobare, onfalocoele, gastroschisi, megavesica e anomalia *body stalk*. Dal confronto dei risultati ottenuti nello studio del 2019 (Syngelaki *et al.* 2019) con quelli di questo studio (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.

Un ulteriore studio retrospettivo su 59.063 donne con gravidanza singola assistite presso un singolo centro di diagnosi prenatale in Cina fra il 1° ottobre 2008 e il 30 dicembre 2015 ha descritto la sensibilità della valutazione ecografica del primo trimestre (11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane) nell'identificare anomalie strutturali fetali (Liao *et al.* 2021). Lo studio ecografico dell'anatomia è stato condotto tramite la valutazione di sezioni predefinite acquisite da operatori formati mediante training specifico della durata di sei mesi. Nelle gravidanze che sono proseguite oltre il primo trimestre, sono state effettuate ulteriori ecografie a 18-24 settimane, per lo studio dell'anatomia fetale, e a 28-32 settimane, per la valutazione della crescita fetale. I dati relativi all'esito non erano disponibili per 5.294 casi (8,96%). Un totale di 420 gravidanze si è concluso con aborto spontaneo o morte fetale inspiegata ed è stato escluso dallo studio. In questi casi non sono state riscontrate anomalie all'ecografia del primo trimestre, seppur non sia stata effettuata un'autopsia. Tra i restanti 53.349 casi, 1.578 feti (3%) presentavano almeno un'anomalia strutturale. Di questi 1.578 feti con anomalia strutturale, 680 (43,1%, IC 95%: 40,6-45,5%) sono stati diagnosticati all'ecografia del primo trimestre. In particolare, sono stati rilevati il 95,6% dei difetti della parete addominale, il 66,3% dei difetti del sistema nervoso, il 33,8% delle malformazioni degli arti e dello scheletro, il 30,8% delle anomalie facciali e il 21,2% delle anomalie urogenitali. Il tasso di rilevazione di alcune sindromi con malformazioni gravi multiple, come la sindrome costola-corta-polidattilia e l'anomalia *body stalk*, ha raggiunto il 100%, mentre è stato diagnosticato 96% dei casi di onfalocoele, gastroschisi, pentalogia di Cantrell ed *ectopia cordis*, >90% dei casi di anencefalia, cefalocoele e oloprosencefalia, >70% dei casi di sindrome di Meckel-Gruber, delle anomalie del sistema venoso, dei gravi difetti di riduzione degli arti e delle displasie scheletriche, >50% delle malformazioni spinali (spina bifida, scoliosi grave e grave

displasia spinale), dei casi di assenza delle valvole aortica e/o polmonare, atrio unico e cuore univentricolare, sindrome del cuore sinistro ipoplasico, tronco arterioso comune, displasia della valvola tricuspidale con grave rigurgito e difetti del setto atrioventricolare, circa la metà delle ernie diaframmatiche, circa il 40% delle deformità mano-piede a pinza, il 30,5% dei casi di labiopalatoschisi, il 25% dei casi di polidattilia, il 18,3% dei casi di piede torto, e circa il 4,1% delle malformazioni del tratto gastrointestinale.

Una revisione sistematica con metanalisi ha valutato l'accuratezza diagnostica dell'ecografia a 11⁺⁰-14⁺⁶ settimane per un *set* predefinito di 16 malformazioni maggiori (Karim *et al.* 2024). La selezione delle 16 anomalie si è basata sulla rilevanza clinica, prevalenza, gravità, possibile diagnosi precoce e potenziali implicazioni terapeutiche e ha incluso: acrania, oloprosencefalia, encefalocele, ventricolomegalia grave, spina bifida, schisi facciali, onfalocele, gastroschisi, anomalia *body stalk*, cardiopatie congenite, agenesia renale bilaterale, difetti di riduzione degli arti, piede torto, polidattilia, displasie scheletriche letali e ostruzioni del basso tratto urinario. La revisione sistematica ha incluso 52 studi di disegno diverso (49 studi osservazionali retrospettivi o prospettici e 3 studi clinici randomizzati, in lingua inglese) condotti in 527.837 donne in gravidanza singola a basso o medio rischio e pubblicati fra il 1999 e il 2023 (36/52 studi, per un totale di 450.595 donne, pubblicati nel 2010 o successivamente). Sul totale di 527.837 donne che hanno ricevuto una valutazione ecografica tra 11⁺⁰ e 14⁺⁶ settimane, 2.399 (0,45%, IC95% 0,36-0,57) presentavano una delle anomalie strutturali fetali inclusa nel *set* predefinito sopra descritto, e 1.498/2.399 sono state riconosciute all'ecografia del primo trimestre (1.448 diagnosticate, 50 sospettate). Sulla base dell'analisi complessiva, l'ecografia del primo trimestre ha mostrato una sensibilità del 67,33% (IC95% 61,49-72,91), specificità del 99,99% (IC95% 99,98-100,0), valore predittivo positivo (VPP) del 95,94% (IC95% 93,12-98,04) e valore predittivo negativo (VPN) del 99,86% (IC95% 99,81-99,90). Considerando solo i 36 studi pubblicati nel 2010 o successivamente, sensibilità, specificità, VPP e VPN sono risultati essere 71,98% (IC95% 65,92-77,67), 99,99% (IC95% 99,98-100,0), 96,65% (IC95% 93,38-98,83) e 99,89% (IC95% 99,84-99,93), rispettivamente. Le anomalie strutturali fetali sono state suddivise in quattro gruppi in base alla sensibilità di identificazione antenatale alla valutazione ecografica nel primo trimestre: 1) >80%: acrania, anomalia *body stalk*, gastroschisi, onfalocele, encefalocele, oloprosencefalia; 2) 50-80%: ostruzioni del basso tratto urinario, displasie scheletriche letali, difetti di riduzione degli arti, spina bifida; 3) 30-50%: labiopalatoschisi, palatoschisi isolata, polidattilia, ernia diaframmatica; 4) <30%: agenesia renale bilaterale, grave ventricolomegalia, spina bifida chiusa, labioschisi isolata, piede torto. È stata inoltre eseguita una valutazione dei potenziali fattori in grado di influenzare la sensibilità dell'ecografia del primo trimestre nell'identificazione di anomalie strutturali fetali. La modalità di esecuzione dell'indagine (con sonda transaddominale *vs.* transvaginale) non è risultata significativa, a differenza dell'anno di pubblicazione dello studio (gruppi: fino al 2005, 2006-2010, 2011-2015, dal 2016 in poi; progressivo miglioramento della sensibilità; $p<0,0001$) e dell'uso di un protocollo di esecuzione dell'indagine ecografica predefinito e standardizzato (67,55% *vs.* 44,55% in caso di non uso; $p<0,0001$).

Una revisione sistematica Cochrane sull'efficacia dello screening ecografico per la diagnosi di anomalie strutturali fetali ha considerato tre possibili approcci di screening: ecografia del primo trimestre, combinazione di ecografia del primo e del secondo trimestre ed ecografia del secondo trimestre (Buijtendijk *et al.*, 2024). Sono state considerate tutte le anomalie strutturali fetali potenzialmente identificabili con l'esame ecografico, le quali sono state suddivise per gravità (maggiori/minori) e sistema d'organo. Sono stati inclusi 101 studi condotti fra gennaio 1997 e luglio 2022, di disegno diverso (RCT, studi di coorte retrospettivi o prospettici, studi basati su

registri di anomalie strutturali fetali), per un totale di 7.057.859 gravidanze a basso rischio o non selezionate, di cui 25.202 con diagnosi di anomalia strutturale fetale.

La sensibilità complessiva dell'ecografia del primo trimestre (20 studi, 195.264 gravidanze, 3.293 con diagnosi di anomalia strutturale fetale), è risultata 37,5% (IC95% 31,1-44,3). Per le anomalie chiaramente identificabili alla nascita o considerate letali (1.668 casi), la sensibilità è risultata 52,8% (IC95% 45,7-59,8), mentre per le anomalie strutturali maggiori 45,6% (anomalie letali: 91,3%; anomalie gravi o moderate: 37,7%). La sensibilità per le anomalie strutturali minori è risultata 4,3%. La sensibilità varia notevolmente tra i diversi sistemi: sistema nervoso centrale: 56,6%; sistema cardiovascolare: 36,7%; parete toraco-addominale: 95,6%; apparato urinario: 23,5%; apparato muscoloscheletrico: 25,4%; apparato gastrointestinale: 8,3%; multisistemiche: 69,6%.

Diciotto studi (181.614 feti, di cui 3.051 con una o più anomalie strutturali, per prevalenza mediana dell'1,8%, *range* interquartile 0,9-2,6) hanno riportato dati sulla sensibilità complessiva della combinazione dell'ecografia del primo e del secondo trimestre. La sensibilità complessiva è risultata 83,8% (IC95% 74,7-90,1). La sensibilità per un sottogruppo che comprendeva anomalie visibili esternamente, sintomatiche alla nascita o considerate letali è risultata 86,7% (IC95% 78,8-92,0), mentre per anomalie strutturali minori 48,1% (IC95% 20,1-77,3). Le stime di sensibilità per singoli apparati sono risultate le seguenti: sistema nervoso centrale: 92,9%; sistema cardiovascolare: 81,5%; parete toraco-addominale: 99,0%; apparato urinario: 87,1%; apparato muscoloscheletrico: 77,5%; apparato gastrointestinale: 46,5%; apparato respiratorio: 83,8%. La sensibilità per difetti del tubo neurale è risultata molto elevata: 97,9% (IC95% 96,6-99,9).

Nove studi relativi a una singola ecografia del secondo trimestre (158.767 feti, di cui 3168 con una o più anomalie strutturali, per una prevalenza mediana del 2,2%, *range* interquartile 1,7-3,8) hanno riportato sensibilità complessiva del 50,5% (IC95% 38,5-62,4). La sensibilità per anomalie visibili esternamente, sintomatiche alla nascita o considerate letali è risultata 59,2% (IC95% 45,7-71,5) mentre per le anomalie strutturali minori 24,0% (IC95% 6,1-60,9). La sensibilità per singoli apparati è risultata: sistema nervoso centrale: 77,5%; sistema cardiovascolare: 33,8%; parete toraco-addominale: 90,8%; apparato urinario: 60,6%; apparato gastrointestinale: 33,3%; apparato respiratorio: 83,8%. Per quanto riguarda i difetti del tubo neurale, la sensibilità per anencefalia ed encefalocele è vicina al 100%; per la spina bifida è superiore all'85% in tutti gli studi, che comprendono oltre 10.000 casi.

In Olanda, 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), condotto tra il 1° novembre 2021 e 1° novembre 2022 (Lust *et al.*, 2025a). Gli obiettivi dello studio erano stimare l'adesione allo screening e l'accuratezza diagnostica dell'ecografia del primo trimestre per le anomalie strutturali fetali. I risultati delle ecografie e dei test genetici diagnostici e gli esiti ostetrici sono stati raccolti presso i centri di terzo livello dove la donna era inviata in caso di screening ecografico del primo trimestre patologico. L'ecografia era eseguita tra 12⁺³ e 14⁺³ settimane da operatori certificati, con sonda transaddominale e/o transvaginale, utilizzando un protocollo di screening standardizzato. Le donne con fattori di rischio per anomalie strutturali fetali erano escluse. L'ecografia del primo trimestre è stata eseguita in 129.704/173.129 donne in gravidanza, con un *uptake* del 74,9%. Non si sono osservate caratteristiche diverse tra le donne con un esito normale *vs.* anormale dell'ecografia del primo trimestre. Il 48% delle ecografie sono state eseguite a 13⁺¹-13⁺⁵ settimane, mentre solo lo

0,2% a 12^{+1} - 12^{+2} e 11,1% a 14^{+4} - 14^{+5} . Complessivamente, 1.312 donne sono state riferite a un centro di terzo livello, di cui 537 (40,9%) erano veri positivi (332 anomalie strutturali, 117 anomalie genetiche e 82 altre anomalie: alterazione della crescita fetale, oligo/anidramnios, anomalie del funicolo o della placenta, *markers* ecografici come cisti dei plessi corioidei, arteria ombelicale unica, intestino iperecogeno, ipoplasia o aplasia dell'osso nasale, spessore della translucenza nucale $\geq 3,5$ mm) mentre 775 (59,1%) erano falsi positivi, definendo pertanto una frequenza di falsi positivi dello 0,8% (775/98.830). Fra i 332 veri positivi, le anomalie strutturali predominanti erano le anomalie multiple e quelle cardiache. Su 127.979 donne con esito normale all'ecografia del primo trimestre, 1.164 (0,9%) hanno ricevuto una diagnosi di anomalia strutturale fetale all'ecografia del secondo trimestre (18-24 settimane). Complessivamente, la sensibilità è stata 84,6% per le anomalie strutturali maggiori e 31,6% (IC95% 29,4-33,9) per tutte le anomalie, specificità 99,2% (IC95% 98,9-99,5), VPP 40,9% (IC95% 38,6-43,2), VPN 98,8% (98,7-99,0), rapporto di verosimiglianza positivo 40,3 e negativo 0,7.

Un'analisi secondaria dello studio IMITAS (Lust *et al.*, 2025a), condotta al fine di definire la tipologia di anomalie fetali strutturali non identificate all'ecografia del primo trimestre e i fattori associati alla mancata diagnosi (Bronsgeest *et al.*, 2025), ha evidenziato che delle 1.164 (0,9%) donne con esito normale dell'ecografia del primo trimestre ed esito patologico dell'ecografia del secondo trimestre, 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 maggiore – e quindi diagnosticabile nel primo trimestre. Nei restanti 126 (10,9%) casi, le anomalie identificate nel secondo trimestre erano tali da poter verosimilmente essere identificate anche nel primo trimestre. Caratteristiche materne, come l'età e il peso, e l'epoca di gestazione all'esecuzione dell'ecografia non sono risultate associate alla mancata diagnosi. La qualità delle immagini ecografiche acquisite nel primo trimestre nei 23 casi con anomalia fetale maggiore 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; la valutazione è avvenuta mediante un punteggio, definito da due esperti di diagnosi prenatale, che ha incluso sia la presenza che la correttezza dei piani necessari per la valutazione dei diversi distretti anatomici fetali (mediana 45, *range* interquartile 37-51 nei casi con anomalia fetale *vs.* 50, *range* interquartile 49-52; $p=0,014$). Complessivamente, l'interruzione volontaria di gravidanza è stata richiesta, dopo la diagnosi di anomalia fetale all'ecografia del secondo trimestre, in 201/1.157 donne (17,4%): 13/23 donne con anomalia fetale maggiore diagnosticabile nel primo trimestre (56,5%), 76/126 donne con anomalia fetale potenzialmente identificabile nel primo trimestre (60,3%) e 112/1.008 donne con anomalia fetale non diagnosticabile nel primo trimestre (11,1%).

Una metanalisi con revisione sistematica ha valutato l'accuratezza diagnostica dell'ecografia tra 11^{+0} e 14^{+6} sg di età gestazionale nel riconoscimento delle malformazioni cardiache e i fattori influenzanti la sua *performance* (Karim *et al.*, 2022). La metanalisi ha incluso 63 studi di disegno diverso, condotti tra il 1998 e il 2020, in lingua inglese (328.262 feti). Quarantacinque studi (2 RCT, 43 studi osservazionali retrospettivi o prospettici, n. 306.872 feti) hanno valutato la popolazione di donne in gravidanza a basso rischio, mentre i restanti 18 studi (osservazionali retrospettivi o prospettici, 21.390 feti) quella delle donne in gravidanza ad alto rischio. L'accuratezza diagnostica è stata valutata confrontando i risultati ecografici con la diagnosi post-

natale o post-mortem. Le anomalie cardiache maggiori sono state definite come malformazioni strutturali gravi, escludendo condizioni non strutturali come idrope, versamento pericardico e aritmie.

Nella popolazione a basso rischio (306.872 feti), sono state diagnosticate 1.445 anomalie cardiache maggiori, per una prevalenza di 0,41%; lo screening ecografico del primo trimestre ne ha rilevate 767. La sensibilità è stata quindi del 55,80% (IC95% 45,87-65,50), la specificità del 99,98% (IC95% 99,97-99,99) e il VPP del 94,85% (IC95% 91,63-97,32). Le anomalie identificate nel primo trimestre rappresentavano il 63,67% di tutte quelle diagnosticate in utero. Nella popolazione ad alto rischio (21.390 feti), le anomalie cardiache maggiori sono state 480 (prevalenza 1,36%) e lo screening ecografico del primo trimestre ne ha identificate 338. La sensibilità è stata quindi del 67,7% (IC95% 55,24-79,06), la specificità del 99,75% (IC95% 99,47-99,92) e il VPP del 94,2% (IC95% 90,22-97,22). Le anomalie rilevate nel primo trimestre rappresentavano il 79,86% di tutte le anomalie maggiori diagnosticate in utero.

Tra i fattori in grado di influenzare l'accuratezza diagnostica dell'ecografia del primo trimestre nella popolazione a basso rischio, è stato riconosciuto: 1) l'uso di un protocollo standardizzato esteso, che includeva anche la scansione dei tratti di efflusso cardiaco – oltre allo studio delle 4 camere cardiache, e lo studio con il color Doppler ($p < 0,0001$), e 2) l'anno di pubblicazione dello studio, con un miglioramento della sensibilità negli anni più recenti (≤ 2004 , 2005-2009, 2010-2014, > 2014 ; $p = 0,0006$). Non si è invece osservata alcuna differenza in relazione all'uso della sonda transvaginale vs. transaddominale.

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 strutturali fetali (Karim *et al.*, 2025a). 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). Il NCARDRS contiene informazioni inerenti feti e neonati con diagnosi antenatale o postnatale di anomalia congenita, con dettagli riguardo il tipo di anomalia, il *timing* della diagnosi e gli esiti.

I protocolli ecografici in uso sono stati classificati in quattro gruppi: 1) assenza di valutazione dell'anatomia fetale all'ecografia del primo trimestre a 11-14 settimane; 2) protocollo anatomico di base, con valutazione dell'estremo cefalico, degli arti e dell'inserzione del cordone ombelicale a livello dell'addome fetale; 3) protocollo anatomico avanzato: come il base ma con aggiunta di valutazione dello stomaco o della vescica o di entrambi; 4) 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. Le anomalie considerate sono state le seguenti: acrania/anencefalia/esencefalia, encefalocele, onfalocele, gastroschisi, spina bifida, schisi facciali (labioschisi e/o palatoschisi), ernia diaframmatica congenita, agenesia renale bilaterale, displasie scheletriche letali, difetti di riduzione degli arti, sindrome del cuore sinistro ipoplasico, difetti del setto atrioventricolare, tetralogia di Fallot e trasposizione delle grandi arterie.

L'indagine è stata condotta tra gennaio e giugno 2019 e ha coinvolto 131 *trusts* di 9 regioni inglesi; la risposta è stata fornita da 110 *trusts* (84%; 27 nel gruppo 1, 22 nel gruppo 2, 45 nel gruppo 3 e 16 nel gruppo 4). Per lo studio sono stati considerati i dettagli di feti con almeno una delle 14 anomalie congenite sopra elencate diagnosticata in uno dei 110 *trusts* 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 *trusts*, 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% (IC 95% 37,3-43,4 nel Gruppo D ($p < 0,0001$ test del chi-quadro *per trend*). Condizioni quali acrania, onfalocoele 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 *trusts* che utilizzavano un protocollo di esecuzione dell'indagine ecografica (Gruppo B, C e D) *vs.* i *trusts* senza protocollo (Gruppo A): encefalocele 67,9% *vs.* 25,0%, schisi facciali 18,3% *vs.* 2,9%, spina bifida 30,4% *vs.* 12,6% ($p < 0,001$ per le tre condizioni), difetti di riduzione degli arti 43,8% *vs.* 8,8% ($p = 0,003$), difetti del setto atrioventricolare 42,1% *vs.* 10,2%, sindrome del cuore sinistro ipoplasico 31,8% *vs.* 4,1% ($p < 0,001$ per le due condizioni), trasposizione delle grandi arterie 7,3% *vs.* 0,9% ($p = 0,01$). La diagnosi entro 16 settimane è invece risultata non frequente e non dipendente dall'uso o meno di un protocollo di esecuzione dell'ecografia per tre condizioni: la displasia scheletrica letale (21,8% nei *trusts* con uso di protocollo *vs.* 22,0% nei centri senza protocollo, $p = 0,6$), l'ernia diaframmatica congenita (13,2% *vs.* 7,8%, $p = 0,4$), e l'agenesia renale bilaterale (12,7% *vs.* 11,6%, $p = 0,9$).

A causa delle restrizioni di accesso ai dati e di considerazioni sulla riservatezza (possibilità di identificare i singoli casi con anomalia strutturale congenita rara), le analisi sono state condotte a livello di gruppo di protocollo piuttosto che di singolo ospedale all'interno del *trust*. Le caratteristiche specifiche dei singoli centri, incluse l'esperienza degli operatori ecografisti e il profilo di rischio della popolazione assistita, non hanno potuto essere considerate e potrebbero aver agito come fattori confondenti.

L'impatto economico sul Servizio Sanitario Nazionale inglese della possibile introduzione dello screening delle anomalie strutturali fetali 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 *Wales*, 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 12-14 settimane con sonda transaddominale, volta a identificare almeno 8 anomalie maggiori (anencefalia, anomalia *body stalk*, ectopia cordis, encefalocele, oloprosoencefalia, gastroschisi, onfalocoele, 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. I costi aggiuntivi per lo screening hanno incluso il *training* dell'operatore ecografista per garantire accuratezza elevata della valutazione anatomica fetale (1,34 sterline inglesi per ecografia) e 10 minuti aggiuntivi della durata dell'ecografia per eseguire la valutazione anatomica fetale (10,80 sterline inglesi per ecografia). La costo-efficacia è stata espressa come rapporto di costo-efficacia incrementale (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER); l'ICER si interpreta come costo aggiuntivo per generare un QALY addizionale con l'implementazione del protocollo di screening e si confronta con un valore soglia di 20.000 sterline inglesi per QALY, che è considerato il valore massimo che la società è disposta a spendere per un QALY. Il modello è stato applicato a una popolazione 616.307 donne in gravidanza singola, che rappresenta il numero di donne che hanno partorito un neonato vivo in Inghilterra e nel *Wales* 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 nel secondo trimestre mentre i restanti 2/5 da donne che avrebbero, in assenza di un protocollo di screening ecografico delle anomalie strutturali fetali nel primo trimestre, portato avanti la gravidanza. Complessivamente, lo screening evita 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 inglesi per QALY, lo screening presenta una probabilità di costo-efficacia leggermente superiore al 95%, con un livello di incertezza del risultato basso, suggerendo che l'uso di risorse per ulteriore ricerca in questo ambito *vs.* la reale attuazione del percorso di screening sarebbe inappropriato. Considerando invece un tempo aggiuntivo per esecuzione dell'ecografia di 20, e non 10, minuti, si evidenzia un incremento medio dei costi pari a 22 sterline inglesi per donna (IC95% 10-387) e un ICER di 10.514 sterline inglesi per QALY materno guadagnato. Con queste caratteristiche, la probabilità di costo-efficacia dello screening risulta 83,7%.

In un recente documento di *Health Technology Assessment* (HTA) sono presentati i risultati di un questionario per esplorare l'atteggiamento delle coppie in merito all'ecografia del primo trimestre per lo screening delle anomalie strutturali fetali (Karim *et al.*, 2025b).

Il questionario era composto da sei sezioni: 1) È stata fornita una guida informativa dettagliata in 7 punti per i genitori, che spiegava i potenziali benefici e rischi dell'esecuzione di un'ecografia per la ricerca di anomalie nel primo trimestre. La guida includeva una breve panoramica dei percorsi di invio specialistico e delle opzioni di gestione che potrebbero essere proposte in caso di reperti positivi o sospetti; 2) Domande relative alle opinioni dei genitori sul momento più appropriato per lo screening delle anomalie fetali, in relazione alla gravità dell'anomalia oggetto di valutazione; 3) Valutazione della probabilità che i genitori optino per un'ecografia per anomalie nel primo trimestre qualora fosse offerta in una futura gravidanza (probabile adesione futura) e delle motivazioni alla base di tale scelta; 4) Esperienze pregresse dei partecipanti relative ad anomalie congenite fetali e allo screening ecografico, inclusi eventuali precedenti risultati falsamente positivi; 5) Domande relative alle caratteristiche demografiche dei partecipanti; 6) Domande relative alla gravidanza in corso del partecipante (ove applicabile), incluse l'epoca

gestazionale e l'esecuzione dello screening per le sindromi di Down, Edwards e Patau, nonché dello screening ecografico delle anomalie fetali del secondo trimestre. Il questionario è stato adattato da uno strumento precedentemente validato, utilizzato per valutare gli atteggiamenti materni nei confronti dello screening delle anomalie nel primo trimestre in Spagna. Il testo di alcune domande è stato modificato e sono state aggiunte nuove domande, opportunamente adattate al contesto dell'assistenza prenatale inglese. Nel questionario sono state incluse due domande facoltative a risposta aperta, per offrire ai genitori l'opportunità di condividere liberamente esperienze pregresse e riflessioni personali sullo screening delle anomalie, qualora si sentissero a proprio agio nel farlo.

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 (*Liverpool Women's National Health Service -NHS Trust, North Tees and Hartlepool NHS Trust, Pennine Acute Hospital NHS Trust, South Tyneside and Sunderland NHS Trust, St. Helen's and Knowsley Teaching Hospitals NHS Trust, St Georges University Hospital NHS Trust, Birmingham Women's and Children's NHS Trust, Homerton University Hospital NHS Trust, Oxford University Hospital NHS Trust, Aneurin Bevan University Health Board*) a qualsiasi epoca di gestazione e coorte B, con 174 genitori con precedente gravidanza complicata da anomalia strutturale del feto, sia con diagnosi antenatale (con prosecuzione della gravidanza o interruzione) che dopo la nascita, identificati attraverso due organizzazioni benefiche, *Antenatal Results and Choices* e *the Spina Bifida, Hydrocephalus, Information, Networking, Equality Charity* (SHINE).

Nel complesso, la quasi totalità dei genitori sceglierebbe di sottoporsi a un'ecografia per la ricerca di anomalie tra le 11 e le 14 settimane qualora questa fosse offerta in una futura gravidanza (coorte A: 91%; coorte B: 95%). Le motivazioni all'accettazione dell'esame includevano il desiderio di una rassicurazione precoce (A: 86%; B: 74%), la volontà di ottenere informazioni precoci (A: 83%; B: 87%), un tempo maggiore per prepararsi alla nascita di un bambino affetto (A: 68%; B: 46%), un accesso più precoce ai test genetici (A: 68%; B: 74%), un tempo aggiuntivo per considerare l'interruzione volontaria di gravidanza (IVG; A: 53%; B: 59%) e la possibilità di un'IVG più precoce (A: 48%; B: 65%). Tra i genitori che avrebbero rifiutato l'offerta dello screening delle anomalie nel primo trimestre in una futura gravidanza [A: n. 35 (3%); B: n. 3 (2%)], la principale motivazione riportata era l'aumento dell'ansia legato a risultati inconcludenti. Quasi tutti i genitori preferivano ricevere una diagnosi tra le 11 e le 14 settimane per anomalie letali (A: 89%; B: 95%) e per anomalie gravi (A: 87%; B: 95%). La maggior parte desiderava inoltre che venissero valutate, ove possibile, anche condizioni di minore gravità (A: 77%; B: 79%) e di essere informati di un sospetto di anomalia anche qualora questo non potesse essere confermato fino a un'epoca gestazionale successiva (A: 75%; B: 82%). I genitori ritenevano che ricevere una diagnosi di anomalia fetale a un'epoca gestazionale più precoce potesse influenzare le loro decisioni riguardo alla prosecuzione o meno della gravidanza (A: 58%; B: 37%). Tra i genitori che avevano rifiutato lo screening combinato nella gravidanza attuale (n. 198), il 71% avrebbe preso in considerazione un'IVG in caso di anomalie gravi o letali erano più propensi a scegliere uno screening precoce ($p<0,001$), a richiedere informazioni anche su anomalie minori ($p<0,001$) e a preferire di essere informati di reperti sospetti ($p<0,001$).

Nel documento HTA (Karim *et al.*, 2025b) sono inclusi anche i risultati di una procedura *Delphi* che ha coinvolto professionisti inglesi (ecografisti, ostetriche e medici con interesse per l'argomento) per lo sviluppo di un protocollo per l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre

per l'identificazione di anomalie strutturali fetali. È stato infatti osservato in un precedente lavoro dello stesso gruppo (Karim *et al.*, 2025a) che l'esistenza di un protocollo strutturato per lo screening ecografico delle anomalie strutturali fetali nel primo trimestre migliora l'accuratezza diagnostica della procedura. Inoltre, l'esistenza di un protocollo approvato a livello nazionale favorirebbe il processo di *training* degli operatori ecografisti e permetterebbe lo sviluppo di *standards* clinici sottoponibili a procedura di *audit* e di un adeguato consenso informato per la donna e il suo partner. In particolare, l'invito alla compilazione del questionario è stato inviato online mediante piattaforma *RedCap*; il consenso alla partecipazione allo studio è stato fornito da 245 operatori sanitari inglesi, di cui 172 hanno completato il questionario (40% ecografisti, 15% ostetriche e 45% medici). L'87% dei partecipanti lavorava in un contesto in cui la valutazione anatomica fetale del primo trimestre viene routinariamente offerta alle donne in gravidanza. Il consenso è stato raggiunto al secondo *round* di invio, che ha presentato un tasso di risposta dell'84% (n. 144). 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 che debba essere seguita da invio immediato della donna presso il centro di medicina fetale di riferimento per conferma diagnostica (*consensus* ≥80%). Inoltre, l'ecografia dovrebbe essere volta all'identificazione di almeno 8 anomalie maggiori (acrania/anencefalia, anomalia *body stalk*, ectopia cordis, encefalocele, oloprosoencefalia, gastroschisi, onfalocele e difetti di ostruzione delle vie urinarie) (*consensus* ≥80%). Infine, il *consensus* ≥80% è stato raggiunto sul tipo di valutazione necessaria in caso di identificazione all'ecografia del primo trimestre di un'anomalia non cardiaca e non letale ma la cui associazione con anomalie cardiache è nota in una donna che opta per la prosecuzione della gravidanza: valutazione cardiologica specialistica eseguita da uno specialista in medicina fetale oppure da un cardiologo fetale, a seconda della disponibilità e delle competenze dei professionisti presenti a livello locale.

Validità diagnostica e efficacia nella pratica clinica dell'indagine ecografica eseguita di routine nel secondo trimestre di gravidanza

Una revisione sistematica Cochrane ha valutato l'effetto dell'ecografia di routine prima delle 24 settimane come parte di un programma di screening, confrontandolo con l'utilizzo selettivo dell'ecografia e il non utilizzo (Kaeling Agten *et al.*, 2021). Sette RCT (36.053 donne, differenti realtà geografiche: Sud-Africa, Stati Uniti, Norvegia, Finlandia e Svezia) hanno considerato come esito la diagnosi di anomalie strutturali fetali. L'esecuzione di routine di un'ecografia <24 settimane aumenta la rilevazione di gravi anomalie strutturali fetali *vs.* l'esecuzione selettiva e la non esecuzione (RR 3,45, IC95% 1,67-7,12; due studi, 387 gravidanze) e aumenta il numero di donne che interrompono la gravidanza per gravi anomalie fetali (RR 2,36, IC95% 1,13-4,93; quattro studi, 26.893 gravidanze).

Una revisione sistematica con metasintesi di studi qualitativi ha valutato l'atteggiamento delle coppie e dei professionisti sanitari nei confronti dell'uso *routinario* dell'ecografia prima di 24 settimane come parte del percorso di cura antenatale (Moncrieff *et al.*, 2021). Sono stati inclusi 80 studi, pubblicati tra il 1994 e il 2020 e condotti in 23 paesi diversi (7 studi in paesi ad alto reddito). In 54 studi vengono riportate le prospettive delle donne o delle donne insieme ai loro partner, mentre 19 studi riportano le prospettive degli operatori sanitari; globalmente sono state considerate le opinioni di 2.049 partecipanti. Gli autori hanno riconosciuto 4 aree tematiche: 1)

influenze socioculturali e aspettative, 2) il potere della tecnologia visiva, 3) gioia e devastazione: conseguenze dei reperti ecografici e 4) l'importanza della relazione durante l'esame ecografico.

Nell'area tematica 1, "influenze socioculturali e aspettative", viene riportato che l'ecografia è vissuta da molte donne come un momento fondamentale e atteso della gravidanza, con un forte valore emotivo e relazionale. Tuttavia, questa percezione può entrare in conflitto con l'approccio medico degli operatori sanitari e con il diritto all'autonomia decisionale, poiché in molti contesti l'ecografia è considerata una pratica routinaria più che una scelta consapevole. Nei contesti a basso reddito, l'accesso limitato all'ecografia e le barriere economiche e geografiche riducono la disponibilità del servizio. Le credenze culturali, religiose e comunitarie influenzano fortemente il valore attribuito all'ecografia e alla diagnosi prenatale. Le informazioni e il supporto spesso provengono dalla comunità piuttosto che dai professionisti sanitari. Sebbene la conoscenza del sesso fetale sia considerata importante per molte famiglie, in alcuni contesti può avere gravi conseguenze etiche e sociali, portando all'adozione di politiche che vietano la comunicazione del sesso del feto per prevenire pratiche discriminatorie.

Nell'area tematica 2, "il potere della tecnologia visiva", è riportato che l'ecografia è percepita come centrale nell'assistenza prenatale, offrendo conferma della gravidanza e rassicurazione sul benessere fetale, con particolare valore emotivo per le donne e i loro partner. Per gli operatori sanitari è uno strumento fondamentale per rilevare complicazioni, ma il suo uso eccessivo può ridurre le competenze cliniche e trascurare altri aspetti dell'assistenza. L'immagine ecografica crea un forte legame emotivo con il bambino, influenzando decisioni complesse come l'interruzione di gravidanza. In contesti a basso e medio reddito, la mancanza di formazione adeguata aumenta il rischio di diagnosi errate.

L'area tematica 3, "gioia e devastazione: le conseguenze dei risultati dell'ecografia", riporta che l'ecografia è spesso vissuta come un momento di gioia, legame familiare e rassicurazione, ma può anche generare *stress* se vengono rilevate anomalie strutturali fetali o risultati incerti. Questi risultati incerti possono portare a sentimenti di perdita, preoccupazione costante e distacco emotivo, talvolta persistenti. Gli operatori sanitari affrontano dilemmi etici sulla comunicazione dei risultati incerti, mentre i genitori devono bilanciare i benefici e i rischi della divulgazione, con alcune coppie che, in retrospettiva, percepiscono un impatto negativo sull'esperienza della gravidanza.

Nell'area tematica 4, "l'importanza della relazione durante l'esame ecografico", è riportato che le donne e i loro partner desiderano che i professionisti sanitari riconoscano l'importanza emotiva dell'ecografia, offrendo accoglienza, informazioni e possibilità di fare domande. Le esperienze reali variano da completo distacco degli operatori a loro disponibilità e calore. Alcuni genitori si sentono esclusi o incapaci di interagire. Gli operatori, pur trovando gratificante sostenere le donne di fronte a risultati inattesi dell'esame ecografico, spesso non hanno tempo e/o formazione adeguati a comunicare correttamente con la donna e il suo partner; questo li può portare a distanziarsi emotivamente.

Validità diagnostica e efficacia nella pratica clinica dell'indagine ecografica eseguita di routine nel terzo trimestre di gravidanza

Nell'ambito di un RCT a *cluster* condotto in Olanda tra febbraio 2015 e febbraio 2016 (studio IRIS) (Henrichs *et al.*, 2024) è stato valutato l'effetto dell'ecografia di routine del terzo trimestre (a 28-30 settimane e a 34-36 settimane) rispetto allo standard di cura (misurazione seriata della

lunghezza sinfisi-fondo – LSF ed ecografia solo se clinicamente indicata) nelle donne in gravidanza a basso rischio sulla frequenza di esito avverso perinatale composito: morte perinatale, punteggio Apgar <4 a 5 minuti, asfissia perinatale, crisi convulsive, necessità di assistenza respiratoria invasiva alla nascita, setticemia, meningite, sindrome da *distress* respiratorio, emorragia intraventricolare di III e IV grado, leucomalacia periventricolare, enterocolite necrotizzante (esito primario). Tra gli esiti secondari è stata considerata la frequenza di diagnosi di anomalie strutturali fetali, di prematurità, di basso ed elevato peso alla nascita (SGA, *small for gestational age* e LGA, *large for gestational age*) e di mortalità neonatale.

Sono state incluse 13.520 donne, di cui 13.046 avevano a disposizione i dati completi per le analisi (7.040 nel braccio ecografia e 5.979 nel braccio assistenza *standard*). Non si sono identificate differenze tra i due bracci di studio per quanto concerne sia l'esito primario (1,7%, n. 118 nel braccio ecografia *vs.* 1,8%, n. 106 nel braccio assistenza *standard*; *odds ratio* aggiustato, aOR 0,88, 95%CI 0,70-1,20) che gli esiti secondari. In particolare, anomalie strutturali fetali sono state diagnosticate nel 2,4% (n. 167) delle donne nel braccio ecografia *vs.* 2,0% (n. 117) nel braccio assistenza *standard* (aOR 0,97, 95%CI 0,74-1,26).

Una revisione sistematica con metanalisi (Al-Hafez *et al.*, 2020) ha analizzato 7 RCT, per un totale di 23.643 donne con gravidanza singola a basso rischio, pubblicati fino al 2019 in vari contesti internazionali (Nuova Zelanda, Regno Unito, Norvegia, India, Stati Uniti e Olanda). Le partecipanti sono state randomizzate a ricevere una o più ecografie nel terzo trimestre oppure la sorveglianza convenzionale tramite misurazione seriata della lunghezza sinfisi fondo (LSF). L'obiettivo primario è stato quello di valutare il tasso di mortalità perinatale. Tra i molteplici esiti secondari è stata considerata l'incidenza di diagnosi di anomalie strutturali fetali. Gli studi inclusi presentavano una moderata eterogeneità metodologica, in particolare nelle formule utilizzate per la stima del peso fetale, nelle curve di crescita, nelle definizioni di restrizione di crescita fetale e di sospetta macrosomia. Nessuno studio era in cieco (a causa della natura stessa dell'intervento – l'ecografia), e la qualità complessiva risultava condizionata da potenziali *performance bias* e *detection bias*.

I risultati hanno mostrato un tasso di morte perinatale sovrapponibile tra ecografia e controllo (0,4% i 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. Non sono state trovate differenze significative anche per gli esiti secondari considerati, fra cui la diagnosi di anomalie strutturali fetali (3 studi, 373 casi di anomalia fetale/19.745 donne; 210/10.397, 2% nel braccio ecografia *vs.* 163/9.348, 2% nel braccio assistenza *standard*; RR 1,10, IC95% 0,79-1,53).

Tra i limiti, 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 oltre 7 giorni in uno studio di grandi dimensioni incluso nella metanalisi (studio IRIS, Henrichs *et al.*, 2019).

Una revisione sistematica e metanalisi ha valutato la prevalenza e il tipo di malformazioni (cromosomiche, genetiche e strutturali) diagnosticate durante l'ecografia di routine del terzo trimestre (Drukker *et al.*, 2021). Sono stati inclusi solo studi su popolazione di gravide non selezionate, con screening ecografico nel secondo trimestre, e che riportavano tutte le malformazioni fetali identificate per la prima volta nel terzo trimestre. Sono stati esclusi studi su

popolazioni selezionate o ad alto rischio, studi senza screening nel secondo trimestre e lavori senza dati completi sulle malformazioni o focalizzati su un singolo apparato. Sono state incluse tutte le malformazioni congenite strutturali, genetiche e cromosomiche, sia minori che maggiori, mentre sono state escluse anomalie isolate della crescita fetale, del cordone ombelicale, del liquido amniotico e delle membrane o della placenta, in assenza di malformazione. Non sono stati analizzati i falsi positivi del terzo trimestre, perché per molte anomalie non è possibile distinguere tra una diagnosi falsa-positiva e cambiamenti dovuti alla storia naturale della patologia. La prevalenza è stata calcolata per singolo studio e aggregata per decennio, espressa per 1.000 ecografie.

Su 9.594 articoli iniziali, solo 13 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Gli studi, condotti in diversi Paesi (Cina, Europa, India e Stati Uniti) e pubblicati in un arco di quattro decenni (1991-2020), erano prevalentemente monocentrici e includevano RCT e studi prospettici. L'epoca di esecuzione dell'ecografia del terzo trimestre variava fra 28 e 40 settimane e l'esame frequentemente era una rivalutazione di anomalie fetali. Le finalità dell'ecografia erano varie (controllo delle anomalie strutturali, crescita fetale o protocollo non specificato).

Complessivamente 141.717 donne sono state sottoposte a ecografia routinaria nel terzo trimestre e 643 feti con una o più malformazioni congenite sono stati identificati per la prima volta in questo esame. La prevalenza aggregata era di 3,68 anomalie per 1.000 ecografie (IC95% 2,72-4,78), più alta quando l'esame prevedeva una rivalutazione anatomica - 4,20 per 1.000 ecografie (IC95% 3,81-4,61) – rispetto a quando l'esame era eseguito per un semplice controllo della crescita – 2,76 per 1.000 ecografie (IC95% 1,91-3,75). Le anomalie più frequentemente identificate erano quelle genitourinarie (54,6%, 351/643), seguite da anomalie del sistema nervoso centrale (17,6%, 113/643) e difetti cardiaci (14%, 90/643).

Uno studio prospettico, che ha incluso 104.151 donne con gravidanza singola, sottoposte a un'ecografia routinaria tra 35⁺⁰ e 36⁺⁶ settimane di età gestazionale tra marzo 2014 e novembre 2023, ha valutato la prevalenza e la tipologia di anomalie fetali individuate per la prima volta a un'ecografia nel terzo trimestre, dopo ecografie normali nel primo e secondo trimestre, e la tipologia di anomalie diagnosticate solo nel periodo postnatale (Syngelaki *et al.*, 2025). Delle 104.151 donne incluse, tutte avevano precedentemente eseguito un'ecografia tra 19⁺⁰ e 23⁺⁶ settimane e 95.801 (92,0%) avevano effettuato anche un'ecografia tra 11⁺⁰ e 14⁺¹ settimane. Sono state escluse le gravidanze con aneuploidia diagnosticata in epoca prenatale o postnatale. L'ecografia del terzo trimestre era mirata soprattutto alla valutazione della crescita fetale e del liquido amniotico e allo studio mediante velocimetria Doppler delle arterie uterine, ombelicali e cerebrali, ma includeva anche una valutazione anatomica fetale sistematica da parte di operatori formati, sebbene talvolta limitata dalla posizione fetale. In caso di sospetto di anomalia fetale, la donna veniva inviata a un centro di riferimento per rivalutazione ecografica da parte di specialisti in medicina fetale con acquisizione di immagini aggiuntive per una diagnosi più accurata. Lo studio ha incluso tutte le anomalie diagnosticate prima e dopo la nascita, classificandole per apparato coinvolto secondo criteri diagnostici standardizzati e da parte di operatori adeguatamente formati. Un'anomalia è stata identificata in 2.552/104.151 (2,5%) feti/neonati. Di questi, 803 (31,5%) sono stati diagnosticati per la prima volta all'ecografia tra 35⁺⁰ e 36⁺⁶ settimane e 408 (16,0%) dopo la nascita. L'incidenza di anomalie fetali diagnosticate per la prima volta all'ecografia tra 35⁺⁰ e 36⁺⁶ settimane è stata dello 0,77% (803/104.151) mentre l'incidenza di diagnosi postnatale dello 0,39% (408/104.151). Le anomalie più comuni identificate per la prima volta all'ecografia del terzo trimestre erano: idronefrosi, ventricolomegalia lieve, difetto

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. Le anomalie più comuni diagnosticate per la prima volta dopo la nascita erano: polidattilia, oligodattilia o sindattilia, ipospadia/epispadia, piede torto lieve, difetto del setto ventricolare e schisi palatina isolata. 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 avessero o meno ricevuto l'ecografia del primo trimestre (8% della popolazione totale).

Validità diagnostica ed efficacia nella pratica clinica della misurazione della translucenza nucale

Nel contesto dello studio olandese IMITAS (Lust *et al.*, 2025a) 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 strutturali fetali, con l'obiettivo di valutare l'utilità clinica della misurazione della translucenza nucale in un contesto, come quello olandese, 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), l'ecografia del primo trimestre è stata eseguita in 129.704 donne in gravidanza, di cui 230 (0,18%) sono state inviate a un centro di terzo livello per approfondimenti diagnostici a seguito di riscontro di translucenza nucale $\geq 3,5$ mm. Di queste 230 donne, 12 avevano già ricevuto – prima dell'ecografia, un risultato anomalo del test cffDNA e sono pertanto state escluse dall'analisi, portando così a una popolazione di studio di 218 donne. Il 61,9% (135/218) delle donne valutate presentava una translucenza nucale $\geq 3,5$ mm alla prima ecografia diagnostica di approfondimento presso il centro di terzo livello, 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, comprese anomalie strutturali (n. 31), idrope fetale (n. 11) e uno o più *soft markers* (n. 11). La prevalenza di anomalie strutturali fetali nelle donne con translucenza nucale $< 3,5$ mm *vs.* $\geq 3,5$ mm all'ecografia diagnostica 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 e che hanno eseguito il test genetico (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, 12 (14,5%)

sono state diagnosticate con 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 (ad esempio, *copy number variants*).

Bibliografia

- 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
- Bronsgeest K, Lust EER, Zaaier 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;67(1):27-33. doi:10.1002/uog.70131
- 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.
- 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.
- 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 randomised trial, BMJ. 2019;367, 15517 .
- 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 NW for the ACCEPTS study First-trimester ultrasound detection of fetal heart anomalies: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022;59, 11-25.
- Karim JN, Di Mascio D, Roberts NW, *et al*. for the ACCEPTS study. Detection of non-cardiac fetal abnormalities on ultrasound at 11-14 weeks: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2024;64, 15-27.
- Karim JN, Broughan JM, Aldridge N, *et al*. (Gruppo di studio ACCEPTS) Impact of first-trimester ultrasound on early detection of major fetal anomalies: Nationwide population-based study of over 1 million pregnancies. PLoS Med. 2025a;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).
- 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*. Introduction of a nationwide first-trimester anomaly scan in the Dutch national screening program. Am J Obstet Gynecol. 2025a;232: 396.e1-19.
- 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.

- 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.
- 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.

Validità diagnostica ed efficacia delle indagini per lo screening prenatale delle trisomie 21, 18 e 13

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?

Quesito presente in <i>Antenatal Care</i> (NICE, 2021)	No
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Si; UK-NSC 2019. 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)
Studi identificati dalla revisione sistematica	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Test combinato

Uno studio retrospettivo trasversale (Jakus *et al.*, 2023) (n. 6.898 donne in gravidanza) ha riportato una sensibilità e specificità del test dell'81% e del 96,8%, rispettivamente (*Area Under the Curve* - AUC 0,929, IC95% 0,86-1,00%; $p < 0,001$), per la diagnosi della trisomia 21 con un *cut-off* di 1:250. Questo permette, tramite l'utilizzo di diagnosi invasiva nei casi identificati ad alto rischio dal test combinato, di diagnosticare il 90% di tutte le sindromi di Down. Tuttavia, il restante 10% dei casi viene erroneamente classificato nel gruppo a basso rischio, rimanendo quindi non identificato.

Una revisione sistematica del 2014, condotta su un totale di 65 studi (di cui 31 riguardanti il test combinato) (Metcalf *et al.*, 2014) riporta una sensibilità del 91,9% con un tasso di falsi positivi del 3,5% per la trisomia 18 (30 studi, di cui 12 prospettici e 8 retrospettivi, n. 325,808 donne) e una sensibilità dell'83,1% con un tasso di falsi positivi del 4,4% per la trisomia 13 (16 studi di cui 8 prospettici e 8 retrospettivi, n. 245,502 donne). Possibili *bias* includono i differenti *cut-off* utilizzati in questi studi, variabili tra 1:150 a 1:250.

cffDNA

La revisione sistematica della letteratura di Metcalfe *et al.* (Metcalf *et al.*, 2014) condotta su 65 studi (di cui 12 riguardanti il cffDNA) ha riportato una *detection rate* (DR) del 90,3% e un tasso di falsi positivi dello 0,2% per la trisomia 13 (7 studi, di cui 3 retrospettivi e 4 prospettici, n. 5.840

donne) e una DR del 98,1%, con un tasso di falsi positivi dello 0,2% per la trisomia 18 (12 studi, di cui 7 prospettici, 2 retrospettivi e 1 studio caso-controllo, n. 10.778 donne).

Una revisione successiva (Taylor-Philips *et al.*, 2016) condotta su 41 studi (29 studi di coorte prospettici, 11 caso-controllo e 1 di disegno non chiaro) ha confermato l'elevata sensibilità del cffDNA per le tre principali trisomie: 99,3% (IC95% 98,9-99,6) per la trisomia 21, 97,4% (IC95% 95,8-98,4) per la trisomia 18 e 97,4% (IC95% 86,1-99,6) per la trisomia 13; inoltre, l'analisi congiunta ha identificato una specificità del 99,9% (IC95% 99,9-100) per tutte e tre le trisomie. Tuttavia, gli autori hanno segnalato un alto rischio di *bias* in numerosi studi inclusi. La revisione sistematica con metanalisi condotta da Gil e colleghi (Gil *et al.*, 2017) ha valutato 35 studi condotti tra il 2012 e il 2017 inerenti alla *performance* del test cffDNA nello screening delle aneuploidie fetali (trisomia 21, 18, 13 e aneuploidie dei cromosomi sessuali), confrontando l'esito del cffDNA con quello del test diagnostico invasivo o l'esito clinico. I valori di DR e tasso di falsi positivi identificati sono stati i seguenti: 99,7% (IC95% 99-99,9) e 0,04% (IC95% 0,02-0,07) per la trisomia 21 (n. 1.963 casi di trisomia 21 e n. 223.932 casi senza trisomia 21 in gravidanza singole); 97,9% (IC95% 94,9-99,1) e 0,04% (IC95% 0,03-0,07) per la trisomia 18 (n. 563 casi di trisomia 18 e n. 222.013 casi non affetti da trisomia 18 in gravidanza singole); 99,0% (IC95% 65,8-100) e 0,04% (IC95% 0,02-0,07) per la trisomia 13 (n. 119 casi di trisomia 13 e n. 212.883 casi senza trisomia 13 in gravidanze singole); e 95,8% (IC95% 70,3-99,5) e 0,14% (IC95% 0,05-0,38) per la monosomia X (n. 36 casi di monosomia X e n. 7.676 casi senza monosomia X in gravidanze singole). I risultati della metanalisi suggeriscono che lo screening mediante cffDNA in gravidanze singole può identificare >99% dei feti affetti da trisomia 21, il 98% dei feti affetti da trisomia 18 e il 99% dei feti affetti da trisomia 13, a un tasso di falsi positivi combinato dello 0,13%.

Più recentemente, Geppert *et al.* (2020) hanno condotto una revisione sistematica su 3,074 campioni (5 studi: 2 retrospettivi, 1 prospettico, 1 osservazionale e uno studio clinico randomizzato), identificando una sensibilità del 99,5% (IC95% 96,3-99,9) per la trisomia 21, del 97,7% (IC95% 87,9-99,6) per la trisomia 18, e del 100% (IC95% 83,2-100) per la trisomia 13. La specificità è invece risultata del 100% (IC95% 99,9-100), del 99,97% (IC95% 99,8-99,99) e del 99,97% (IC95% 99,8-99,99) per la trisomia 21, 18 e 13, rispettivamente. Tuttavia, anche in questo caso gli autori riportano limiti degli studi inclusi, riguardanti principalmente l'esclusione dei test falliti ("no result") e i potenziali conflitti di interesse legati al coinvolgimento degli *sponsor*.

Il valore predittivo positivo (VPP) del cffDNA è un indicatore importante per valutare l'accuratezza, poiché consente di stimare la probabilità che un risultato positivo corrisponda a una reale aneuploidia, contribuendo così a evitare test invasivi non necessari. Varia in base alla prevalenza della condizione, e quindi all'età della popolazione considerata. Questo è stato analizzato in un'analisi di non inferiorità (DiNonno *et al.*, 2019) che ha riportato, nelle donne di età inferiore a 35 anni, un VPP di 90,9% (IC95% 88,6-92,7), simile per le trisomie 21, 18 e 13 e per la monosomia X; invece, per le donne di età superiore a 35 anni, 94,5% (IC95% 93,1-95,6). Due studi prospettici (van der Meij *et al.* 2019, n. 73.239 donne in Olanda; Van Den Bogaert *et al.* 2021, n. 153.575 donne in Belgio) hanno riportato valori simili, con il punto di forza di essere stati condotti su ampie popolazioni generali di donne in gravidanza, dopo l'implementazione dell'offerta universale del test cffDNA nelle due nazioni. Lo studio di Van der Meij *et al.* (2019) ha identificato un VPP del 96% per la trisomia 21, 98% per la trisomia 18, 53% per la trisomia 13, 6% per altre trisomie, 32% per aberrazioni cromosomiche strutturali, e 64% per altre anomalie indicative di malignità materne. Lo studio di Van Den Bogaert *et al.* (2021) ha riportato

un VPP del 92,4%, 84,6% e 43,9% per la trisomia 21, 18 e 13, rispettivamente, e un decremento del numero di procedure invasive del 52%. Tuttavia, altri Autori (Liu *et al.*, 2023) hanno riportato VPP inferiori, in particolare 85,6% per la trisomia 21, 45,2% per la trisomia 18 e 40% per la trisomia 13, nonostante un alto valore di sensibilità (99,2%, 100% e 100%, rispettivamente), sempre con un ampio campione di donne in gravidanza singola (n. 41.819, Cina) ma con un disegno di studio retrospettivo. Il collegio americano di genetica medica (*American College of Medical Genetics*, ACMG) ha condotto una revisione sistematica sulla *performance* diagnostica del cffDNA nella popolazione generale di donne in gravidanza che ha valutato 75 studi di disegno diverso (n. 35 studi per la trisomia 21, n. 21 studi per la trisomia 18 e n. 19 studi per la trisomia 13) (Rose *et al.*, 2022). I valori di sensibilità, specificità, VPP, valore predittivo negativo (VPN) e tasso di falsi positivi identificati sono stati i seguenti:

- 98,8% (IC95% 97,81-99,34), 99,96% (IC95% 99,92-99,98), 91,78% (IC95% 88,43-94,23), 100% (IC95% 99,99-100), 0,04% (0,02-0,08) per la trisomia 21,
- 98,83 (IC95% 95,45-99,71), 99,93% (IC95% 99,83-99,97), 65,77% (IC95% 45,29-81,68), 100% (IC95% 100-100), 0,07% (IC95% 0,03-0,17) per la trisomia 18,
- 100% (IC95% 100-100), 99,96% (IC95% 99,92-99,98), 37,23% (IC95% 26,08-49,93), 100% (IC95% 100-100) e 0,04% (0,02-0,08) per la trisomia 13.

Gli Autori hanno riportato un rischio di *bias*, riguardante l'esclusione dei test falliti (“*no result*”). Questa revisione sistematica ha inoltre analizzato anche gli esiti psicosociali a seguito dell'esecuzione del test cffDNA, riportando tuttavia evidenze minime, insufficienti per trarre conclusioni (Rose *et al.*, 2022).

Il tasso di falsi positivi del test cffDNA risulta inferiore rispetto al test combinato, garantendo così una riduzione delle procedure invasive non necessarie rispetto a quest'ultimo e, conseguentemente, a una riduzione del tasso di aborti post-procedura. Come analizzato in uno studio di impatto economico effettuato in Gran Bretagna (Morris *et al.*, 2014), il tasso di aborti utilizzando il cffDNA come test contingente si ridurrebbe a 0,06 ogni 10.000 donne *vs.* 0,08 ogni 10.000 donne in caso di esecuzione del solo test combinato. Una recente revisione sistematica con metanalisi (Sebire *et al.*, 2024) ha valutato l'implementazione del test cffDNA nei programmi di screening antenatale della sindrome di Down e il suo impatto sugli esiti della gravidanza. Tale studio ha evidenziato come l'implementazione del test cffDNA abbia portato a una riduzione della percentuale di donne che decide di sottoporsi a diagnosi prenatale invasiva dal 75% (IC95% 53-88) al 43% (IC95% 31-56) (n. 5 studi, n. 1.092 donne), con una riduzione assoluta di rischio del 38%.

Quadruplo test

Uno studio di coorte retrospettivo (Jaques *et al.*, 2006) sul quadruplo test ha riportato una DR dell'85% (IC95% 72-99) per trisomia 21 (rischio $\geq 1:250$), 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 invece la trisomia 18, invece, 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%. I dati inclusi derivati da 3

studi non erano sufficienti per il calcolo dell'analisi congiunta; tuttavia, poiché l'inibina A non è necessaria per lo screening della trisomia 18 effettuato tramite quadruplo test, i risultati derivanti dall'analisi di altri 19 studi (di cui 4 prospettici e 13 retrospettivi) riguardanti il triplo test possono essere generalizzati anche al quadruplo test, portando così a riconoscere una DR del 70,5% e un tasso di falsi positivi del 3,3%.

Villocentesi

Una revisione sistematica (5 studi di qualità bassa o molto bassa; n. 7978) non ha riscontrato differenze chiare tra villocentesi transaddominale e 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, incluso nella revisione sistematica citata e condotto su 3.873 donne con gravidanza singola (età gestazionale compresa tra le 7 e le 12 settimane, la maggior parte >10 settimane) 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 (di cui il 96% per via transcervicale), 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).

Un RCT su 200 donne (età gestazionale compresa tra le 10 e le 12 settimane) ha mostrato tassi simili di traumatismo placentare e successo della procedura confrontando il prelievo dei villi coriali per via transcervicale mediante aspirazione con cannula o pinza da biopsia. Una maggiore preferenza da parte degli operatori e maggiore tollerabilità delle donne è stata osservata con l'uso delle pinze da biopsia (von Dadelszen *et al.*, 2005).

Uno studio retrospettivo su 4.862 villocentesi ha riportato un tasso di perdita fetale correlato alla procedura dell'1,4% per le villocentesi transcervicali; tuttavia, il rischio di perdita fetale variava a seconda dello strumento utilizzato: 0,27% con pinze e 3,12% con cannula, suggerendo una maggiore sicurezza delle pinze rispetto all'aspirazione con cannula (Bakker *et al.*, 2017).

Un RCT che ha confrontato villocentesi transaddominale e amniocentesi del secondo trimestre (n. 2.234) non ha rilevato differenze statisticamente significative tra le due metodiche nel tasso di: perdita totale fetale (6,3% *vs.* 7%; RR 0,90; IC95% 0,66-1,23; evidenza di bassa qualità); aborti spontanei (3,0% *vs.* 3,9%; RR 0,77; IC95% 0,49-1,21; evidenza di bassa qualità); decessi perinatali (0,7% *vs.* 0,6%; RR 1,18; IC95% 0,40-3,51; evidenza di bassa qualità) (Smidt-Jensen *et al.*, 1992). Tuttavia, una metanalisi di 4 RCT (n. 6527) ha dimostrato un maggior tasso globale di perdita fetale (RR 1,40; IC95% 1,09-1,81) e di aborto spontaneo (RR 1,50; IC95% 1,07-2,11) per la villocentesi transcervicale rispetto all'amniocentesi del secondo trimestre (Alfirevic *et al.*, 2017).

Amniocentesi

Uno studio retrospettivo condotto su 165 campioni liquido amniotico prelevati oltre le 28 settimane di gestazione ha riscontrato un tasso di fallimento colturale del 9,7% (O'Donoghue *et al.*, 2007). Tra i 16 casi di insuccesso della coltura erano compresi 2 dei 3 casi totali in cui il liquido amniotico prelevato durante l'amniocentesi presentava tracce ematiche (3 su 165 casi, pari all'1,8%). La percentuale di fallimenti variava a seconda dell'operatore: 6,3% (3 su 48) per i medici strutturati e 11,1% (13 su 117, $p = 0,4$) per i medici in formazione. Tuttavia, in 15 dei 16

casi di fallimento della coltura, l'analisi con *Quantitative Fluorescent-PCR* (QF-PCR) ha fornito un risultato normale, e l'esito della gravidanza è stato regolare. Un feto, per il quale non si era ottenuto un risultato dall'amniocentesi iniziale, ha ricevuto successivamente una diagnosi di delezione del cromosoma 22q tramite prelievo di sangue fetale. Quattordici dei 16 fallimenti di coltura (87,5%) si sono verificati in feti di sesso femminile. La frequenza di insuccesso della coltura non ha mostrato differenze significative tra i gruppi con cariotipo normale e quelli con cariotipo anomalo (O'Donoghue *et al.*, 2007).

Bibliografia

- Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD003252. doi: 10.1002/14651858.CD003252.pub2.
- 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.
- DiNonno W, Demko Z, Martin K, *et al.* Quality Assurance of Non-Invasive Prenatal Screening (NIPS) for Fetal Aneuploidy Using Positive Predictive Values as Outcome Measures. *J Clin Med.* 2019;26;8(9):1311.
- 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.* 2020;40(4):454-462.
- 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.
- 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.
- Jaques AM, Collins VR, Haynes K, *et al.* 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.
- Metcalf A, Hippman C, Pastuck M, *et al.* Beyond Trisomy 21: Additional Chromosomal Anomalies Detected through Routine Aneuploidy Screening. *J Clin Med.* 2014;8;3(2):388-415.
- 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;9(4):e93559.
- O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, *et al.* Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2007;27(11):1000-4.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, *et al.* Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genet Med.* 2021;23(6):1137-1142.
- van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE; Dutch NIPT Consortium. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *Am J Hum Genet.* 2019;5;105(6):1091-1101.
- von Dadelszen P, Sermer M, Hillier J, *et al.* A randomised controlled trial of biopsy forceps and cannula aspiration for transcervical chorionic villus sampling. *BJOG.* 2005;112: 559 - 566.

SEZIONE 2

DATAZIONE DELLA GRAVIDANZA, VALUTAZIONE DELLA CRESCITA E DEL BENESSERE FETALI

Validità diagnostica ed efficacia delle indagini per la datazione della gravidanza

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?

Studi inclusi relativi alla datazione della gravidanza mediante ecografia del primo trimestre

Quesito presente in <i>Antenatal Care</i> (NICE, 2021)	No
Identificazione di una diversa linea guida o sintesi delle prove, da adottare come documento di riferimento	No
Revisione sistematica condotta ex novo	Sì
Studi identificati dalla revisione sistematica	4: Tun <i>et al.</i> , 2011, Brookfield <i>et al.</i> , 2017, Mathewlynn <i>et al.</i> , 2023, Vitral <i>et al.</i> , 2024*
Tipologia studi inclusi	1 studio osservazionale retrospettivo 2 studi di coorte retrospettivi 1 revisione sistematica con metaanalisi

*Articolo aggiuntivo identificati da altre fonti

Studi inclusi relativi alla datazione della gravidanza mediante ecografia del secondo trimestre

Quesito presente in <i>Antenatal Care</i> (NICE, 2021)	No
Identificazione di una diversa linea guida o sintesi delle prove, da adottare come documento di riferimento	No
Revisione sistematica condotta ex novo	Sì
Studi identificati dalla revisione sistematica	2: Kessler <i>et al.</i> , 2018, Mathewlynn <i>et al.</i> , 2023
Tipologia studi inclusi	1 studio osservazionale prospettico 1 studio di coorte retrospettivo

Descrizione narrativa delle prove

Confronto tra data dell'ultima mestruazione (UM) ed ecografia

LPM vs. ecografia del I 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 la data dell'ultima mestruazione (UM) *vs.* gruppo con datazione ecografica eseguita a <14 settimane (Tun *et al.*, 2011). La gravidanza è stata datata ecograficamente mediante valutazione della lunghezza vertice-sacro (*crown-rump length*, CRL) tra 5⁺³ e 13⁺⁶ settimane. La differenza media tra datazione mediante UM *vs.* datazione ecografica è risultata pari a -1,23 giorni ($p=0,0006$), corrispondente a una sovrastima media della datazione riferita pari a 1,23 giorni rispetto alla datazione ecografica. Quarantatré (27%) delle 158 donne classificate come “oltre il termine” mediante UM erano in realtà <41 settimane di età gestazionale (EG) mediante datazione ecografica.

UM vs. ecografia del II trimestre

Uno studio osservazionale (Kessler *et al.*, 2018) condotto in Norvegia ha valutato l'accuratezza della circonferenza cranica (*head circumference*, HC) come misura preferenziale per la datazione ecografica nel secondo trimestre e la previsione della data presunta del parto (DPP). La durata della gravidanza 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 gravidanza di 282 giorni.

Sono state incluse le informazioni di 24.849 donne con gravidanza singola, insorgenza spontanea del travaglio o induzione a EG ≥294 giorni, che - tra gennaio 2008 e dicembre 2015 - hanno avuto una datazione della gravidanza con ecografia del secondo trimestre da parte di ostetriche formate. L'EG è stata determinata sulla base della media di tre misurazioni di HC. La DPP è stata calcolata aggiungendo 282 giorni dopo aver sottratto l'EG alla data dell'esame. Le misurazioni di HC erano disponibili in 21.451 gravidanze (86%) e UM in 20.195 (81,2%). La durata mediana della gravidanza al parto basata sui dati mestruali (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). Un totale di 5685 donne (22,9%; IC95% 22,4-23,4) e 886 donne (3,6%; IC95% 3,3-3,8) erano ancora in gravidanza rispettivamente 7 e 14 giorni dopo la DPP.

Le misurazioni utili alla datazione basata su HC non erano distribuite uniformemente: la maggior parte delle ecografie sono state eseguite tra la 17^a e la 19^a settimana di EG, con una numerosità minore all'inizio del secondo trimestre o oltre le 20 settimane. Usando la datazione ecografica con HC, la durata mediana della gravidanza 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).

Questi valori indicano un *bias* nella predizione della DPP pari a una mediana di 1,03 giorni (IC95% 0,89-1,16; intervallo da -143 a +27). Tale *bias* variava in funzione della misura dell'HC utilizzata per la datazione, con valori compresi tra -1,58 giorni (IC95% -3,54-1,12) e 3,42 giorni (IC95% 1,98-4,31). Il confronto tra la distribuzione della durata della gravidanza calcolata in base all'ultima mestruazione e quella basata sull'ecografia mostra che l'uso del metodo ecografico riduce il numero di gravidanze classificate come oltre termine. Una rettifica della durata media della gravidanza a 283 giorni potrebbe contribuire a ridurre ulteriormente il *bias* nella previsione della DPP.

UM vs. ecografia <24 settimane

Una revisione sistematica con metanalisi (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 nati piccoli per EG (*small for gestational age*, SGA). Sono stati inclusi 20 studi, condotti tra il 1995 e il 2022, sia in Paesi a basso-medio reddito (n. 10) che in Paesi ad alto reddito (n. 10). Quindici erano studi di coorte (solo uno retrospettivo) e 5 studi trasversali, la cui qualità è risultata variabile (da 4/10 a 9/10 per gli studi di coorte e da 2/9 a 7/9 per gli studi trasversali).

La gravidanza è stata datata mediante misurazione della lunghezza vertice-sacro (*Crown-Rump Length*, CRL) o del *biparietal diameter* (BPD). I tassi di prematurità variavano da 3,4% a 16,5% con la datazione basata su UM e da 1,8% a 33,6% con la datazione ecografica.

L'EG basata su UM ha sovrastimato il tasso di nascite premature 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) depongono per una differenza della datazione mediante UM *vs.* datazione ecografica ridotta o nulla sul tasso di nati pretermine. Neppure i differenti criteri ecografici utilizzati per la datazione (CRL *vs.* BPD) si sono tradotti in differenze di rischio.

La differenza nel rischio di SGA osservata fra i due sistemi di datazione in uno degli studi inclusi (38% con UM *vs.* 32% con datazione ecografica) non ha raggiunto la significatività statistica (differenza di rischio 0,006; IC95% -0,004-0,16).

Confronto tra ecografia del I trimestre ed ecografia del II-III 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) sul tasso di morbosità neonatale. Sono stati esclusi dallo studio i casi di malformazione fetale, morbosità materna (disturbi ipertensivi della gravidanza e diabete pregestazionale) e tracciato cardiocardiografico non rassicurante. 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. La tecnica ecografica utilizzata per la datazione della gravidanza non viene descritta nello studio. Il tasso di morbosità neonatale più basso è stato osservato nei casi in cui la gravidanza è stata datata entro il primo trimestre (23/422, 5,5%) o nel terzo trimestre (15/273, 5,5%) e il cesareo è stato effettuato tra 40⁺⁰ e 40⁺⁶ settimane. Il rischio di morbosità neonatale (aggiustato per trimestre in cui è stata

effettuata la datazione, EG al taglio cesareo, etnia ed età materne) è risultato pari a 1,24 (IC95% 1,04-1,48; $p=0,018$) nei casi in cui la gravidanza è stata datata nel terzo trimestre rispetto alla datazione entro il primo trimestre. Non è stata rilevata una associazione statisticamente significativa nel confronto datazione primo trimestre *vs.* secondo trimestre (rischio relativo aggiustato, RRa 1,10; IC95% 0,98-1,23; $p=0,108$). Una riduzione del rischio di morbosità neonatale è stata osservata anche nei casi in cui il taglio cesareo è stato effettuato a partire dalla 38^a settimana *vs.* 37^a settimana (a 38 settimane RRa 0,60, IC95% 0,52-0,70, $p<0,001$; a 39 settimane RRa 0,46, IC95% 0,39-0,54, $p<0,001$; a 40 settimane RRa 0,38, IC95% 0,30-0,48, $p<0,001$; a ≥ 41 settimane RRa 0,60, IC95% 0,46-0,79, $p=0,0002$). Tra i limiti dello studio, gli autori segnalano la disponibilità di dati non recenti, l'impossibilità di stabilire con certezza l'elettività del cesareo e la mancanza di informazioni su alcune condizioni fetali come la restrizione di crescita e l'anemia. La qualità delle prove è stata valutata come molto bassa (tavola GRADE in *Materiali supplementari*).

Uno studio di coorte retrospettivo (n. 14.013 donne), condotto nel Regno Unito (Mathewlynn *et al.*, 2023), ha confrontato la datazione eseguita in EG avanzata *vs.* la datazione nel primo trimestre per identificare feti con restrizione di crescita tardiva. Alle donne è stata offerta un'ecografia di routine a 12 settimane per la datazione della gravidanza attraverso la misurazione del CRL; un'ecografia tra 18⁺⁰ e 20⁺⁶ per lo studio dell'anatomia fetale e la valutazione della biometria fetale, con stima del peso fetale (PFS) attraverso le misurazioni di HC, circonferenza addominale (*Abdominal Circumference*, AC), lunghezza del femore (*Femur Length*, FL); un'ecografia tra 35⁺⁰ e 36⁺⁶ per la valutazione della crescita e doppler flussimetria fetale (indice di pulsatilità dell'arteria ombelicale, IP AO, indice di pulsatilità dell'arteria cerebrale media, IP ACM, rapporto cerebro-placentare, CPR) per stimare l'incidenza di restrizione della crescita fetale secondo i criteri della Delphi consensus (Gordijn *et al.*, 2016).

Per l'intera coorte, l'EG è stata inizialmente calcolata sulla base della datazione del primo trimestre (T1) e successivamente ricalcolata sulla base della HC a 20 settimane (T2) e a 36 settimane (T3). L'incidenza della restrizione della crescita fetale dopo datazione al tempo T2 e T3 è stata confrontata con quella ottenuta mediante datazione al tempo T1. Per quanto riguarda l'incidenza e la sensibilità nell'individuazione della restrizione della crescita fetale, la datazione al tempo T2 ha determinato una riduzione significativa dell'incidenza di PFS <10° centile, PFS <3° centile, AC <10° centile e IP AO >95° centile ($p < 0,001$), ma ha aumentato il riscontro di deflessione della AC >2 quartili, deflessione del PFS >2 quartili e CPR <5° centile ($p < 0,001$). La datazione al tempo T3 ha ridotto l'incidenza di PFS <3° centile e <10° centile ($p < 0,001$), aumentando però quella di CPR <5° centile ($p < 0,001$), senza differenze significative per AC <3° centile ($p = 0,629$), AC <10° centile ($p = 0,512$) o IP AO >95° centile ($p = 0,781$).

In termini di accuratezza diagnostica, T2 ha fornito una sensibilità per la restrizione della crescita fetale dell'80,2% con un valore predittivo positivo (PPV) del 78,8% rispetto a T1, mentre la datazione al tempo T3 è risultata associata a una riduzione della sensibilità all'8,6% e del PPV al 27,7%.

I parametri biometrici individuali sono risultati particolarmente sensibili alla datazione tardiva: la rilevazione di PFS <10° e <3° centile e di AC <10° e <3° centile è risultata ridotta circa della metà con datazione al tempo T2 (sensibilità 48,4-63,6%) e quasi azzerata con datazione al tempo T3 (sensibilità 1,6-11,7%). L'aumento di incidenza di riduzione della AC >2 quartili e del PFS >2 quartili con T2 ha mantenuto sensibilità elevate (91,2% e 71,4%) ma con PPV ridotti (56,3% e 18,8%). I parametri Doppler sono stati meno influenzati: per CPR <5° centile la sensibilità è

stata del 98,0% con PPV del 91,5% utilizzando T2 e dell'89,4% con PPV dell'83,4% utilizzando T3; per IP AO >95° centile la sensibilità è risultata del 90,9% con PPV del 98,0% con T2 e del 78,2% con PPV del 79,3% con T3.

Per quanto riguarda la stima dell'EG, la datazione tardiva ha determinato un prolungamento significativo della data presunta del parto. 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 al tempo T1. Con la datazione al tempo T3, la mediana aumentava da 40⁺⁰ a 40⁺³ settimane ($p < 0,001$) rispetto a T1. Questo comporta una sottostima dell'EG: una gravidanza su cinque che sarebbe stata correttamente classificata come affetta da restrizione della crescita fetale se datata nel primo trimestre, verrebbe riclassificata come non affetta se datata a 20 settimane; tale effetto aumenta nel terzo trimestre, dove nove gravidanze su dieci verrebbero riclassificate come non affette se datate a 36 settimane.

Bibliografia

- 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.
- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):333-9. doi: 10.1002/uog.15884.
- 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 Jan;98(1):101-105. doi: 10.1111/aogs.13454. Epub 2018 Oct 25.
- 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 May;103(5):938-945. doi: 10.1111/aogs.14769.
- 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.
- Vital 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. Published 2023 Feb 11. doi:10.1186/s12884-023-05411-0.

Validità diagnostica ed efficacia delle indagini per la valutazione della crescita fetale

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)?

Quesito presente in <i>Antenatal Care</i> (NICE, 2021)	Sì
Aggiornamento della revisione sistematica di <i>Antenatal Care</i> (NICE, 2021) replicandone la strategia di ricerca	Sì
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	2: Al-Hafez <i>et al.</i> , 2020, Wanyonyi <i>et al.</i> , 2021
Tipologia studi inclusi	1 revisione sistematica con metaanalisi di studi clinici controllati randomizzati (RCT) 1 RCT

Descrizione narrativa delle prove

Una revisione sistematica con metanalisi (Al-Hafez *et al.*, 2020) ha analizzato 7 studi randomizzati controllati, per un totale di 23.643 donne con gravidanza singola a basso rischio, pubblicati entro il 2019 in Paesi diversi (Nuova Zelanda, Regno Unito, Norvegia, India, Stati Uniti e Paesi Bassi). Le partecipanti sono state randomizzate a ricevere una o più ecografie nel terzo trimestre oppure la sorveglianza convenzionale tramite misurazione seriale della lunghezza fondo-sinfisi (LFS). L'obiettivo primario è stato quello di valutare il tasso di mortalità perinatale.

Gli studi inclusi presentavano una moderata eterogeneità metodologica, in particolare nelle formule utilizzate per la stima del peso fetale, nelle curve di crescita, nelle definizioni di restrizione di crescita fetale e di sospetta macrosomia. Nessuno studio era in cieco (a causa della natura stessa dell'intervento – l'ecografia), e la qualità complessiva risultava condizionata da potenziali *performance bias* e *detection bias*.

I risultati hanno mostrato un tasso di mortalità perinatale sovrapponibile tra ecografia e controllo (41/11322, 0,4% *vs.* 34/10285 0,3%; rischio relativo (RR) 1,14 [IC95% 0,68-1,89]). Non sono state trovate differenze significative per il tasso di morti in utero (RR 1,22; IC95% 0,65-2,3) o morti neonatali (RR 0,83; IC95% 0,34-2,03) tra i due gruppi, con qualità delle prove molto bassa. 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). Relativamente ad altri esiti secondari considerati, non sono emerse differenze statisticamente significative rispetto a: necessità di rianimazione (3% *vs.* 3%, RR 0,94 [IC95% 0,83-1,07]); ricovero in terapia intensiva neonatale (TIN) (9% *vs.* 8%, RR 1,07 [IC95% 0,94-1,20]); sindrome da distress respiratorio

neonatale (3% *vs.* 2%, RR 1,25 [IC95% 0,22-7,11]); emorragia intraventricolare di grado III o IV (0% *vs.* 0,03%; RR 0,30 [IC95% 0,03-2,89]); sepsi neonatale (0,1% *vs.* 0,07%, RR 1,48 [IC95% 0,43-5,05]). Rispetto all'ecografia selettiva, quella di routine 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).

La metanalisi ha esaminato, come esito secondario, anche l'identificazione di feti piccoli per l'epoca gestazionale (SGA) e di feti grandi per l'epoca gestazionale (LGA). Il tasso di restrizione di crescita (stima del peso fetale (PFS) <10° percentile) è risultato maggiore nel gruppo sottoposto all'ecografia (763/10.388 [7%]) rispetto al gruppo sottoposto alle misurazioni seriali della LFS (337/9.021 [4%]), con rischio relativo (RR) di 2,11 (IC95% 1,86-2,39); non sono state evidenziate differenze significative per la rilevazione di feti SGA alla nascita (801/12.311 (7%) *vs.* 712/11.280 (6%), RR 0,94 [IC95% 0,77-1,14]).

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]).

Tra i limiti, 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 oltre 7 giorni in uno studio di grandi dimensioni (IRIS *study*) (Henrichs *et al.*, 2019). Gli autori concludono che l'ecografia di routine nel terzo trimestre migliora la rilevazione di anomalie di crescita, ma non riduce la mortalità perinatale.

Uno studio clinico randomizzato controllato (n. 508 donne con gravidanza a basso rischio) 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 rispetto all'ecografia selettiva. Le donne sono state randomizzate (rapporto 1:1) a ecografia di routine per la valutazione della crescita fetale tra 36 settimane+0 giorno e 37 settimane +6 giorni di gestazione (n. 253 donne; gruppo intervento) oppure alle cure standard, che prevedevano un'ecografia selettiva in caso di sospetto clinico di anomalia della crescita fetale sulla base delle misurazioni seriali della LFS (n. 255 donne gruppo controllo). Durante l'esame ecografico, la crescita fetale è stata valutata tramite la misura della circonferenza addominale (AC); un valore di AC <10° percentile è stato utilizzato per diagnosticare un feto SGA. Gli esiti principali considerati sono stati: la rilevazione di neonati SGA (peso alla nascita <10° percentile) e SGA gravi (peso alla nascita <3° percentile). Trentasei neonati nel gruppo intervento e 26 nel gruppo di controllo avevano un peso alla nascita <10° percentile. Il tasso di rilevazione dei neonati SGA tramite ecografia di routine del terzo trimestre rispetto alle cure standard è stato del 52,8% (19/36) *vs.* 7,7% (2/26) ($p < 0,001$), con specificità rispettivamente del 95,5% (191/200) e 97,9% (191/195) ($p = 0,08$). Il tasso di rilevazione di SGA gravi è stato del 66,7% (12/18) mediante ecografia di routine rispetto all'8,3% (1/12) mediante ecografia selettiva ($p < 0,001$), con specificità rispettivamente del 91,7% (200/218) e 98,1% (205/209) ($p = 0,006$).

La performance predittiva dell'ecografia di routine del terzo trimestre e dell'ecografia selettiva è stata determinata utilizzando l'analisi della curva ROC (*Receiver-Operating Characteristics*): l'area

sotto la curva ROC dell'ecografia di routine del terzo trimestre nella predizione dei feti SGA è risultata in misura statisticamente significativa maggiore rispetto a quella dell'ecografia selettiva: 0,92 (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 identifica un maggior numero di neonati SGA rispetto all'ecografia selettiva basata sulla misurazione seriale della LFS.

Bibliografia

- 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 Nov;2(4):100242. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100242.
- Henrichs J, Verfaillie V, Jellema P, Viester L, Pajkrt E, Wilschut J, van der Horst HE, Franx A, de Jonge A; 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 randomised trial. *BMJ*. 2019 Oct 15;367:l5517. doi: 10.1136/bmj.l5517.
- Wanyonyi SZ, Orwa J, Ozelle H, Martinez J, Atsali E, Vinayak S, Temmerman M, Figueras F. 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 Jun;57(6):910-916. doi: 10.1002/uog.23618.

Validità diagnostica ed efficacia della rilevazione dei movimenti fetali nella valutazione del benessere fetale

Quesito

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

Quesito presente in <i>Antenatal Care</i> (NICE, 2021)	Si
Aggiornamento della revisione sistematica di <i>Antenatal Care</i> (NICE, 2021) replicandone la strategia di ricerca	Si
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	6: Bellussi <i>et al.</i> , 2020; AlAmri <i>et al.</i> , 2021; Escañuela Sánchez <i>et al.</i> , 2023; Hayes <i>et al.</i> , 2023; Heazell <i>et al.</i> , 2023; Huang <i>et al.</i> , 2025
Tipologia studi inclusi	3 revisioni sistematiche con metanalisi; 1 revisioni sistematiche; 1 analisi di serie storica; 1 studio osservazionale

Descrizione narrativa delle prove

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 studi clinici controllati randomizzati condotti in Paesi a sviluppo economico 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. Uno studio (Norman *et al.*, 2018) rappresentava l'82% della popolazione complessiva analizzata. La maggior parte dei casi riguardava gravidanze singole senza anomalie fetali, randomizzate a partire dalla 17^a settimana di gestazione o successivamente. Tutti gli studi includevano sia gravidanze a basso rischio sia ad alto rischio, senza analisi per sottogruppi. Le indicazioni per il conteggio dei movimenti fetali e le definizioni di riduzione dei movimenti fetali variavano tra gli studi. In tre trial, alle donne del gruppo di intervento veniva richiesto di contattare il professionista sanitario in caso di riduzione dei movimenti fetali; gli interventi successivi includevano generalmente il monitoraggio elettronico fetale e la valutazione ecografica del benessere fetale. L'incidenza di morte perinatale è stata dello 0,54% (1.252/229.943) nel gruppo di intervento e dello 0,59% (944/159.755) nel gruppo di controllo (RR 0,92; IC 95% 0,85-1,00). Non sono state osservate differenze per la natimortalità, la mortalità neonatale, il peso alla nascita inferiore al 10^o 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 che ha effettuato il conteggio dei movimenti fetali è stato osservato un aumento dell'incidenza di parto pretermine (7,6% *vs.* 7,1%; RR 1,07; IC 95% 1,05-1,10), dell'induzione del travaglio (36,6% *vs.* 31,6%; RR 1,15; IC 95% 1,09-1,22) e del taglio cesareo (28,2% *vs.* 25,3%; RR 1,10; IC 95% 1,10-1,12).

Una revisione sistematica con metanalisi (AlAmri *et al.*, 2021) ha valutato l'effetto del conteggio formale dei movimenti fetali *vs.* *standard care* sull'ansia/preoccupazione materna e sul *bonding* (esiti

primari), misurati utilizzando strumenti validati di diverso tipo; e sull'accesso/ricovero ospedaliero (esito secondario). Sono stati inclusi nove studi – descritti da 15 pubblicazioni – di disegno diverso (di cui sei RCT), condotti sia in Paesi a sviluppo economico avanzato (n. 5, condotti in Stati Uniti, Canada, Regno Unito, Belgio, Svezia, Norvegia) che in Paesi a medio reddito (n. 4, condotti in Iran, Turchia, India). Tre studi sono stati giudicati di qualità elevata, quattro moderata, due bassa. Tre degli studi condotti in Paesi a sviluppo economico avanzato hanno valutato l'ansia/preoccupazione materna, esiti su cui tuttavia non è stato possibile condurre metanalisi. Il primo ha rilevato una proporzione maggiore di donne con ansia nel gruppo di controllo (differenza in media 2,0% IC95% 1,8-5,8), seppure in misura statisticamente non significativa. Il secondo ha rilevato una differenza statisticamente significativa nei livelli di ansia di stato ($p=0,043$) a t0 (32,24 nel gruppo intervento *vs.* 30,77 nel gruppo di controllo) e al termine dello studio (31,84 *vs.* 32,15); e nei livelli di ansia di tratto ($p=0,043$) a t0 (34,82 *vs.* 33,65) e al termine dello studio (33,19 *vs.* 34,02). Il terzo studio non ha rilevato differenze statisticamente significative. Due di questi tre studi hanno valutato anche il livello di preoccupazione materna, non rilevando alcuna differenza statisticamente significativa tra gruppo intervento e gruppo controllo. Sul *bonding* è stata condotta una metanalisi includendo cinque studi (solo due condotti in Paesi a sviluppo avanzato) ed è risultato maggiore nelle donne che contavano formalmente i movimenti fetali (*Standardized Mean Difference*=0,72; IC95% 0,10-1,33; $p=0,02$). L'eterogeneità tra gli studi è risultata pari al 96%. Sull'accesso/ricovero ospedaliero è stata condotta una metanalisi includendo tre studi (due condotti in Paesi a sviluppo avanzato) e non sono state evidenziate differenze statisticamente significative (OR1,36; IC95% 0,97-1,91; $p=0,07$).

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 di riduzione dei movimenti fetali. Sono stati inclusi complessivamente 18 studi, di cui 16 studi clinici controllati randomizzati e 2 studi non randomizzati. La maggior parte degli RCT (n. 12) ha analizzato interventi finalizzati a promuovere la consapevolezza dei movimenti fetali tra le donne in gravidanza e/o i professionisti sanitari; tre studi hanno valutato interventi relativi alla gestione clinica successiva alla segnalazione di riduzione dei movimenti fetali, mentre uno studio ha combinato entrambi gli approcci. I due studi non randomizzati hanno confrontato, rispettivamente, un intervento di promozione della consapevolezza materna della riduzione dei movimenti fetali con l'assistenza standard e due diverse strategie di gestione clinica della riduzione dei movimenti fetali. È stato inoltre identificato uno studio in corso.

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 l'altro l'intervento consisteva in una combinazione di informazione alle donne tramite applicazione mobile e formazione dei clinici. Per quanto riguarda la natimortalità, la combinazione dei dati aggiustati non ha mostrato differenze statisticamente significative tra il gruppo di intervento e l'assistenza standard (aOR 1,19; IC95% 0,96-1,47). Analogamente, per la mortalità neonatale non sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi (aOR 0,80; IC95% 0,54-1,20). Anche per la mortalità perinatale i risultati sono sovrapponibili (OR 0,88; IC95% 0,77-0,99) (aOR 1,07; IC95% 0,86-1,31). Ulteriori tre RCT (n. 70.584) hanno valutato l'effetto sulla natimortalità dell'incoraggiamento al conteggio dei movimenti fetali rispetto all'assistenza standard. L'analisi combinata dei dati non aggiustati ha mostrato un OR

pari a 0,69 (IC95% 0,18-2,65), senza evidenziare differenze statisticamente significative tra i gruppi.

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, con una differenza media standardizzata combinata pari a 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*. La combinazione dei risultati suggerisce livelli di ansia più bassi nelle donne a cui veniva proposto il conteggio dei movimenti fetali rispetto all'assistenza standard, con una differenza media standardizzata pari a -0,16 (IC95% -0,24 a -0,08). Per gli altri esiti secondari, i dati disponibili sono limitati e hanno consentito di stimare l'effetto solo in un singolo studio; negli altri casi non sono emerse differenze significative tra i gruppi.

Una revisione sistematica (Escañuela 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 tecniche per affrontare fattori di rischio modificabili come l'uso di sostanze, la partecipazione a incontri di accompagnamento alla nascita, la gestione del peso corporeo e il monitoraggio dei movimenti fetali. Sono stati inclusi 16 studi di disegno diverso, condotti in Paesi a sviluppo economico avanzato (Australia, Nuova Zelanda, Stati Uniti, Canada, Regno Unito e Norvegia) tra il 1985 e il 2023; dalla consultazione degli studi selezionati gli autori hanno raccolto altro materiale ritenuto rilevante, per un totale di 31 documenti, distinti in nove interventi differenti. 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. Il primo *bundle* di interventi risulta ancora in fase di implementazione. Il secondo *bundle* (Regno Unito, 2018-2021), i cui studi che lo descrivono – di tipo pre-post – sono stati valutati di qualità da moderata ad alta dagli autori della revisione, prevedeva che tutte le donne entro le 24 settimane di età gestazionale ricevessero informazioni sulla riduzione dei movimenti fetali, che eventuali riduzioni dei movimenti venissero prese in esame a ogni incontro prenatale e che i punti nascita utilizzassero apposite *checklist* per la gestione della riduzione dei movimenti fetali. Viene riportata una riduzione del tasso di natimortalità da 4,2 a 3,4 per 1.000 (RRa 0,80; IC95% 0,70-0,91) nei 20 punti nascita partecipanti, per quanto gli autori affermino l'impossibilità di attribuire tale riduzione all'implementazione del *bundle*. Un *cluster*-RCT condotto in Australia e Nuova Zelanda, valutato di qualità moderata, prevedeva la consegna a 28 settimane di età gestazionale di un pacchetto informativo e l'utilizzo di un'applicazione per smartphone o di un sistema di invio di messaggi brevi per sensibilizzare le donne al conteggio e all'annotazione dei movimenti fetali; in caso di preoccupazione riguardo ai movimenti, le donne venivano invitate a rivolgersi al medico. Le donne nel gruppo di controllo ricevevano informazioni generali relativamente ai movimenti fetali. La differenza nel tasso di natimortalità non ha raggiunto la significatività statistica (aOR 0,79; IC95% 0,51-1,23). Nelle donne che hanno utilizzato l'applicazione è stato registrato un tasso maggiore di induzione del travaglio (aOR 1,10; IC95% 1,06-1,14) e di taglio cesareo, quest'ultimo statisticamente non significativo (aOR 1,02; IC95% 0,98-1,06). Il secondo intervento viene descritto da tre diversi studi – di tipo RCT, trasversale e prospettico – condotti in Norvegia e giudicati di qualità da moderata ad alta. Anche in questo intervento le donne ricevevano informazioni specifiche sui movimenti fetali e sulle loro modalità di annotazione. Non si sono verificati decessi perinatali in nessuno dei due gruppi, mentre i feti con ritardo di crescita sono stati identificati più spesso nel gruppo di intervento: 20/23 (87,0%)

vs. 12/20 feti (60,0%); RR 1,5; IC95% 1,0-2,1. Durante l'intervento, i tassi di natimortalità tra le donne con movimenti fetali ridotti sono diminuiti di quasi il 50% (OR 0,51; IC95% 0,32-0,81) dal 4,2% (n. 50) al 2,4% (n. 73). Il tasso di natimortalità nella coorte in studio era paragonabile a quello del resto della Norvegia nell'osservazione al tempo zero (OR 1,06; IC95% 0,70-1,65) e inferiore durante il periodo di intervento (OR 0,64; IC 95% 0,47-0,87). L'ultimo intervento, descritto da un trial non randomizzato condotto nel Regno Unito nel 1985 e giudicato di bassa qualità, ha studiato l'impatto dell'utilizzo della Cardiff "*Count to Ten Kick Chart*" rispetto alla natimortalità, non evidenziandone una riduzione del tasso. Nello specifico, nel gruppo di intervento (n. 6.597), a tutte le donne al primo incontro in gravidanza veniva presentata la carta e venivano offerte informazioni su come comportarsi in caso di riduzione dei movimenti fetali; nel gruppo di controllo (n. 13.705), invece, la carta veniva presentata solo a donne con gravidanza a rischio.

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 (Iowa, Illinois, Minnesota, Missouri). La campagna prevedeva la promozione e la diffusione di informazioni e di una applicazione per il monitoraggio dei movimenti fetali. Le donne che utilizzavano l'applicazione sono risultate un numero molto esiguo in tutti gli stati partecipanti e per tutto il periodo di studio (2013-2018). Non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa pre e post diffusione della campagna informativa ($p=0,948$).

Uno studio osservazionale (Huang *et al.*, 2025) condotto negli Stati Uniti tra il 2021 e il 2022 ha valutato l'impatto del conteggio dei movimenti fetali tramite applicazione ("*Count the Kicks*", CTK) sull'esperienza della gravidanza (terzo trimestre) e del parto. Sono stati analizzati due database relativi ai dati d'uso dell'applicazione nel terzo trimestre di gravidanza e alle risposte a un questionario inviato 14 giorni dopo il termine di gravidanza, in cui si indagava il livello di ansia, di attaccamento (*bonding*) e gli esiti neonatali. Ciascuna sessione di CTK prevedeva il conteggio di 10 movimenti fetali. La domanda sull'ansia chiedeva "L'applicazione CTK come ti ha fatto sentire durante la gravidanza?" e le risposte possibili erano "Mi sono sentita meno ansiosa", "Mi sono sentita più ansiosa", "Indifferente". La domanda sul *bonding* chiedeva "L'applicazione CTK ti ha aiutato nel *bonding* con il tuo bambino?" e le risposte possibili erano "Sì", "No", "Non so". Le risposte relative agli esiti neonatali prevedevano "Il mio bambino è nato sano, entro due settimane dalla data prevista", "Il mio bambino è nato prematuro ma ora è a casa", "Il mio bambino è nato prematuro ed è ancora ricoverato in terapia intensiva neonatale", "Il mio bambino è morto poco dopo la nascita", "Il mio bambino è nato morto". Dopo aver escluso i dati incompleti pari allo 0,3%, sono state analizzate le informazioni relative a 18.707 gravidanze, di cui solo il 6% con dati completi relativi al questionario compilato dopo la nascita. Le donne che hanno completato il questionario (n. 1.147) hanno utilizzato più frequentemente l'applicazione in ogni mese del terzo trimestre rispetto a quelle che non lo hanno completato (n. 17.560): ad esempio, nel primo mese di rilevazione il 19,4% del primo gruppo ha utilizzato l'applicazione per almeno 21 giorni vs. 5,2% delle donne che non hanno completato il questionario. Analizzando le sole donne che hanno compilato il questionario, è emerso che le donne che hanno utilizzato più frequentemente l'applicazione hanno affermato di essere meno ansiose, con differenze statisticamente significative ($p<0,001$): in media queste donne hanno utilizzato l'applicazione 11 giorni nel primo mese, 15 nel secondo e 11 nel terzo vs. 10, 12 e 7, rispettivamente, di quelle che hanno risposto "Mi sono sentita più ansiosa" vs. 8, 9 e 6, rispettivamente, di quelle che hanno risposto "Indifferente". Risultati simili sono stati osservati per quanto riguarda il *bonding*, che è maggiore in modo statisticamente significativo ($p<0,001$).

nelle donne che hanno utilizzato più frequentemente l'applicazione. L'analisi di regressione logistica ha inoltre confermato come, aggiustando per etnia, gravidanza a rischio e gravidanza multipla, la frequenza del controllo dei movimenti fetali nel secondo ($OR=1,027; p<0,05$) e terzo mese ($OR=1,03; p<0,01$) del terzo trimestre si associ a una riduzione del livello di ansia. Inoltre, le donne che hanno dichiarato di sentirsi meno ansiose riguardo alla gravidanza sono risultate più propense a riferire un parto a termine senza complicazioni: il 77% delle meno ansiose *vs.* 66% delle più ansiose *vs.* 58% di quelle che non hanno rilevato differenze in termini di ansia ($p<0,001$). Risultati simili sono stati ottenuti relativamente al *bonding*: 76% delle donne che si sono sentite legate al proprio bambino grazie all'utilizzo dell'applicazione *vs.* 69% delle donne che non si sono sentite legate *vs.* 64% delle donne che hanno risposto "Non so" ($p<0,001$).

Bibliografia

- 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. Published 2021 Feb 3. doi:10.18332/ejm/145789.
- Bellussi, F., Livi, A., Saccone, G., De Vivo, V., Oliver, E. A., & Berghella, V. Fetal movement counting and perinatal mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 2020;135(2), 453-462.
- Escañuela 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.
- Hayes DJL, Dumville JC, Walsh T, Higgins LE, Fisher M, Akselsson A, Whitworth M, Heazell AEP. 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 Mar;5(3):100821. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100821.
- 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.
- 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.