



SIGU Società Italiana di Genetica Umana
Italian Society of Human Genetics

Gruppo di Lavoro SIGU Sanità

PROPOSTA DI PROTOCOLLO DI SCREENING PRENATALE PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI ANEUPLOIDIE DEI CROMOSOMI 21, 18, 13

Sotto Gruppo Documento NIPT (Non Invasive Prenatal Testing)

F. Torricelli (Firenze), E. Lenzini (Padova), M.C. Rosatelli (Cagliari), S. Cavani (Genova)

Partecipanti

M. Baldi (Genova), W. Bruno (Genova), A. Brusco (Torino), O. Calabrese (Modena), A. Caligo (Pisa), R. Casalone (Varese), P. Cavalli (Cremona), P. Celli (Vicenza), A. Civolani (Roma), M. Clementi (Padova), G. Coata (Perugia), E. D'Alessandro (L'Aquila), S. Del Sordo (Campobasso), D. Dell'Edera (Matera), E. Dimaria (Genova), M. Gentile (Bari), D. Giardino (Milano), P. Grammatico (Roma), F. Grati (Busto Arsizio), B. Grimi, (Busto Arsizio), P. Guanciali Franchi (Chieti), C. Laganà (Reggio Calabria), F. Lonardo (Benevento), M. Malacarne (Genova), R. Malgara (Milano), G. Merla (S. Giovanni Rotondo), A. Montaldi (Vicenza), A.L. Nutini (Firenze), A. Patrizi (Milano), V. Pecile (Trieste), N. Perrotti (Catanzaro), A. Pettinari (Ancona), M. Piccione (Palermo), O. Privitera (Prato), P. Prontera (Perugia), A. Ragusa (Catania), C. Romano (Troina), D. Rusconi (Milano), G. Sabbadini (Roma), A. Sensi (Cesena), F. Stanzial (Trento), S. Stiou (Rozzano MI), I. Torrente (Roma), M.L. Valente (Pavia), L. Varesco (Genova), L. Varriale (Pesaro).

Coordinatore GdL SIGU Sanità

E. Lenzini (Padova)

Approvato dal Consiglio Direttivo SIGU il 20 luglio 2018

PREMESSA

Il gruppo di lavoro SIGU-Sanità in considerazione dell'accertata validità e grande diffusione del test di screening NIPT (*Non Invasive Prenatal Testing*) per la valutazione del rischio delle trisomie dei cromosomi 21-18-13 (T21, T18, T13) ha ritenuto dopo una attenta disamina dei dati riportati in letteratura, anche in riferimento ai costi, di fare una proposta di un percorso per l'introduzione dei test prenatali non invasivi (PDNA) nell'ambito delle azioni per la tutela della maternità responsabile.

INTRODUZIONE

Attualmente la tipologia di test di screening proposta per la valutazione del rischio fetale delle T21, T18, T13, è molto diversificata nelle varie regioni. L'utilizzo del criterio dell'età materna avanzata come indicazione principale per l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva (DPI) ha determinato un elevato numero di esami con conseguenti perdite fetali e costi correlati. La successiva introduzione degli screening prenatali, iniziata con il tritest nel secondo trimestre di gravidanza cui sono seguiti test eseguibili nel primo trimestre, tra cui il test combinato (free β -hCG, PAPP-A, e misurazione ecografica della translucenza nucale) ha introdotto un nuovo criterio di accesso alla DPI, permettendo di raggiungere sensibilità più elevate (78-91%) per il rischio di trisomia 21 ma con tassi di falsi positivi di circa 5%.

PREMESSO CHE

La scoperta nel plasma materno di frammenti di DNA libero circolante proveniente dal trofoblasto placentare, insieme alla possibilità di utilizzare nuove tecnologie, quali *Massive Parallel Sequencing* (MPS), hanno reso possibile lo sviluppo di un nuovo metodo di screening prenatale non invasivo per le aneuploidie cromosomiche più frequenti, denominato NIPT (*Non Invasive Prenatal Testing*) o NIPS (*Non Invasive Prenatal Screening*) o *cell free DNA test* (cfDNA test). In questo documento verrà utilizzato l'acronimo NIPT adottato anche nelle "*Linee Guida per lo Screening prenatale non invasivo basato sul DNA*" del Ministero della Salute (2015), nel "*Piano per l'innovazione del sistema sanitario basato sulle scienze omiche*" Rep. Atti del 176/CSR Conferenza permanente Stato Regioni del 26 ottobre 2017 e nel documento EUnetHTA Joint Action 3 WP4 "*Screening of fetal trisomies 21, 18, and 13 by non invasive prenatal testing*" Version 1.5, 23rd (2018).

PREMESSO ALTRESÌ CHE

il NIPT può essere eseguito a partire dalla 10^a settimana di gestazione presentando valori estremamente bassi di falsi positivi (FP) e falsi negativi (FN) per le principali anomalie cromosomiche (T21, T18, T13).

Tale affermazione è supportata anche da una recente metanalisi che riporta, nelle gravidanze singole, i seguenti valori di sensibilità (*detection rate* - DR) e di specificità (*false positive rate* - FPR) del NIPT (Gil et al., 2017):

- T21 - DR 99.7% (95% CI, 99.1-99.9%); FPR 0.04% (95% CI, 0.02-0.07%)
- T18 - DR 97.9% (95% CI, 94.9-99.1%); FPR 0.04% (95% CI, 0.03-0.07%)
- T13 - DR 99.0% (95% CI, 65.8-100%); FPR 0.04% (95% CI, 0.02-0.07%).

CONSEQUENTEMENTE

rispetto agli screening prenatali convenzionali, nelle gravidanze ad alto rischio di aneuploidie cromosomiche (per età materna avanzata o test combinato con risultato a rischio aumentato) il test NIPT, aumentando il potere predittivo, si colloca come test di screening avanzato per la valutazione del rischio di T21, T18 e T13 (per le quali i dati di letteratura sono più consistenti), concorrendo a ridurre il ricorso alla DPI. Inoltre, il test ha mostrato sensibilità e specificità elevate anche nelle pazienti che non sono considerate a rischio aumentato, anche se, a causa della bassa prevalenza di aneuploidie in questa fascia di popolazione, il valore predittivo positivo (VPP) è considerevolmente più basso. In tale popolazione inoltre le trisomie dei cromosomi 21, 18 e 13, rappresentano una frazione minore delle anomalie cromosomiche riscontrate.

Attualmente le principali Società Scientifiche (SIGU - Società Italiana di Genetica Umana; ESHG - European Society of Human Genetics; ASHG - American Society of Human Genetics; ACMG - American College of Medical Genetics) e le Linee Guida del Ministero della Salute raccomandano l'utilizzo del NIPT per la ricerca delle aneuploidie autosomiche dei cromosomi 13, 18 e 21 (Ministero della Salute, 2015; Dondorp et al., 2015a; Dondorp et al., 2015b; SIGU, 2016; ACMG, 2016).

CONSIDERATO CHE

- il test non ha valenza diagnostica ma di screening fornendo solo una predizione di rischio. Eventuali risultati "ad alto rischio di trisomia" vanno confermati mediante una diagnosi prenatale invasiva.
- data l'elevata specificità e valore predittivo negativo del test, un risultato indicativo di un "basso rischio di trisomia" deve essere considerato rassicurante ma, poiché sussiste un rischio residuo, seppur molto basso (<1%), che il risultato rappresenti un falso negativo, le gestanti devono essere informate che l'unico modo per escludere la presenza di anomalie cromosomiche è rappresentato dal test citogenetico diagnostico effettuato su un campione di villi coriali o liquido amniotico prelevati attraverso procedura invasiva.
- in caso di risultato negativo deve essere sottolineato che le aneuploidie indagate (T21, T18, T13) riguardano solo una parte, sia pure significativa (50-70%), delle anomalie cromosomiche.
- il test non è in grado di fornire informazioni sull'eventuale presenza di difetti congeniti di varia natura ed eziologia né di sbilanciamenti genomici strutturali. Pertanto, è opportuno che esso sia inserito nel consueto percorso assistito di gravidanza volto alla valutazione dello stato complessivo di salute del feto e della madre comprendente accurati controlli ecografici.
- il test deve essere accompagnato da consulenza genetica, con acquisizione di consenso informato, durante la quale devono esserne chiaramente esposti e discussi i limiti, i benefici e i criteri d'esclusione.

CONSIDERATO INOLTRE CHE

diversi studi (Benn et al., 2015; Walker et al., 2015; Morris et al., 2014; Evans et al., 2014; Beulen et al., 2014) hanno analizzato possibili modelli di implementazione del NIPT tra gli esami proposti in gravidanza valutandone i rapporti costo-beneficio.

I due principali modelli studiati prevedono l'introduzione del Test NIPT come:

TEST PRIMARIO (Allegato 1, Fig.1 PERCORSO A)

da proporre a tutte le donne in gravidanza in sostituzione degli attuali test di screening. Tale approccio, grazie alla sensibilità e specificità del NIPT, permetterebbe di aumentare il numero di feti affetti da T21, T18, T13 correttamente individuati, diminuendo i falsi negativi e contemporaneamente, grazie al basso rischio di falso positivo, permetterebbe di ridurre il numero di diagnosi invasive e, di conseguenza, il rischio di aborto legato alle tecniche di prelievo. Per contro si avrebbe una riduzione nell'efficienza diagnostica (circa 1,5%), dovuta ad altre cromosomopatie rilevabili con studio della traslucenza nucale (NT) nelle gravidanze ad alto rischio (SMFM Norton et al., consult series #42, 2017).

Va comunque considerato che il test NIPT non è solo il test più efficace ma, attualmente, anche il più costoso.

TEST CONTINGENTE (Allegato 2, Fig.2 PERCORSO B)

utilizzato come test di screening secondario, opzionale prima di accedere alla diagnosi invasiva, offerto alle donne che abbiano ricevuto un risultato di rischio aumentato dallo screening combinato del primo trimestre. In questo caso rimarrebbe inalterato il tasso dei falsi negativi, cioè i feti affetti NON individuati dallo screening del primo trimestre (5-10%). Utilizzando il test NIPT come filtro, prima dell'accesso alla DPI, tuttavia si ridurrebbe significativamente il numero di falsi positivi e quindi il numero delle procedure invasive necessarie ed il conseguente numero di aborti legati alle tecniche di prelievo. Diversi studi hanno dimostrato che a costi "adeguati", tale approccio potrebbe risultare anche economicamente vantaggioso per i sistemi sanitari nazionali (Benn et al., 2015; Walker et al., 2015; Evans et al., 2015; Morris et al., 2014; Song et al., 2013).

In tale ambito riveste particolare importanza la scelta dei cut-off di rischio all'interno dei quali offrire il test NIPT con l'obiettivo di ridurre in modo consistente i test invasivi dovuti ai falsi positivi del test combinato e, nel contempo, minimizzare le mancate diagnosi dovute ai falsi negativi per T21, T18 e T13 correlate al test combinato di primo livello e per altre anomalie cromosomiche rilevate dal test combinato (principalmente grazie alla misurazione della NT).

Secondo questo percorso le gestanti che ricevono un risultato del test biochimico con un rischio maggiore o uguale a 1:100 hanno accesso diretto alla diagnosi prenatale invasiva. Alle gestanti il cui rischio dopo test biochimico risulti compreso tra 1:101 ed 1:1.500 viene offerta la

possibilità di accedere al NIPT e, se questo dà un risultato ad alto rischio, la donna potrà accedere alla diagnosi prenatale invasiva con la spesa sostenuta a completo carico del SSN.

Alle gestanti il cui rischio dopo test combinato risulti inferiore a 1:1.501 non vengono offerti ulteriori indagini per rivalutazione del rischio trisomia.

Questo protocollo permetterebbe di ridurre i falsi negativi, limitatamente alle aneuploidie più frequenti (T21, T18, T13), allargando l'offerta del test NIPT alle donne che abbiano ottenuto un risultato del test combinato compreso tra 1:101 e 1:1.500.

Va comunque tenuto presente che di questo gruppo farebbero parte le gestanti che hanno ricevuto un risultato dal test combinato compreso tra 1:101 e 1:300, che secondo l'attuale regolamentazione, è da considerare a rischio aumentato. Tra queste, cui verrebbe proposto il NIPT in alternativa alla DPI e in cui il NIPT dia un esito di basso rischio, vi sarebbero quelle gestanti che rischiano di perdere la possibilità di diagnosticare feti affetti da alterazioni cromosomiche non associate a marcatori ecografici specifici non eseguendo una DPI (Srebniak et al., 2017; SMFM Norton et al., consult series #42, 2017).

NIPT in Italia

Attualmente il NIPT non è un esame inserito nei LEA. In Italia, il test viene eseguito a totale carico delle gestanti, prevalentemente avvalendosi del servizio offerto da Compagnie Private, con costi compresi tra € 350 e 900, a campione. Alcune regioni, come la Toscana e la Puglia hanno deliberato la sperimentazione clinica del NIPT presso i propri laboratori di riferimento regionale, con un contributo alla spesa da parte delle gestanti.

Ad oggi in riferimento al test NIPT in Italia sono stati emessi i seguenti principali documenti:

- SIGU (Società Italiana di Genetica Umana (Febbraio 2014)) -*“Documento di indirizzo sull’impiego di indagini prenatali non invasive”* e suo Aggiornamento Luglio 2016;
- Ministero della Salute (Maggio 2015) - *“Linee Guida: Screening prenatale non invasivo basato sul DNA (Non Invasive Prenatal Testing – NIPT)”* elaborate dal Gruppo di Lavoro della Sezione I del Consiglio Superiore di Sanità in cui sono descritti criteri e raccomandazioni per l'utilizzo della NIPT (Allegato A);
- Comitato medico legale SIEOG e Direttivo SIEOG 2015-2017 –*“Test di Screening per la Trisomia 21 mediante analisi del cfDNA sul sangue materno e potenziali problematiche medico legali”*.

Le Linee Guida del Ministero della Salute sul NIPT (2015) esprimono la necessità che, *“a livello centrale (Ministero della Salute, SSN) e regionale (SSR), venga presa in considerazione la sua introduzione come test di prima o di seconda scelta, per il monitoraggio delle principali aneuploidie autosomiche”*. Inoltre *“le caratteristiche del test raccomandano che esso venga eseguito presso un numero ristretto di laboratori a livello nazionale, certificati, dotati di*

personale con competenza specifica nelle tecniche di NGS e che partecipino a programmi di controllo della qualità (Linee Guida del Ministero della Salute, 2015)”, in modo da poter contenere i costi dell’analisi che diventerebbero competitivi rispetto a quelli attualmente coperti dai programmi di diagnosi prenatale invasiva.

TENUTO CONTO DI

quanto enunciato nel D.P.C.M. del 12 gennaio 2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza”, [Allegato 10 C, **CONDIZIONI DI ACCESSO ALLA DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA, IN ESCLUSIONE DALLA QUOTA DI PARTECIPAZIONE AL COSTO**”], l’accesso alla diagnosi prenatale ha due principali gruppi di indicazione, che riguardano situazioni nelle quali il rischio di patologia fetale è aumentato al di sopra dei livelli medi della popolazione generale:

1) Rischio procreativo prevedibile a priori in quanto correlato ad una condizione biologica-genetica presente in uno o in entrambi i genitori o nella famiglia, da valutare in sede di consulenza genetica.

2) Rischio rilevato in corso di gravidanza: difetti fetali evidenziati mediante ecografia, alterazione di parametri biochimici/molecolari rilevati con sistemi validati ed erogati presso strutture appositamente individuate dalle regioni, predittivi di patologie fetali e/o cromosomiche/geniche, patologie infettive che comportino un rischio di patologia fetale.

Le condizioni per le quali è previsto l’accesso alla diagnosi prenatale invasiva con l’esenzione dalla partecipazione alla spesa sono:

Per le indagini citogenetiche:

- ***probabilità di trisomia 21***, o di altre anomalie cromosomiche $\geq 1/300$ al momento del test per la valutazione del rischio nel primo trimestre (o $\geq 1/250$ in caso di test nel secondo trimestre) calcolata secondo i metodi indicati dalle Regioni tra quelli basati sulla età materna in combinazione con altri parametri ecografici fetali e/o di laboratorio. ***Tale calcolo dovrà essere effettuato utilizzando specifici protocolli nell’ambito di programmi che garantiscano uniformità di accesso in tutto il territorio regionale, in Centri individuati dalle singole regioni e sottoposti a verifica continua della qualità.*** L’opzione da parte delle Regioni deve essere orientata all’adozione di metodi di calcolo del rischio con una maggiore sensibilità diagnostica e un minor numero di falsi positivi tenuto conto dell’evoluzione della ricerca scientifica e tecnologica.
- *genitori con precedente figlio affetto da patologia cromosomica*
- *genitore portatore di riarrangiamento strutturale bilanciato dei cromosomi*
- *genitore con aneuploidia cromosomica omogenea o in mosaico*
- *anomalie fetali/della gravidanza evidenziate mediante ecografia*

Per quanto concerne le caratteristiche specifiche dei diversi screening attualmente disponibili si rimanda Allegato 3, Tab. 1.

PERTANTO

si configurano i due possibili percorsi, già menzionati (Allegato 1, Fig.1; Allegato 2, Fig.2), relativi all'implementazione del test di screening NIPT nell'ambito delle azioni per la tutela della maternità responsabile:

- A.** introduzione come Test Primario a tutta la popolazione di donne in gravidanza;
- B.** introduzione come Test Contingente al test di screening combinato i cui risultati siano compresi tra 1:101 e 1:1.500.

PER L'ANALISI DEI COSTI

si riportano a titolo esemplificativo i costi di quattro Regioni che utilizzano protocolli diversificati in riferimento alle stesse prestazioni.

Costo	Toscana	Friuli Venezia Giulia	Liguria	Puglia
Test Combinato	83€	86€	25,91€*	178,12€**
DPI + cariotipo	500€	469€	595,11€	677,74€ (LA)*** 979,45€ (VC) ***
NIPT	260€*****	450€	330€	238€*****

* Non considerata nel costo del Test Combinato, la tariffa per l'ecografia del primo trimestre che verrebbe comunque eseguita anche dalle gestanti per la valutazione della NT.

** PACC - Delibera Regionale n.2161 del 21 Dicembre 2016, comprende visita ostetrica, counselling genetico, ecografia con flussimetria, screening esteso alla pre-eclampsia.

*** PACC - Delibera Regionale n.2161 del 21 Dicembre 2016, comprende Visita medicina fetale (counselling), ecografia ostetrica, prelievo villi coriali/liquido amniotico, esame citogenetico, visita genetica ed eventuale gestione problematiche successive, ecografia ostetrica di controllo dopo 7 giorni.

**** Costo a carico della Regione, giusta Progetto DIF Regione Puglia 2017-2019 che prevede la erogazione di 1000 test/anno secondo i 2 modelli (diretto/contingente) descritti nel Documento.

***** Delibera N 422 del 07-04-2015 Regione Toscana Giunta Regionale del 07-04-2015 (punto N 88).

Per formulare una ipotesi dei costi si fa riferimento al lavoro di Colosi e collaboratori (2016) su 20.831 gravidanze singole, in cui l'analisi riportata utilizza i dati di due strutture omogenee sia per la certificazione dell'ecografia fetale che per il calcolo del test biochimico.

Le tariffe prese in considerazione sono quelle della Regione Toscana, pertanto il costo dei percorsi potrà essere diverso se l'analisi dei costi verrà effettuata in Regioni con tariffe diverse.

Ciascuna Regione per fare una valutazione rispetto ai costi e risparmi di ciascun percorso deve considerare per anno i seguenti dati:

- **N° totale di gravidanze**
- **N° test combinati** che dovrebbe risultare uguale al numero delle gravidanze. Alcune Regioni non potranno utilizzare questo dato, né inserirlo nel percorso, se non esiste un percorso regionale per il test combinato con centralizzazione del test biochimico e con una rete di Ecografisti certificati per lo Screening dei marcatori fetali (NT, Osso nasale, Dotto venoso, Rigurgito tricuspidale).
- **N° di test combinati risultati ad alto rischio**
- **N° di diagnosi invasive da test combinato ad alto rischio** >1/ 300
- **N° di test combinati con risultato a rischio intermedio** 1/301-1/1.500
- **N° di test NIPT su test combinato con risultato a rischio intermedio** (stesso numero)
- **N° di DPI dopo test NIPT con risultato a rischio alto**
Indicativamente il SSN attualmente rimborsa mediamente €922,89 per ogni indagine citogenetica effettuata su villi coriali e €595,11 per quella su amniociti (costi comprensivi di consulenza, ecografia, prelievo e cariotipo).

NOTE RIASSUNTIVE sulle caratteristiche del test NIPT

- Non sostituisce lo screening ecografico per i difetti anatomici
- Deve essere eseguito ad un'epoca gestazionale adeguata (oltre la 10° settimana)
- Deve sempre essere effettuata la consulenza genetica pre test e post test
- I test utilizzati devono sottostare alle Norme/Regolamentazioni vigenti sul territorio Italiano

Vantaggi

- Riduce il numero di test invasivi e il rischio di aborto ad esso correlato
- E' caratterizzato da basso tasso di falsi positivi e falsi negativi

Limiti

- **Cromosomi sessuali:** la specificità del test NIPT per i cromosomi sessuali è inferiore a quella riportata per i cromosomi 21, 18, 13. La monosomia X presenta una sensibilità (DR) del 95.8% (95% CI, 70.3-99.5%) ed una specificità (FPR) dello 0.14% (95% CI, 0.05-0.38%)
- Il potere predittivo positivo e negativo del test nelle aneuploidie dei cromosomi sessuali è inferiore rispetto a T21, T18, e T13 a causa della loro bassa prevalenza (Gil et al., 2017)

- **Microdelezioni:** la tecnologia consente di accertare la presenza di CNV ma al momento attuale la casistica disponibile non ne permette la validazione clinica e non è raccomandato eseguirne la ricerca
- **Altre anomalie cromosomiche rare** (trisomie rare e sbilanciamenti parziali): i test disponibili non sono ancora validati a causa della loro bassa prevalenza

Gravidanza gemellare: Il risultato del test NIPT è unico per entrambi i gemelli e quindi non è possibile distinguere la condizione del singolo feto. In presenza di un risultato positivo, il test non indica quale feto sia affetto, inoltre i valori sono calcolati su un numero di casi molto esiguo e pertanto non possono essere considerati attendibili (Gil et al., 2017).

Anche il recente documento EUnetHTA (2018) sottolinea la ancora non efficace accuratezza nelle gravidanze gemellari.

La NIPT NON è raccomandata nei casi di:

- anomalie ecografiche fetali
- gravidanze multiple
- *vanishing twin*
- mosaicismi cromosomici presenti nella madre e coinvolgenti i cromosomi soggetti ad indagine; se l'anomalia cromosomica coinvolge gli altri cromosomi il test è eseguibile ma va comunque ricordato che, a seconda della tecnologia specifica, essi possono entrare a denominatore nel rapporto delle conte per la valutazione del rischio di trisomia e pertanto si può avere una maggiore probabilità di fallimento del test
- gestante nota per essere affetta da tumore
- trapianto allogenico d'organo nella gestante
- immunoterapia, radioterapia o emotrasfusione eseguite dalla gestante entro i 3 mesi precedenti.

IN CONCLUSIONE

stante tutto ciò, non c'è dubbio che il percorso di screening per la T21, T13, T18 più appropriato da proporre alle donne in gravidanza nel primo trimestre sarebbe il percorso A: NIPT a tutte le donne in gravidanza e se il risultato è "gravidanza ad alto rischio" viene proposta la diagnosi invasiva, altrimenti se "a basso rischio" si procede con programma di monitoraggio ecografico. Successivamente, se ai controlli ecografici venissero rilevate una o più anomalie ecografiche con significato clinico, alla gestante potrà essere proposta una diagnosi invasiva con esecuzione di test array in grado di rilevare microdelezioni, microduplicazioni (Srebniak et al., 2017; SMFM Norton et al., consult series #42, 2017).

PROPOSTA

Si riporta la **Proposta** che la SIGU ritiene **più accessibile per le Regioni**, al momento attuale, **per l'introduzione della NIPT nel PDTA per le "CONDIZIONI DI ACCESSO ALLA DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA, IN ESCLUSIONE DALLA QUOTA DI PARTECIPAZIONE AL COSTO"**:

- **Con un rischio $\geq 1:100$, calcolato con il test combinato**, è proposta direttamente la DPI.
- Alle gestanti il cui rischio dopo test combinato risulti **compreso tra 1:101 ed 1:1.500** è offerta la possibilità di accedere al test NIPT e, se questo dà un risultato ad alto rischio, la gestante potrà accedere alla DPI con la spesa sostenuta a completo carico del SSN.
- Alle gestanti il cui rischio dopo test combinato risultasse **inferiore a 1:1.500** verrà proposta la consulenza genetica e un monitoraggio ecografico per la ricerca di anomalie clinicamente significative.
- In riferimento alle gestanti il cui rischio **dopo test combinato risulti tra 1:101 e 1:300 nel primo trimestre o 1:250 nel secondo trimestre**, è necessario tenere conto che potrebbero scegliere di andare direttamente alla diagnosi invasiva come dettato dal Decreto Ministeriale o optare per il test NIPT. In questa ultima ipotesi ed in caso di risultato di basso rischio, la gestante potrebbe richiedere anche l'accesso seguente alla DPI. Se si dovesse verificare tale evenienza, le Regioni dovranno stabilire se le prestazioni relative alla DPI saranno erogate a totale carico del SSN, nel qual caso si dovrà tener conto di costi aggiuntivi notevoli, o se questo sarà a parziale carico della gestante.

Si ribadisce inoltre che il NIPT deve essere offerto nell'ambito di una consulenza con specialisti di genetica medica integrata da un esaustivo consenso informato.

Se tale percorso dovesse essere adottato da un numero consistente di Regioni, in maniera uniforme, dopo un anno di sperimentazione, si potrebbe procedere con una verifica della efficacia e della sostenibilità economica del percorso, e con eventuali modifiche migliorative dello stesso.

Si ricorda comunque, l'importanza del continuo aggiornamento negli studi come già suggerito da EUnetHTA (2018) per potersi riferire a dati sempre aggiornati e relativi all'intero processo diagnostico, e con la più elevata sensibilità e specificità possibili.

Linee Guida

- **Ministero della Salute - Consiglio Superiore di Sanità-Sezione I.** Linee-Guida Screening prenatale non invasivo basato sul DNA (*Non Invasive Prenatal Testing - NIPT*), Maggio 2015.
- **Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM).** Consult Series #36: Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA, *Am J Obstet Gynecol* 2015 Jun; 212(6):711-6.
- **Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM).** Consult Series #42: The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening, SMFM 2017 Mar; B2-B7.
- **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).** Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep;126(3):e31-7.
- **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) & Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM).** Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016 May;127(5):e123-37.
- **The International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD).** Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. Benn P et al., *Prenat Diagn.* 2015 Aug;35(8):725-34.
- **The European Society of Human Genetics (ESHG) and American Society of Human Genetics (ASHG)** joint policy statement. **[a]** Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. Summary and recommendations. Dondorp et al., *Eur J Hum Genet.* 2015 Apr; 1-3. **[b]** Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. Dondorp W et al., *Eur J Hum Genet.* 2015 Nov;23(11):1438-50. Erratum in: *Eur J Hum Genet.* 2015 Nov;23(11):1592.
- **Società Italiana Genetica Umana (SIGU).** Documento di indirizzo sull'impiego di indagini prenatali non invasive, Luglio 2016.
- **ACMG Practice Resources.** Diagnostic cytogenetic testing following positive noninvasive prenatal screening results: a clinical laboratory practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Cherry AM et al., *Genet Med.* 2017 Aug;19(8):845-850.

Bibliografia citata nel testo e consultata

Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):247-61.

Alamillo CM, Krantz D, Evans M, Fiddler M, Pergament E. Nearly a third of abnormalities found after first-trimester screening are different than expected: 10-year experience from a single center. *Prenat Diagn.* 2013;33(3):251-6.

Benn P, Borrell A, Chiu RW, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, Gross S, Huang T, Johnson J, Maymon R, Norton M, Odibo A, Schielen P, Spencer K, Wright D, Yaron Y. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn*. 2015;35(8):725-34.

Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, Légaré F, Giguère Y, Turgeon AF, Witteman W, Rousseau F. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD011767.

Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, van Vugt JM, Bekker MN. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:53-61.

Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, Craig JA, Chudova DI, Devers PL, Jones KW, Oliver K, Rava RP, Sehnert AJ; CARE Study Group. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med*. 2014;370(9):799-808.

Bianchi DW, Parsa S, Bhatt S, Halks-Miller M, Kurtzman K, Sehnert AJ, Swanson A. Fetal sex chromosome testing by maternal plasma DNA sequencing: clinical laboratory experience and biology. *Obstet Gynecol*. 2015;125(2):375-82.

Chitty LS, Hudgins L, Norton ME. Current controversies in prenatal diagnosis 2: Cell-free DNA prenatal screening should be used to identify all chromosome abnormalities. *Prenat Diagn*. 2018;38:160-165

Colosi E, D'Ambrosio V, Periti E. First trimester contingent screening for trisomies 21, 18, 13: is this model cost efficient and feasible in public health system? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(24):2905-2910.

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO INTESA 26 ottobre 2017. *Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche*. GU Serie Generale n.13 del 17-01-2018.

Cuckle H. Prenatal Screening Using Maternal Markers. *J Clin Med*. 2014;3(2):504-20.

Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, Chitty LS, Fellmann F, Forzano F, Hall A, Henneman L, Howard HC, Lucassen A, Ormond K, Peterlin B, Radojkovic D, Rogowski W, Soller M, Tibben A, Tranebjærg L, van El CG, Cornel MC. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. Summary and recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2015a;1-3.

Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, Chitty LS, Fellmann F, Forzano F, Hall A, Henneman L, Howard HC, Lucassen A, Ormond K, Peterlin B, Radojkovic D, Rogowski W, Soller M, Tibben A, Tranebjærg L, van El CG, Cornel MC; European Society of Human Genetics; American Society of Human Genetic Non-invasive prenatal testing for

aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015b;23(11):1438-50.

Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, Chitty LS, Fellmann F, Forzano F, Hall A, Henneman L, Howard HC, Lucassen A, Ormond K, Peterlin B, Radojkovic D, Rogowski W, Soller M, Tibben A, Tranebjærg L, van El CG, Cornel MC. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015c;23(11):1592.

Evans MI, Sonek JD, Hallahan TW, Krantz DA: Cell-free fetal DNA screening in the USA: a cost analysis of screening strategies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):74-83.

EUnetHTA Joint Action 3 WP4. *Screening of fetal trisomies 21, 18, and 13 by non invasive prenatal testing*, Version 1.5, 23rd february 2018.

Forabosco A, Percesepe A, Santucci S. Incidence of non-age-dependent chromosomal abnormalities: a population-based study on 88965 amniocenteses. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(7):897-903.

Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):249-66.

Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):45-52.

Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):302-314.

Grati FR, Barlocco A, Grimi B, Milani S, Frascoli G, Di Meco AM, Liuti R, Trotta A, Chinetti S, Dulcetti F, Ruggeri AM, De Toffol S, Clementi M, Maggi F, Simoni G. Chromosome abnormalities investigated by non-invasive prenatal testing account for approximately 50% of fetal unbalances associated with relevant clinical phenotypes. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(6):1434-42.

Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, Klugman S, Watson MS. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2016;18(10):1056-65.

Gross SJ, Ryan A, Benn P. Noninvasive prenatal testing for 22q11.2 deletion syndrome: deeper sequencing increases the positive predictive value. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(2):254-5.

Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, Meller CH, Williams D, Wapner RJ, Maher ER, Kilby MD. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(6):610-20.

Joosten M, Diderich KE, Van Opstal D, Govaerts LC, Riedijk SR, Prinsen AK, De Vries FA, Go AT, Galjaard RJ, Srebniak MI. Clinical experience of unexpected findings in prenatal array testing. *Biomark Med.* 2016;10(8):831-40.

Kose S, Cimrin D, Yildirim N, Aksel O, Keskinoglu P, Bora E, Cankaya T, Altunyurt S. Analysis of first-trimester combined test results in preparation for a cell-free fetal DNA era. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;135(2):187-191.

Lee CN, Lin SY, Lin CH, Shih JC, Lin TH, Su YN. Clinical utility of array comparative genomic hybridisation for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies. *BJOG.* 2012;119(5):614-25.

Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, Wu Y, Mazloom AR, Almasri E, Hogg G, Angkachatchai V, Zhao C, Grosu DS, McLennan G, Ehrich M. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):227.e1-227.e16.

Lichtenbelt KD, Diemel BD, Koster MP, Manten GT, Siljee J, Schuring-Blom GH, Page-Christiaens GC. Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing? *Prenat Diagn.* 2015;35(7):663-8.

Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485-7.

Lo YM, Lun FM, Chan KC, Tsui NB, Chong KC, Lau TK, Leung TY, Zee BC, Cantor CR, Chiu RW. Digital PCR for the molecular detection of fetal chromosomal aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(32):13116-21.

McLennan A, Palma-Dias R, da Silva Costa F, Meagher S, Nisbet DL, Scott F. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice--an audit of NIPT and combined first-trimester screening in an unselected Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016;56(1):22-8.

Morris S, Karlsen S, Chung N, Hill M, Chitty LS. 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;9(4):e93559.

Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn.* 2013;33(6):575-9.

Nicolaides KH, Musci TJ, Struble CA, Syngelaki A, Gil MM. Assessment of fetal sex chromosome aneuploidy using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(1):1-6.

Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM, Schuring-Blom GH, Coumans AB, Faas BH, Galjaard RH, Go AT, Henneman L, Macville MV, Pajkrt E, Suijkerbuijk RF, Huijsdens-van Amsterdam K, Van Opstal D, Verweij EJ, Weiss MM, Sistermans EA; and for the Dutch NIPT Consortium. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenat Diagn.* 2016;36(12):1083-1090.

Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, Hall MP, Dodd M, Lacroute P, Stosic M, Chopra N, Hunkapiller N, Prosen DE, McAdoo S, Demko Z, Siddiqui A, Hill M, Rabinowitz M. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):210-8.

Periti E, Cordisco A, Lozza V, Conticini S, Spitaleri M, Farruggia A. The impact of the combined test on the first trimester as a method of screening for trisomies 21, 18, 13 and other chromosomal abnormalities. Experience of a single Italian fetal medicine unit on 12618 consecutive pregnancies. *Ital J Gynaecol Obstet*. 2017;29(2):23-29.

Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group; Danish Clinical Genetics Study Group. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(3):265-71.

Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B; Obstetrix Collaborative Research Network, Ehrich M, van den Boom D, Deciu C, Bombard A. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(4):365.e1-12.

Rava RP, Srinivasan A, Sehnert AJ, Bianchi DW. Circulating fetal cell-free DNA fractions differ in autosomal aneuploidies and monosomy X. *Clin Chem*. 2014;60(1):243-50.

Reiff ES, Little SE, Dobson L, Wilkins-Haug L, Bromley B. What is the role of the 11- to 14-week ultrasound in women with negative cell-free DNA screening for aneuploidy? *Prenat Diagn*. 2016;36(3):260-5.

Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(1):122-3.

Samango-Sprouse C, Banjevic M, Ryan A, Sigurjonsson S, Zimmermann B, Hill M, Hall MP, Westemeyer M, Saucier J, Demko Z, Rabinowitz M. SNP-based non-invasive prenatal testing detects sex chromosome aneuploidies with high accuracy. *Prenat Diagn*. 2013;33(7):643-9.

Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: a systematic review of Internet advertising to potential users by commercial companies and private health providers. *Prenat Diagn*. 2015;35(12):1167-75.

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dugoff L, Norton ME, Kuller JA. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):B2-9.

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Norton ME, Biggio JR, Kuller JA, Blackwell SC. The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):B2-B7.

Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn*. 2013;33(7):700-6.

Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4):319.e1-9.

Srebniak MI, Govaerts LC, Diderich KE, Joosten M, de Vries FA, Galjaard RJ, Van Opstal D. Is prenatal cytogenetic diagnosis with genomic array indicated in pregnancies at risk for a molecular or metabolic disorder? *Genet Med*. 2016a;18(4):307-8.

Srebniak MI, Diderich KE, Joosten M, Govaerts LC, Knijnenburg J, de Vries FA, Boter M, Lont D, Knapen MF, de Wit MC, Go AT, Galjaard RJ, Van Opstal D. Prenatal SNP array testing in 1000 fetuses with ultrasound anomalies: causative, unexpected and susceptibility CNVs. *Eur J Hum Genet*. 2016b;24(5):645-51.

Srebniak MI, Knapen MFCM, Polak M, Joosten M, Diderich KEM, Govaerts LCP, Boter M, Kromosoeto JNR, van Hassel DACM, Huijbregts G, van IJcken WFJ, Heydanus R, Dijkman A, Toolenaar T, de Vries FAT, Knijnenburg J, Go ATJI, Galjaard RH, Van Opstal D. The influence of SNP-based chromosomal microarray and NIPT on the diagnostic yield in 10,000 fetuses with and without fetal ultrasound anomalies. *Hum Mutat*. 2017;38(7):880-888.

Stokowski R, Wang E, White K, Batey A, Jacobsson B, Brar H, Balanarasimha M, Hollemon D, Sparks A, Nicolaides K, Musci TJ. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn*. 2015;35(12):1243-6.

Tørring N. First trimester combined screening - focus on early biochemistry. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(6):435-47.

Van Opstal D, de Vries F, Govaerts L, Boter M, Lont D, van Veen S, Joosten M, Diderich K, Galjaard RJ, Srebniak MI. Benefits and burdens of using a SNP array in pregnancies at increased risk for the common aneuploidies. *Hum Mutat*. 2015;36(3):319-26.

van Schendel RV, Page-Christiaens GC, Beulen L, Bilardo CM, de Boer MA, Coumans AB, Faas BH, van Langen IM, Lichtenbelt KD, van Maarle MC, Macville MV, Oepkes D, Pajkrt E, Henneman L; Dutch NIPT Consortium. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part II-women's perspectives. *Prenat Diagn*. 2016;36(12):1091-1098.

Vogel I, Petersen OB, Christensen R, Hyett J, Lou S, Vestergaard EM. Chromosomal microarray as primary diagnostic genomic tool for pregnancies at increased risk within a population-based combined first-trimester screening program. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(4):480-486.

Walker BS, Nelson RE, Jackson BR, Grenache DG, Ashwood ER, Schmidt RL: A Cost-Effectiveness Analysis of First Trimester Non-Invasive Prenatal Screening for Fetal Trisomies in the United States. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131402.

Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2013;33(7):662-6.

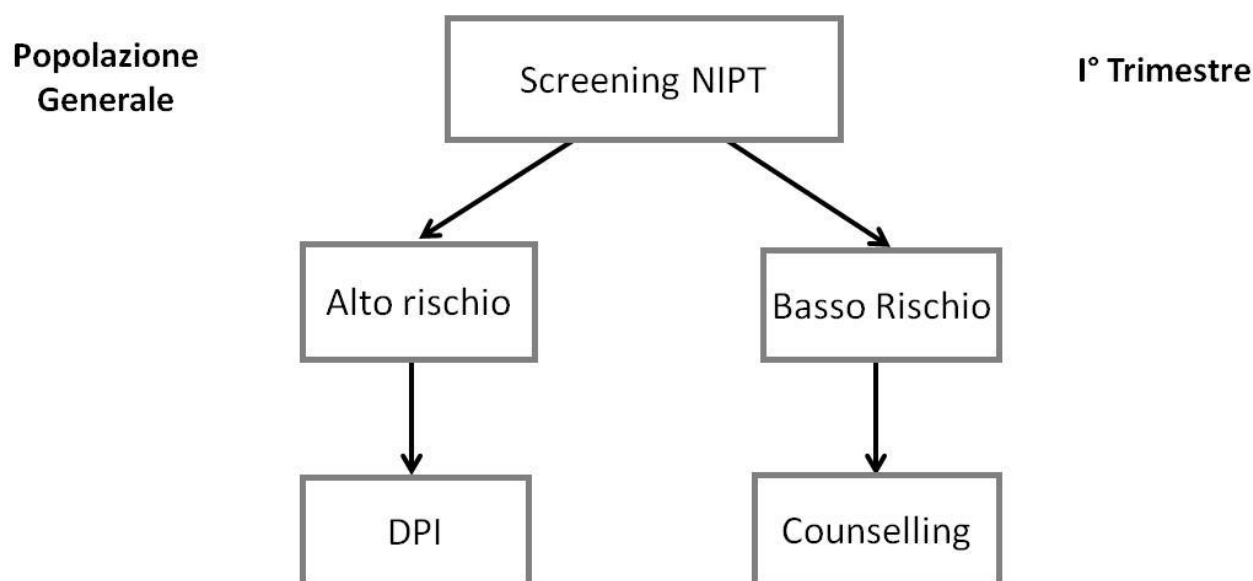
Wang JC, Sahoo T, Schonberg S, Kopita KA, Ross L, Patek K, Strom CM. Discordant noninvasive prenatal testing and cytogenetic results: a study of 109 consecutive cases. *Genet Med*. 2015;17(3):234-6.

Wapner RJ, Babiarz JE, Levy B, Stosic M, Zimmermann B, Sigurjonsson S, Wayham N, Ryan A, Banjevic M, Lacroute P, Hu J, Hall MP, Demko Z, Siddiqui A, Rabinowitz M, Gross SJ, Hill M, Benn P. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):332.e1-9.

Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM, Noblin SJ, Sullivan CM, Harbison A, Campion MW, Devary K, Devers P, Singletary CN. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Couns*. 2013;22(1):4-15.

Fig. 1

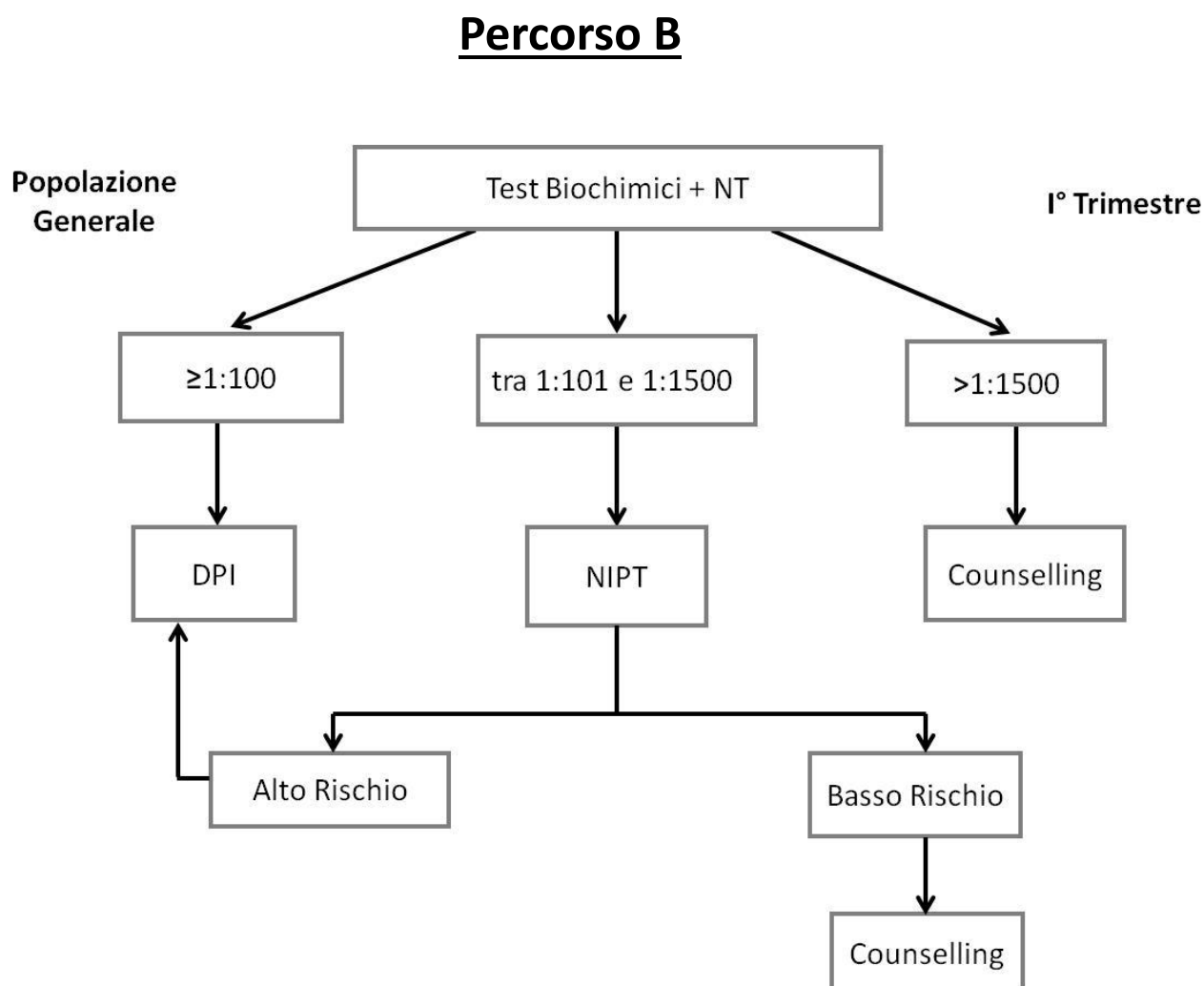
Percorso A



Caratteristiche:

- RIDUZIONE FALSI NEGATIVI** per T21, T18, T13
- RIDUZIONE FALSI POSITIVI** per T21, T18, T13
- RIDUZIONE DIAGNOSI INVASIVE**
- RIDUZIONE ABORTI SPONTANEI** legati alle procedure di prelievo
- AUMENTO DEI FALSI NEGATIVI PER ALTRE ANOMALIE CITOGENETICHE** non identificabili con la NIPT. Una riduzione di falsi negativi si potrebbe ottenere con un accurato monitoraggio ecografico della gravidanza (SMFM consult series #42,2017)
- ATTUALMENTE NON SONO STATI EFFETTUATI STUDI COSTO-BENEFICIO CHE VALUTINO** il risparmio dovuto alle diagnosi prenatali non effettuate per falsi positivi da test combinato rispetto al costo delle mancate diagnosi di altre patologie cromosomiche che non possono essere rilevate con la NIPT.
- ATTUALMENTE PIU' COSTOSO** rispetto all'attuale programma di screening prenatale e DPI.

Fig. 2



Caratteristiche:

- **RIDUZIONE FALSI NEGATIVI** per T21, T18, T13, introducendo anche la NIPT in un intervallo di rischio molto più basso rispetto al solo combinato
- **RIDUZIONE FALSI POSITIVI** per T21, T18, T13
- **RIDUZIONE DIAGNOSI INVASIVE**
- **RIDUZIONE ABORTI SPONTANEI** legati alle procedure di prelievo
- **COSTI DA VALUTARE** rispetto ai costi dei programmi attuati al momento nelle varie regioni

Tab. 1

Tabella 1: Confronto tra test di screening prenatali biochimici, ecografici, NIPT per l'identificazione di trisomia 21

Metodo	Tipo di analisi	Trimestre di gravidanza	Sensibilità (DR)	Falsi positivi
Traslucenza Nucale (NT)	Non invasivo	I trimestre	60-82%	5%
Combinato	Non invasivo	I trimestre	78-91%	5%
Tritest	Non invasivo	II trimestre	65%	5%
Quadritest	Non invasivo	II trimestre	71%	5%
NIPT	Non invasivo	I Trimestre	99.7%	<0.1%

Dati da: Cuckle H, 2014; Gil MM et al.,2017; Wilson KL et al, 2013