

Wytyczne ISUOG: zabiegi inwazyjne w diagnostyce prenatalnej

Tłumaczył lek. Jacek Paciorek dla „Medycyny Praktycznej – Ginekologii i Położnictwa”

Komitet ds. Standardów Klinicznych

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) jest organizacją naukową, która propaguje praktykę kliniczną opartą na racjonalnych przesłankach oraz wysokiej jakości dydaktykę w dziedzinie badań obrazowych w ginekologii. Komitet ISUOG ds. Standardów Klinicznych (Clinical Standards Committee – CSC) ma uprawnienia do opracowywania wytycznych praktyki klinicznej i uzgodnionych stanowisk w postaci rekomendacji edukacyjnych, stanowiących dla lekarzy źródło opartych na konsensusie opinii ekspertów w dziedzinie diagnostyki obrazowej. Wytyczne te odzwierciedlają wiedzę uznaną przez ISUOG za najlepszą w danym momencie. Chociaż ISUOG dołożyło wszelkich starań, aby wytyczne cechowały się w chwili wydania wiarygodnością, ani ISUOG, ani żaden z jego pracowników lub członków nie bierze odpowiedzialności za konsekwencje jakichkolwiek niedokładnych lub błędnych danych, opinii lub stwierdzeń rozpowszechnionych przez CSC. Dokumenty tego komitetu nie mają na celu ustalenia standardów prawnej opieki medycznej, ponieważ na interpretację danych leżących u podstaw wytycznych mogą wpływać indywidualne okoliczności, lokalne protokoły oraz dostępne środki. Zaakceptowane wytyczne można rozpowszechniać bezpłatnie za zgodą ISUOG (info@isuog.org).

WPROWADZENIE

Celem niniejszego dokumentu jest przedstawienie głównych aspektów zabiegów inwazyjnych u płodu wykonywanych w ramach diagnostyki prenatalnej. Opierając się na danych z piśmiennictwa, rozważono zagadnienia dotyczące techniki wykonywania badania, wskazania kliniczne, możliwości diagnostyczne oraz ewentualne powikłania. Ponieważ obecnie największe znaczenie przypisuje się badaniu pozakomórkowego DNA płodu, liczba zabiegów inwazyjnych w diagnostyce płodu maleje znacząco, co przekłada się w istotny sposób na praktykę kliniczną. Niniejsze wytyczne stanowią podsumowanie aktualnych danych na temat terminu, sposobu przeprowadzania oraz wskazań do zabiegów inwazyjnych wykonywanych w ramach diagnostyki prenatalnej. Klasyfikację siły zaleceń oraz poziomu wiarygodności danych wykorzystanych w niniejszych wytycznych zamieszczono w załączniku.

1. AMNIOPUNKCJA

- Amniopunkcję należy wykonywać nie wcześniej niż w 15.⁺⁰ tygodniu ciąży. **[SIŁA ZALECENIA: A]**
- Igłę 20–22 G należy wprowadzić przez powłokę brzuszną pod ciągłą kontrolą ultrasonograficzną. **[SIŁA ZALECENIA: B]**
- Nie powinno się wprowadzać igły przez miejsce przyczepu pępowiny do łożyska; należy również unikać, o ile to technicznie możliwe, wprowadzania igły przez

łożysko, zwłaszcza u kobiet Rh-ujemnych. **[SIŁA ZALECENIA: C]**

- Częstość zanieczyszczenia płynu owodniowego komórkami matki jest większa w przypadku uzyskania płynu owodniowego zabarwionego krwią oraz zabiegu wykonywanego przez osobę z mniejszym doświadczeniem. W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia próbki komórkami matki należy odrzucić pierwsze 2 ml płynu. **[SIŁA ZALECENIA: C]**

Amniopunkcja polega na przezbrzuszej aspiracji płynu owodniowego z jamy macicy. Metodę tę stosuje się od 1970 roku.¹

Technika wykonania

Iglę 20–22 G należy wprowadzić przez powłokę brzuszną pod ciągłą kontrolą ultrasonograficzną.^{2–5} Zaleca się wprowadzenie igły w zdecydowany sposób, by uniknąć napięcia błony owodniowej.³ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 1–]** W obejmującym niewielką liczbę kobiet (n = 200) badaniu z randomizacją, w którym porównywano zastosowanie igieł 20 G i 22 G podczas amniopunkcji, wykazano podobną częstość krwawień wewnątrzmacicznych (4/100 vs 8/100), jednak użycie igły większego kalibru (20 G) wiązało się z szybszym pobraniem płynu owodniowego.⁶ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]** W badaniu retrospektywnym (n = 793) odnotowano podobny odsetek obumarcia płodu w przypadku użycia igły 20 G (1,57%), 21 G (1,47%) i 22 G (1,61%).⁷

Wpływ poprowadzenia igły przez łożysko oceniono w retrospektywnych badaniach kohortowych. Odsetek obumarcia płodu był podobny w przypadku dostępu przezłożyskowego i przezbłonowego, jednak poprowadzenie igły przez łożysko wiązało się ze zwiększoną częstością pobierania płynu zabarwionego przez krew matki.^{8–11} Niemniej jednak obecnie zaleca się unikanie wprowadzania igły przez miejsce przyczepu pępowiny do łożyska; o ile to technicznie możliwe, nie powinno się także wprowadzać igły przez łożysko (zwłaszcza u kobiet Rh-ujemnych).^{2–7,12} **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 1+]**

Po wprowadzeniu igły do jamy owodniowej należy usunąć mandryn i zaaspirować (w zależności od wskazania) 15–30 ml płynu. Aspiracji płynu dokonuje operator

lub asysta; można też zastosować urządzenie aspirujące.^{3,13}

W próbkach płynu owodniowego wykrywa się komórki maczynne; według starszych doniesień mniej więcej jedna na 2 próbki zawiera ponad 20% komórek maczynnych, a w próbkach zabarwionych krwią proporcja ta wynosi co najmniej 50%.¹⁴ W badaniu retrospektywnym dotyczącym 150 próbek jako czynniki ryzyka dużego zanieczyszczenia zidentyfikowano wprowadzenie igły przez łożysko (6,0% vs 1,0%), 2 próby wprowadzenia igły (27,5% vs 2,0%) oraz niedoświadczenie osoby wykonującej zabieg.¹⁵ Na podstawie oceny serii 6332 próbek odnotowano o wiele mniejszą (0,35%) częstość ich zanieczyszczenia komórkami maczynnymi.¹⁶ W celu zminimalizowania zanieczyszczenia materiału komórkami maczynnymi zaleca się odrzucenie pierwszych 2 ml płynu.¹⁷ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]**

Wybór terminu zabiegu

W latach 90. ubiegłego wieku przeprowadzono badania z randomizacją w celu oceny bezpieczeństwa i wiarygodności diagnostycznej wczesnej amniopunkcji (<14.⁺⁰ tc.) w porównaniu z przeprowadzeniem tej procedury w II trymestrze ciąży (>15.⁺⁰ tc.). Choć wyniki badania obejmującego niewielką liczbę przypadków (n = 695) ujawniły podobną całkowitą częstość utraty ciąży (7,8% vs 7,4%) oraz wad wrodzonych u płodu (2,4% vs 2,6%),^{18,19} to wielośrodkowe badanie z randomizacją obejmujące znacznie większą liczbę przypadków (n = 4374) wykazało, że wykonanie amniopunkcji na wczesnym etapie ciąży (11.⁺⁰–12.⁺⁶ tc.) wiązało się ze znamienne większą częstością jej utraty (7,6% vs 5,9%), występowania stopy końsko-szpotawej u płodu (1,3% vs 0,1%) oraz sączenia płynu owodniowego po zabiegu (3,5% vs 1,7%) w porównaniu z przeprowadzeniem tej procedury w II trymestrze (15.⁺⁰–16.⁺⁶ tc.).^{20,21} Wynika to prawdopodobnie z obecności w I trymestrze ciąży pozazarodkowej jamy ciała lub zmniejszonej ilości płynu owodniowego w jamie owodniowej. W związku z obawami odnośnie do bezpieczeństwa towarzystwa naukowe i specjalistyczne zalecają, by amniopunkcję wykonywać najwcześniej w 15.⁺⁰ tygodniu ciąży.^{2,17,22} **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 1+]**

Aspekty laboratoryjne

Częstość nieudanych hodowli komórek z płynu owodniowego wynosi 0,1%. Pobranie płynu owodniowego zabarwionego krwią oraz wykonanie zabiegu na późnym etapie ciąży zwiększają ryzyko nieudanej hodowli komórkowej.¹⁷ W 0,25% zabiegów wykrywa się mozaicyzm komórek płynu owodniowego.¹⁷ Stan ten stanowi wskazanie do udzielenia porady genetycznej i, w zależności od wyniku, ewentualnego pobrania krwi płodu w celu wykluczenia u niego rzeczywistego mozaicyzmu.¹⁷ Ryzyko nieudanej hodowli zwiększa się wraz z wiekiem ciążowym. W badaniu retrospektywnym dotyczącym amniopunkcji po 28. tygodniu ciąży stwierdzono, że częstość nieudanych hodowli wynosi 9,7%.²³ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]**

Powikłania

- Jak wynika z danych z piśmiennictwa, w przypadku wykonania amniopunkcji dodatkowe ryzyko utraty ciąży w porównaniu z grupą kontrolną waha się w granicach 0,1–1%; w ostatnich doniesieniach odnotowano dane zbliżone do dolnej granicy tego zakresu. **[SIŁA ZALECENIA: B]**
- Ryzyko pęknięcia błon płodowych po amniopunkcji wynosi 1–2%; rokowanie w takich przypadkach może być lepsze niż w razie samoistnego przedwczesnego odpłynięcia płynu owodniowego w ciąży niedonoszonej. **[SIŁA ZALECENIA: B]**
- Uszkodzenie płodu lub poważne powikłania u matki występują rzadko. **[SIŁA ZALECENIA: D]**
- Doświadczenie oraz umiejętności osoby wykonującej zabieg mogą zmniejszyć ryzyko utraty ciąży związanej z zabiegiem. Prawdopodobieństwo to zwiększa się wraz z liczbą podjętych prób, po uzyskaniu płynu zabarwionego krwią oraz w razie wykrycia nieprawidłowości u płodu. Związek innych czynników ryzyka z powikłaniami jest mniej jednoznaczny. **[SIŁA ZALECENIA: C]**

Utrata ciąży

Większość danych dotyczących utraty ciąży po amniopunkcji pochodzi z badań obserwacyjnych. Przeprowadzono tylko jedno badanie z randomizacją – w Danii

w 1986 roku – w którym 4606 ciężarnych z grupy małego ryzyka przydzielono losowo do grupy, w której wykonano amniopunkcję, bądź do grupy, w której zastosowano postępowanie wyczekujące. Odsetek utraty ciąży w grupie amniopunkcji był równy 1,7, a w grupie kontrolnej – 0,7; ryzyko netto wynikające z wykonania zabiegu wynosiło zatem 1 punkt procentowy.¹² **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 1+]** Kilka późniejszych badań obserwacyjnych wykazało mniejsze lub większe ryzyko związane z zabiegiem, a na podstawie przeprowadzonej ostatnio metaanalizy ważone sumaryczne ryzyko poronienia po amniopunkcji określono na 0,11% (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI]: od –0,04 do 0,26%).²⁴ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]** Jak wykazał opublikowany w 2016 roku przegląd przeprowadzony w Danii, obejmujący 147987 zabiegów, częstość poronień po 28 i 42 dniach od wykonania amniopunkcji wynosiła odpowiednio 0,56% i 0,09%.²⁵ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]**

Sączenie płynu owodniowego

Ryzyko sączenia płynu owodniowego po amniopunkcji wzrasta w razie jej wykonania po 24. tygodniu ciąży. Według doniesień częstość występowania tego powikłania waha się w granicach 1–2%.^{17,19,26} W przypadku sączenia płynu owodniowego po amniopunkcji często dochodzi jednak do samoistnego uszczelnienia błon płodowych, a ryzyko utraty ciąży jest istotnie mniejsze niż w przypadku samoistnego pęknięcia błon płodowych w tym samym wieku ciążowym.²⁷ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]**

Zapalenie błon płodowych

Wykazano, że ryzyko zapalenia błon płodowych i zakażenia wewnątrzmacicznego po amniopunkcji wykonanej z powodu podejrzenia wad genetycznych jest niewielkie (<0,1%).¹⁷

Uszkodzenie płodu igłą

Uszkodzenie płodu igłą zdarza się niezmiernie rzadko.¹⁷ W starszych doniesieniach odnotowywano pojedyncze przypadki uszkodzenia płodu, zwłaszcza podczas za-

biegów wykonanych bez kontroli ultrasonograficznej; do urazów tych należało uszkodzenie oka,²⁸ skóry (zaciągnięcie i zbliznowacenie),^{29,30} ścięgna,²⁹ naczyń płodu³¹ czy mózgowia (w tym porencefalia)^{32,33}. **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 3]**

Powikłania matczyne

Opisano bardzo małą liczbę przypadków ciężkich powikłań matczynek związanych z amniopunkcją, obejmujących sepsę, a nawet zgon.³⁴⁻³⁸ Zdarzenia te mogą być spowodowane nieumyślnym nakłuciem jelita. Czynnikiem ryzyka zakażenia matki są także drobnoustroje, które mogą kolonizować żel ultrasonograficzny oraz głowicę ultrasonograficzną.² **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 3]**

Czynniki ryzyka powikłań

Jak wykazano, ryzyko utraty ciąży jest mniejsze, gdy osoba przeprowadzająca amniopunkcję ma duże doświadczenie (>100 zabiegów rocznie).² **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]** Wraz ze wzrostem liczby podjętych prób (≥3) zwiększa się ryzyko utraty ciąży. Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż 2 nakłuć, wskazuje się na zasadność odroczenia zabiegu o 24 godziny.^{3,22}

Obecność wad strukturalnych płodu sama w sobie zwiększa ryzyko poronienia, a amniopunkcja przeprowadzona w takich przypadkach dodatkowo przyczynia się do wzrostu tego wskaźnika.²² Krwista lub podbarwiona (np. brązowawa) próbka płynu może wskazywać na krwawienie wewnątrzowodniowe i według doniesień z piśmiennictwa koreluje z większym ryzykiem utraty ciąży po zabiegu. Prawdopodobną przyczyną tego faktu jest związek krwawienia wewnątrzowodniowego z nieprawidłowościami łożyska.^{22,39} **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]** Według ekspertów umiejętności osoby wykonującej amniopunkcję należy poddać ocenie, gdy częstość utraty ciąży po zabiegu przekracza 4 przypadki na 100 kolejnych zabiegów.^{2,40} **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]**

Mimo braku jednoznacznych dowodów przypuszcza się, że ryzyko utraty ciąży po amniopunkcji jest zwiększone przez kilka czynników, w tym: mięśniaki macicy, wady macicy będące następstwem nieprawidłowego

rozwoju przewodów Müllera, oddzielenie się kosmówki i owodni, krwiak zakosmówkowy, przebyte lub aktualne krwawienie z dróg rodnych, wskaźnik masy ciała matki przekraczający 40 kg/m², wielorództwo (>3 porody), jawne zakażenie pochwy oraz przebyte co najmniej 3 poronienia.^{22,41,42} **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+/2-]**

2. BIOPSJA KOSMÓWKI

- Biopsję kosmówki (*chorionic villus sampling – CVS*) należy wykonywać po 10.⁺⁰ tygodniu ciąży. **[SIŁA ZALECENIA: A]**
- Zabieg ten można przeprowadzić drogą przezbrzuszną lub przezszyjkową, w zależności od doświadczenia i preferencji wykonującej go osoby lub lokalizacji łożyska.
- Nie przeprowadzono badań z randomizacją dotyczących częstości utraty ciąży po CVS, które obejmowałyby grupę kontrolną ciężarnych niepoddanych temu zabiegowi, natomiast badania obserwacyjne wykazują, że częstość ta jest stosunkowo mała (0,2–2%). **[SIŁA ZALECENIA: B]**
- Ryzyko poronienia po CVS zależy prawdopodobnie od doświadczenia osoby wykonującej zabieg. Ryzyko to zwiększają ponawiane wprowadzanie igły i wiek ciążowy poniżej 10. tygodnia. **[SIŁA ZALECENIA: B]**

Biopsja kosmówki polega na pobraniu komórek trofoblastu z łożyska. Procedurę tę opisano po raz pierwszy w Chinach w połowie lat 70. ubiegłego wieku,⁴³ a do praktyki klinicznej wprowadzono na początku następnej dekady⁴⁴.

Technika wykonania

Iglę należy wprowadzić do łożyska pod ciągłą kontrolą ultrasonograficzną. Zazwyczaj cel osiąga się albo z wolnej ręki, albo z wykorzystaniem przystawki biopsyjnej. Ponieważ nie ma danych porównujących bezpieczeństwo lub skuteczność obu tych metod, ich wybór zależy od doświadczenia i preferencji osoby wykonującej zabieg.^{2,45}

Dostęp do łożyska można uzyskać drogą przezbrzuszną albo przezszyjkową. W badaniu z randomizacją obejmującym 3873 kobiety w ciąży pojedynczej (7.–12. tc., choć w większości >10. tc.) w przypadku

obu metod odnotowano podobną częstość utraty ciąży (odpowiednio 2,3% vs 2,5%) oraz pomyślnego pobrania materiału (odpowiednio 95% vs 94%).⁴⁶ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 1+]**

Dostęp przezbrzuszny

Przed wykonaniem przezbrzuszej CVS można zastosować znieczulenie miejscowe.² **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]** Do przeprowadzenia badania używa się pojedynczej igły 17–20 G lub dwuigłowego zestawu igły zewnętrznej 17/19 G i wewnętrznej 19/20 G.⁴⁷ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 1–]** Po osiągnięciu przez igłę właściwego miejsca w łożysku wykonuje się 1–10 ruchów w przód i w tył, utrzymując podciśnienie i jednocześnie dokonuje się pobrania próbek – ręcznie przez asystę albo z wykorzystaniem aspiratora podciśnieniowego.^{3,45,48}

Dostęp przeszzyjkowy

Kleszczyki biopsyjne wprowadza się przez pochwę i kanał szyjki macicy do trofoblastu; można też zastosować kaniulę z plastikowym lub metalowym mandrynem, dokonując aspiracji strzykawką.³ W badaniu z randomizacją obejmującym 200 kobiet poddanych CVS w 10.⁺⁰–12.⁺⁶ tygodniu ciąży wykazano podobne odsetki uszkodzenia łożyska i skuteczności w przypadku stosowania kleszczyków biopsyjnych oraz kaniuli; **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 1–]** jednak pierwsza z metod jest preferowana zarówno przez osoby wykonujące badanie, jak i pacjentki.⁴⁹

Należy dokonać wzrokowej oceny ilości pobranych w próbce kosmków. Do uzyskania wiarygodnego wyniku konieczne jest uzyskanie co najmniej 5 mg kosmków w każdej z próbek.³ Niepowodzenie w pobraniu tego materiału odnotowuje się w 2,5–4,8% zabiegów.^{2,45}

Wybór terminu zabiegu

Nie należy wykonywać CVS przed 10.⁺⁰ tygodniem ciąży z powodu większego ryzyka jej utraty oraz wystąpienia powikłań.^{2,17} Doniesienia pochodzące z początku lat 90. ubiegłego wieku zwróciły uwagę na zwiększony w porównaniu z populacją ogólną odsetek zespołu hipoplazji ustno-szczękowo-kończynowej (*limb reduc-*

tion oromandibular hypoplasia) u płodów kobiet poddanych CVS przed 10. tygodniem ciąży. Nie uzyskano wystarczających danych, aby odrzucić lub potwierdzić istnienie związku przyczynowego między wykonaniem CVS a wystąpieniem wspomnianych wad. Jak się przypuszcza, przerwanie ukrwienia przed 10. tygodniem ciąży częściej powoduje zaburzenia rozwoju kończyn i żuchwy.^{3,50,51} **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 3]**

Aspekty laboratoryjne

Nieudana hodowla cytotrofoblastu zdarza się w przypadku mniej niż 0,5% zabiegów, w których pobrano co najmniej 5 mg kosmków.⁴⁹ W takich sytuacjach dochodzi niekiedy do zanieczyszczenia materiału matczynymi komórkami doczesnej, co można ograniczyć, oddzielając komórki doczesnej i krew od kosmków pod mikroskopem stereoskopowym.⁵² **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2–]** Mozaicyzm komórek łożyska wykrywa się w 1% zabiegów.¹⁷ W takich przypadkach zaleca się udzielenie porady genetycznej; wskazane może być wykonanie amniopunkcji w celu odróżnienia prawdziwego mozaicyzmu u płodu od zaburzenia ograniczonego do łożyska.¹⁷

Powikłania

Utrata ciąży

Nie przeprowadzono badań z randomizacją dotyczących ryzyka utraty ciąży u kobiet poddanych CVS w porównaniu z kobietami, u których nie wykonano tej procedury. Wszystkie dane dotyczące związanego z zabiegiem ryzyka poronienia pochodzą zatem z retrospektywnych badań kohortowych.

Przeprowadzenie CVS wiązało się z dodatkowym 0,2–2-procentowym ryzykiem utraty ciąży w porównaniu z odnotowanym u kobiet z grupy kontrolnej.^{2,24} Ryzyko to jest przypuszczalnie mniejsze w przypadku wykonywania CVS w ośrodkach dysponujących doświadczeniem i zmniejsza się wraz ze jego wzrostem; częstość utraty ciąży waha się między 1/150 a 1/500.^{2,53} Na podstawie badania retrospektywnego wykorzystującego dane z duńskiego rejestru, obejmującego 31 355 przeprowadzonych CVS, całkowity odsetek utraty ciąży

po tym badaniu określono na 1,9 (w porównaniu z 1,4 po amniopunkcji); częstość poronień była odwrotnie proporcjonalna do liczby zabiegów przeprowadzanych na danym oddziale i wzrastała o 40% na oddziałach wykonujących mniej niż 1500 zabiegów w porównaniu z oddziałami wykonującymi więcej niż 1500 CVS rocznie.⁴⁰ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]** Przeprowadzony w 2016 roku nowy przegląd tej samej bazy danych wykazał, że wykonanie CVS praktycznie nie wpływa na odsetek utraty ciąży (ryzyko poronienia wynosi 0,21% po 21 dniach od CVS).²⁵ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]** Wyniki te są zbieżne z uzyskanymi w badaniu retrospektywnym obejmującym dużą liczbę przypadków, porównującym częstość poronień u 5243 kobiet poddanych CVS (2,7%) i 4917 kobiet z grupy kontrolnej (3,3%).⁵⁴ Jak stwierdzono na podstawie przeprowadzonej ostatnio metaanalizy, odsetek utraty ciąży po CVS nie jest przypuszczalnie znamienne większy niż u kobiet niepoddanych takiemu zabiegowi (ryzyko sumaryczne <24. tc.: 0,22% [95% CI: od -0,71% do 1,16%]);²⁴ w szacunkach tych nie uwzględniono wyników wspomnianego przeglądu duńskiej bazy danych z 2016 roku.²⁵ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]**

Odsetek utraty ciąży po CVS wykonywanej drogą przeszłykową w serii badań retrospektywnych obejmujących 1251 zabiegów określono na 2,5;⁵⁵ bardzo podobne wskaźniki częstości (odpowiednio 2,5% vs 2,3%) stwierdzono w badaniu z randomizacją obejmującym dużą liczbę przypadków, porównującym drogę przeszłykową z drogą przezbrzuszną.⁴⁶ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 1+]** W badaniu z randomizacją porównano wyniki CVS wykonywanej drogą przezbrzuszną z wynikami amniopunkcji w II trymestrze ciąży i nie stwierdzono znamiennej różnicy w całkowitej częstości utraty ciąży (6,3% vs 7%; ryzyko względne [*relative risk* – RR]: 0,90; 95% CI: 0,66–1,23).⁵⁶ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 1–]** W metaanalizie 4 badań z randomizacją wykazano jednak, że w porównaniu z amniopunkcją przeprowadzaną w II trymestrze ciąży CVS wykonana drogą przeszłykową niesie ze sobą znamienne większe ryzyko utraty ciąży (RR: 1,40; 95% CI: 1,09–1,81) oraz poronienia samistnego (RR: 1,50; 95% CI: 1,07–2,11).⁵⁷

Krwawienie z dróg rodnych

Krwawienie z dróg rodnych po CVS występuje w 10% przypadków.^{52,53} Przypuszczalnie zdarza się częściej po wykonaniu procedury z dostępu przeszłykowego (do 30% przypadków) niż wówczas, gdy przeprowadza się ją z dostępu przezbrzusznego.⁵² **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2–]**

Rzadkie powikłania

Ryzyko sączenia płynu owodniowego po CVS jest znikome; powikłanie to występuje po przeprowadzeniu mniej niż 0,5% zabiegów.⁵² **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2–]** Uzyskano nieliczne jednoznaczne dane dotyczące ryzyka utraty ciąży w takich przypadkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia błon płodowych i zakażenia wewnątrzmacicznego po CVS jest skrajnie małe (1–2/3000).⁵² **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2–]** Nie opisano przypadku wstrząsu septycznego ani zgonu matki po CVS.

Związek CVS ze stanem przedrzucawkowym oraz wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania

Opublikowano doniesienia wiążące CVS z rozwojem w późniejszym okresie ciąży stanu przedrzucawkowego, do którego miałyby dojść prawdopodobnie na skutek uszkodzenia łożyska; jednak w poszczególnych badaniach odnotowano różne wyniki pod tym względem, a w metaanalizie nie udało się wykazać takiego związku.⁵⁸ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]** W badaniu kliniczno-kontrolnym nie wykazano również związku między CVS a wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania (*intrauterine growth restriction* – IUGR); jak ujawniła analiza regresji, o większym odsetku występowania stanu przedrzucawkowego w grupie, w której wykonano CVS, decydowały czynniki zakłócające pochodzenia matczynego i płodowego (np. małe stężenie ciążowego białka osocowego A, zwiększony opór w tętnicy macicznej).⁵⁹ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]**

Czynniki ryzyka powikłań

Jak wykazano, ryzyko utraty ciąży jest mniejsze, gdy przeprowadzający CVS wykonuje więcej niż 100 zabiegów rocznie.² Według ekspertów umiejętności osoby wykonującej badanie należy poddać ocenie, gdy częstość utraty ciąży i niepobrania materiału przekracza odpowiednio 8/100 oraz 5/100 kolejnych zabiegów.²

Na podstawie badania retrospektywnego obejmującego dużo liczbę przypadków stwierdzono, że do czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem poronienia po CVS należą rasa afroamerykańska matki, co najmniej 2 aspiracje lub wprowadzenia igły, silne krwawienie po zabiegu, wiek matki poniżej 25. roku życia i wiek ciążowy podczas CVS poniżej 10. tygodnia.⁵⁴ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]** Obecność anomalii strukturalnych płodu oraz zwiększona przezierność karku wiążą się z podwyższonym ryzykiem wyjściowym poronienia.² Ryzyko to wzrasta jeszcze po CVS. Wysłunięto też przypuszczenie, że czynnikiem predykcynym ryzyka utraty ciąży po CVS są większe stężenia ciążowego białka osoczonego A w surowicy matki. U podłoża tej zależności leży prawdopodobnie korelacja między małym stężeniem tego białka a zaburzeniami dotyczącymi łożyska.⁶⁰ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]**

Istnieją liczne czynniki prawdopodobnie zwiększające ryzyko utraty ciąży po CVS, choć nie udowodniono ich wpływu w sposób przekonujący. Do grupy tej należą: mięśniaki macicy, zaawansowany wiek matki, wady macicy, oddzielenie się kosmówki i owodni, krwiak zakosmówkowy, uprzednie lub aktualne krwawienie z dróg rodnych w czasie ciąży, tyłozgięcie macicy oraz utrzymująca się po zabiegu bradykardia u płodu.^{3,22} **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2-]**

3. POBRANIE KRWI PŁODU

- Pobrania krwi płodu należy dokonać drogą przezbrzuszną po 18.⁺⁰ tygodniu ciąży z użyciem igły 20–22 G, pod kontrolą ultrasonograficzną.
- Najczęstsze wskazania do pobrania krwi płodu stanowią powzięte po amniopunkcji podejrzenie mozaicyzmu chromosomowego oraz konieczność oceny hematologicznej płodu.
- Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem utraty

ciąży po pobraniu krwi płodu obejmują jego wady strukturalne (w tym obrzęk uogólniony), IUGR oraz prawdopodobnie wiek ciążowy poniżej 24. tygodnia. **[SIŁA ZALECENIA: B]**

Opisano kilka dróg dostępu do żyły pępowinowej w celu pobrania krwi płodu, między innymi punkcję pępowiny (kordocenteza – w miejscu przyczepu pępowiny do łożyska lub w obrębie wolnej pętli pępowiny) oraz nakłucie wewnątrzwartrobowego odcinka żyły poprzez wątrobę płodu. Termin kordocenteza odnosi się do nakłucia pępowiny (żyły pępowinowej) pod kontrolą ultrasonograficzną w celach diagnostycznych (pobranie krwi płodu) albo terapeutycznych (wewnątrzmaciczne przetoczenie krwi lub podanie leku). Pierwszy opis serii przypadków pobrania krwi płodu opublikowano w 1987 roku.⁶¹ Procedurę tę należy wykonywać po 18.⁺⁰ tygodniu ciąży, gdyż ryzyko utraty ciąży przed tym terminem jest większe.⁶²

Technika wykonania

Iglę 20–22 G wprowadza się przez powłokę brzuszną pod ciągłą kontrolą ultrasonograficzną i umieszcza w żyłę pępowinowej. Częściej stosuje się technikę z wolnej ręki, choć niektórzy preferują użycie prowadnicy. Jeśli łożysko jest zlokalizowane na przedniej ścianie macicy, zaleca się nakłucie pępowiny na poziomie przyczepu do łożyska; jeśli narząd ten znajduje się na ścianie tylnej, krew pobiera się z wolnej pętli pępowiny lub ze śródbrzuszego odcinka żyły pępowinowej.⁶² **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]**

Po uwidocznieniu igły umieszczonej w miejscu docelowym przydatne może być jej przepłukanie 0,9-procentowym roztworem NaCl w celu potwierdzenia prawidłowego położenia. Należy zachować ostrożność, by nie nakłuć tętnic pępowinowych. Asysta lub operator podejmuje próbę aspiracji, aż do uzyskania krwi. W badaniu pod mikroskopem (automatyczny analizator krwi) należy potwierdzić pochodzenie pobranej krwi (ocena średniej objętości krwinki lub z użyciem szybkiego testu [tj. testu Kleihauera i Betkego lub testu Apt]).⁶²

Jeśli dostęp do pępowiny jest utrudniony lub nie udało się pobrać krwi z miejsca przyczepu pępowiny do łożyska, alternatywne miejsce pobrania stanowi żyła wewnątrzwartrobowa.⁶³ Dodatkowe korzyści pobrania

krwi płodu z żyły wewnątrzwartrobowej obejmują brak powikłań dotyczących pępowiny, zmniejszone ryzyko utraty krwi przez płód i krwotoku płodowo-matczynego oraz pewność płodowego pochodzenia krwi w próbce.

Utrata ciąży

Ryzyko utraty ciąży po pobraniu krwi płodu wynosi 1–2%.⁶⁴⁻⁶⁶ Jak stwierdzono w badaniu retrospektywnym z udziałem dużej grupy (n = 1821) kobiet, u których dokonano pomyślnego pobrania krwi płodu, ryzyko utraty ciąży po wykonaniu zabiegu jest równe 3,2% w porównaniu z 1,8% w dobranej grupie kontrolnej, co oznacza, że odsetek netto utraty ciąży wynosi 1,4.⁶⁴ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]**

Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem utraty ciąży po pobraniu krwi płodu obejmują obecność jego wad, IUGR oraz wiek ciążowy poniżej 24. tygodnia. W badaniu retrospektywnym obejmującym małą liczbę przypadków wykazano, że częstość utraty ciąży wynosiła 14% (4/29) w przypadku uwidocznienia wad strukturalnych oraz 25% (9/36) w razie wykrycia obrzęku uogólnionego w porównaniu z jedynie 1% (1/76) u płodów o prawidłowym wyglądzie w badaniu ultrasonograficznym (USG).⁶⁵ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]** Również inne badanie retrospektywne, dotyczące znacznie większej liczby przypadków (n = 1878), ujawniło zwiększoną częstość utraty ciąży u płodów z nasilonym IUGR (8,9%) lub wadami strukturalnymi (13,1%) w porównaniu z 1% odnotowanym u płodów o prawidłowym wyglądzie w USG.⁶⁶ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]** Ponadto w badaniu retrospektywnym obejmującym dużą serię (n = 2010) zabiegów wykazano, że częstość utraty ciąży związanej z pobraniem krwi płodu może być większa przed 24. tygodniem niż w późniejszym okresie (2,7% vs 1,9%).⁶⁷ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]**

Pobraniem krwi płodu powinny dokonywać jedynie osoby doświadczone. Choć nie opublikowano na ten temat wiarygodnych danych, ocenia się, że ryzyko powikłań lub niepowodzenia zabiegu zmniejsza się wraz z doświadczeniem operatora.

4. KWALIFIKACJA DO INWAZYJNEJ DIAGNOSTYKI PRENATALNEJ

- Każde badanie inwazyjne powinno poprzedzać szczegółowa porada, obejmująca przedstawienie oczekiwanych korzyści, ryzyka oraz technicznych aspektów badania.
- Obecnie uzasadnione wskazania do inwazyjnej diagnostyki prenatalnej obejmują zwiększone ryzyko u płodu: nieprawidłowości chromosomowych, dziedzicznych chorób genetycznych lub metabolicznych oraz niektórych zakażeń okołoporodowych.

Przed wykonaniem prenatalnego zabiegu diagnostycznego niezbędne jest udzielenie porady rodzicom. Konsultację może przeprowadzić specjalista w zakresie położnictwa lub perinatologii, który wykonuje takie zabiegi, genetyk bądź przeszkolona położna. **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]** Należy przedstawić i omówić następujące problemy:² korzyści i ryzyko inwazyjnej diagnostyki prenatalnej w porównaniu z badaniami przesiewowymi;^{17,22} różnice wiarygodności wyników między CVS a amniopunkcją, powikłania, różny termin wykonania zabiegu oraz sposób przerwania ciąży w przypadku nieprawidłowych wyników;²² ryzyko związanej z zabiegiem utraty ciąży oszacowane w skali krajowej i lokalnej; wiarygodność i ograniczenia poszczególnych badań laboratoryjnych z podaniem informacji na temat odsetka wyników niejednoznacznych i czasu oczekiwania na wynik; metody przekazania wyników; wskazania do zasięgnięcia porady lekarskiej po badaniu; potrzebę profilaktycznego podania immunoglobuliny anty-D po zabiegu u kobiet Rh-ujemnych, u których nie wykryto przeciwciał.^{2,22} Na koniec szczegółowej rozmowy informacyjnej należy uzyskać od kobiety pisemną zgodę na wykonanie badania.²

Wskazania do amniopunkcji lub CVS

Obecnie uzasadnione wskazania do inwazyjnej diagnostyki prenatalnej z przeprowadzeniem amniopunkcji lub CVS obejmują: zwiększone ryzyko aneuploidii u płodu, zwiększone ryzyko znanej choroby genetycznej lub biochemicznej u płodu, występowanie u matki choroby zakaźnej możliwej do przeniesienia na dziecko oraz, w pewnych okolicznościach, życzenie matki.

Zwiększone ryzyko aneuploidii u płodu [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]

Zwiększone ryzyko aneuploidii można stwierdzić na podstawie: wyniku testu przesiewowego (test złożony I trymestru; badanie pozakomórkowego DNA płodu / nieinwazyjny test prenatalny; badanie biochemiczne II trymestru, takie jak test potrójny lub poczwórny); nieprawidłowego wyniku USG (wada strukturalna płodu często wiążąca się z zaburzeniami chromosomowymi); obciążonego wywiadu położniczego (pre- lub postnatalne potwierdzenie aneuploidii we wcześniejszej ciąży) lub wywiadu rodzinnego (nosiciel zrównoważonej translokacji lub inwersji chromosomowej, aneuploidia lub mozaicyzm w przypadku aneuploidii u któregoś z rodziców).¹⁷

Zaawansowany wiek matki (>35. rż.) nie powinien stanowić sam w sobie wskazania do zabiegu inwazyjnego, choć w niektórych krajach czynnik ten wciąż należy do kryteriów kwalifikacji do takich procedur.^{4,17}

Poczęcie uzyskanych w wyniku zastosowania technik rozrodu wspomaganego nie uważa się za uzasadnione wskazanie do inwazyjnej diagnostyki prenatalnej. Jednak w przypadku ciąży poczętej w wyniku wstrzyknięcia plemnika do cytoplazmy komórki jajowej z powodu oligozoospermii należy poinformować przyszłych rodziców o zwiększonym ryzyku powodujących niepłodność wad chromosomowych plemnika, które mogą zostać przekazane potomstwu płci męskiej.

Zwiększone ryzyko znanej choroby genetycznej lub biochemicznej u płodu¹⁷ [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]

Zwiększone ryzyko może się wiązać z dziedziczną chorobą w rodzinie, w której rozpoznano mutację lub zmianę biochemiczną; z płodem płci męskiej oraz nosicielstwem choroby dziedziczonej z chromosomem X u ciężarnej; z nosicielstwem u obojga rodziców zaburzenia dziedzicznego autosomalnie recesywnie.

Choroba zakaźna przenoszona przez matkę¹⁷ [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]

Jeśli u matki stwierdzono zakażenie pierwotne toksoplazmą, wirusem cytomegalii lub różyczki albo sero-

konwersję świadcząca o toksoplazmoziozie, cytomegalii lub różyczce, wskazane może być wykonanie badania inwazyjnego w celu potwierdzenia lub wykluczenia przeniesienia zakażenia na płód.

Życzenie matki [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]

Życzenia matki jako odrębnego kryterium kwalifikacji nie traktuje się powszechnie jako uzasadnionego wskazania do inwazyjnej diagnostyki prenatalnej, choć w wyjątkowych okolicznościach, na przykład silnego niepokoju rodziców, oraz po udzieleniu wyczerpujących informacji perinatolog może wyrazić zgodę na zabieg.

Wskazania do pobrania krwi płodu [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]

Najczęstszym wskazaniem do pobrania krwi płodu jest powzięte po amniopunkcji podejrzenie mozaicyzmu chromosomowego oraz konieczność wykonania badania hematologicznego u płodu (ocena nasilenia niedokrwistości czy liczby płytek krwi lub limfocytów).^{17,62}

Rzadko natomiast wykonuje się obecnie omawianą procedurę z następujących wskazań (bardziej uzasadnione są w ich przypadku CVS lub amniopunkcja):^{17,62} oznaczenie pełnego kariotypu, oznaczenie grupy krwi oraz antygenów płytkowych, badanie genetyczne, zakażenie, badania laboratoryjne osocza lub surowicy (np. metabolity, hormony).

5. LISTA PROCEDUR WYKONYWANYCH PRZED ZABIEGIEM I PO JEGO PRZEPROWADZENIU

- Przed wykonaniem inwazyjnego zabiegu prenatalnego należy przeprowadzić u kobiety ocenę statusu czynnika Rh oraz badanie w kierunku alloprzeciwciał w surowicy; w ciągu 72 godzin po zabiegu należy podać profilaktycznie immunoglobulinę anti-D kobietom, u których nie wykryto przeciwciał anti-D, chyba że również domniemany ojciec dziecka jest Rh-ujemny.
- Nie zaleca się powszechnego badania krwi w kierunku wirusów przenoszonych drogą krwionośną (wirus

zapalenia wątroby typu B [*hepatitis B virus* – HBV] i C [*hepatitis C virus* – HCV] oraz ludzkiego wirusa niedoboru odporności [*human immunodeficiency virus* – HIV]).

- Obecnie nie zaleca się stosowania profilaktyki antybiotykowej przed zabiegiem inwazyjnym.
- Podczas wykonywania badania należy przestrzegać podstawowych zasad aseptyki.

Oznaczenie grupy krwi matki i profilaktyka w przypadku ujemnego czynnika Rh [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]

Według wszystkich aktualnych wytycznych przed zabiegiem inwazyjnym należy wykonać u kobiet badanie w kierunku czynnika Rh oraz obecności alloprzeciwciał.⁶⁸ Zdecydowanie zaleca się stosowanie profilaktyki po zabiegu inwazyjnym u kobiet Rh-ujemnych i niemających przeciwciał, gdy ojciec dziecka jest Rh-dodatni (chyba że na podstawie oznaczenia pozakomórkowego DNA płodu w surowicy matki stwierdzono, iż płód jest Rh-ujemny). Powszechnie stosuje się pojedynczą dawkę domięśniową immunoglobuliny anti-D w postaci gotowego preparatu.⁶⁸ W prospektywnej serii przypadków obejmującej 361 kobiet Rh-ujemnych, które przeszły amniopunkcję i nie zostały poddane profilaktyce anti-D, po czym urodziły dziecko Rh-dodatnie, u 5 (1,4%) stwierdzono przeciwciała anti-D; u żadnego dziecka nie wykryto następstw klinicznych.⁶⁹ W serii 115 przypadków odsetek dzieci mających przeciwciała anti-D wyniósł 3,4; jedno z tych 4 dzieci wymagało 2 transfuzji wymiennych, jednak w wieku 2 lat jego rozwój był prawidłowy.⁷⁰ Profilaktyczne podanie immunoglobuliny anti-D po amniopunkcji zaleca się od końca lat 70. ubiegłego wieku,⁷¹ a w opisie serii 944 przypadków kobiet Rh-ujemnych, które poddano leczeniu zapobiegawczemu, u żadnej nie stwierdzono immunizacji.⁷²

Badanie krwi matki w kierunku wirusów przenoszonych drogą krwionośną

Ryzyko przeniesienia wirusa na płód w wyniku badania inwazyjnego jest znikome i ograniczone prawdopodobnie do ciężarnych z dużą wiremą.⁷³

Profilaktyka antybiotykowa

Przeprowadzono tylko jedno badanie z randomizacją dotyczące profilaktycznego podania antybiotyków (azytromycyny) przed amniopunkcją (n = 34 923): w grupie przyjmującej azytromycynę (n = 21 219) odnotowano mniejszą częstość poronień związanych z zabiegiem (0,03%) i przedwczesnego pęknięcia błon płodowych w ciąży niedonoszonej (0,06%) w porównaniu z grupą niestosującą antybiotyków (odpowiednio 0,28% i 1,12%, n = 12 529).⁷⁴ [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 1–] Jednak publikacja wyników tego badania wywołała debatę naukową i prawną,^{75–77} a same wyniki należy interpretować z ostrożnością. W badaniu retrospektywnym obejmującym znacznie mniejszą liczbę kobiet (n = 1744) nie wykazano różnic w częstości utraty ciąży między pacjentkami przyjmującymi profilaktycznie antybiotyki (amoksycylina z kwasem klawulanowym lub azytromycyna – 1,3%) i niestosującymi tych leków (1,2%).⁷⁸ [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]

Towarzystwa naukowe nie zalecają obecnie stosowania profilaktyki antybiotykowej przed zabiegiem z powodu braku wystarczającej liczby badań wysokiej jakości, które pozwoliłyby ocenić jej skuteczność.⁷⁹

Przed- i pozabiegowe USG [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]

Przed wykonaniem zabiegu inwazyjnego należy określić w USG następujące parametry: liczbę płodów i ich żywotność, lokalizację łożyska, objętość płynu owodniowego oraz wiek ciąży.³ Badanie ultrasonograficzne przeprowadza się powszechnie również po zabiegu inwazyjnym w celu ustalenia częstotliwości rytmu serca płodu, oceny łożyska (obecność krwiaka) i objętości płynu owodniowego. Badanie można wykonać bezpośrednio po zabiegu lub kilka dni później, w zależności od przyjętych w danym ośrodku procedur.²²

Aseptyka [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]

W celu zminimalizowania ryzyka zakażenia płodu i matki podczas wykonywania zabiegu inwazyjnego należy przestrzegać podstawowych zasad aseptyki. Zaleca się użycie tacki z jałowymi rękawicami, gazikami, kleszczykami i igłami.³ Przed CVS wykonywaną dro-

gą przezbrzuszną, amniopunkcją czy pobraniem krwi płodu należy przemyć skórę brzucha matki roztworem antyseptycznym (chlorheksydyna lub jodyna), a następnie nakryć jałowym obłożeniem. Powszechnie stosuje się jałowe osłonki na głowicę, choć można ją również odkazić. Zdecydowanie zaleca się użycie jałowego żelu w jednorazowym opakowaniu w celu uniknięcia skażenia bakteriami. Przed wykonaniem CVS drogą przezszykową należy założyć jałowy wziernik i przemyć roztworem antyseptycznym zarówno szyjkę macicy, jak i ściany pochwy.^{2,3,5}

Znieczulenie miejscowe

W przeprowadzonej ostatnio metaanalizie Cochrane uwzględniono 5 badań z randomizacją oceniających różne metody znieczulenia do amniopunkcji; nie zaprojektowano analogicznych badań z randomizacją w odniesieniu do CVS. Jak ujawniła metaanaliza, ból towarzyszący amniopunkcji jest niewielki, nie ma zatem dowodów uzasadniających stosowanie znieczulenia.⁸⁰ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 1+]** Przed wykonaniem przezbrzuszej CVS można zastosować miejscowe znieczulenie w celu zmniejszenia dyskomfortu pacjentki z powodu użycia większych igieł.^{2,3,80} W przeprowadzonym ostatnio w Wielkiej Brytanii przeglądzie stwierdzono, że znieczulenie takie wykorzystuje 89% osób wykonujących CVS.⁴⁷ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 3]** Przed pobraniem krwi płodu można rozważyć znieczulenie miejscowe w celu zmniejszenia ryzyka poruszenia się matki podczas zabiegu.⁶² Nie odnotowano przypadków stosowania znieczulenia miejscowego przed CVS wykonywaną drogą przezpochwową.

Protokół badania [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]

Pacjentce i lekarzowi prowadzącemu należy przekazać szczegółowy protokół zabiegu. W dokumencie powinny się znaleźć następujące dane: wskazanie do diagnostyki inwazyjnej;² ocena ultrasonograficzna przed wykonanym zabiegiem;² opis zabiegu: użyte narzędzia, miejsce nakłucia, liczba nakłuć i pobranych próbek, wygląd płynu owodniowego (w przypadku amniopunkcji); stan płodu, wygląd łożyska i objętość płynu owodniowego po zabiegu;² status czynnika Rh u matki i zastosowana

profilaktyka;² wymagane wyniki badań laboratoryjnych (konwencjonalna analiza kariotypu z uzyskaniem prążków G i/lub ilościowa fluorescencyjna polimerazowa reakcja łańcuchowa (*quantitative fluorescence polymerase chain reaction* – QF-PCR) czy fluorescencyjna hybrydacja *in situ* z ewentualną analizą mikromacierzy).²

Zalecenia po zabiegu [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]

Ograniczenie aktywności fizycznej przez 12–24 godzin po badaniu stanowi zalecenie fakultatywne, gdyż nie uzyskano danych naukowych potwierdzających korzyści kliniczne takiego postępowania. Nie zaleca się powszechnego stosowania określonych leków, choć można rozważyć podanie paracetamolu bezpośrednio po zabiegu w przypadku znacznego dyskomfortu w okolicy brzucha.³ Nie wykazano, by stosowanie progesteronu lub leków tokolitycznych (np. terbutaliny) po amniopunkcji lub CVS przynosiło wyraźne korzyści w odniesieniu do istotnych punktów końcowych.⁷⁹ Udzielenie porady genetycznej po zabiegu zaleca się jedynie w przypadku uzyskania nieprawidłowych wyników badania.¹⁷ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]**

6. RODZAJE BADAŃ GENETYCZNYCH: CZYM SIĘ KIEROWAĆ

Z wykorzystaniem materiału uzyskanego podczas zabiegu inwazyjnego można przeprowadzić następujące badania laboratoryjne: oznaczenie pełnego kariotypu, szybkie testy, testy diagnostyczne w kierunku molekularnej nierównowagi chromosomowej oraz chorób jednogenowych.

Oznaczenie pełnego kariotypu [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]

Klasycznymi metodami oceny kariotypu są analiza chromosomów w stadium metafazy pochodzących z wyhodowanych amniocytów lub analiza komórek mezenchymalnych łożyska uzyskanych podczas, odpowiednio, amniopunkcji lub CVS. Wyniki otrzymuje się w ciągu 2 tygodni. Natomiast wyniki analizy chromosomów w stadium metafazy pochodzących z limfocytów płodu pobranych

podczas punkcji pępowiny są dostępne w ciągu 2–5 dni. Możliwa jest bezpośrednia analiza uzyskanych podczas CVS komórek trofoblastu w stadium metafazy, a wyniki takiego badania otrzymuje się w ciągu 5 dni.¹⁷

Szybkie testy [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]

W celu dokonania oceny określonych chromosomów (21, 13, 18, X, Y) można przeprowadzić szybkie testy, takie jak QF-PCR (lub rzadziej fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*), wykorzystując pobrany materiał w postaci kosmków łożyskowych lub płynu owodniowego. Wyniki testów otrzymuje się w ciągu 1–2 dni; badania takie wykonywane są powszechnie w przypadkach uzyskania dodatnich wyników testów przesiewowych lub stwierdzenia u płodu ultrasonograficznych cech lub markerów częstych aneuploidii.¹⁷ W niektórych okolicznościach QF-PCR zastąpiła analizę pełnego kariotypu. Czasami uzyskuje się jednak nieprawidłowe wyniki szybkich testów (fałszywie dodatnie lub ujemne). Zanim zostanie podjęta decyzja o kontynuowaniu ciąży, należy zatem potwierdzić nieprawidłowe wyniki szybkich testów, wiążąc je z zaburzeniami wykrytymi w USG lub wykonując badanie pochodzących z hodowli komórek w stadium metafazy.⁸¹ Prawo do przerwania ciąży na podstawie pojedynczego nieprawidłowego wyniku szybkiego testu różni się w zależności od systemu ochrony zdrowia i lokalnej praktyki.

Diagnostyka molekularna nierównowagi chromosomowej

W ostatnich latach do diagnostyki prenatalnej wprowadzono techniki analizy mikromacierzy (np. porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy). Dzięki tym metodom można wykryć submikroskopowe delecje i duplikacje chromosomowe (zmienności liczby kopii sekwencji DNA).¹⁷ Dostępne są różne techniki, w tym analiza markerów pokrywających cały genom (rozdzielczość 10–400 Kb), analizy ukierunkowane (tj. prenatalna analiza DNA uzyskanego ze sztucznych chromosomów bakteryjnych opłaszczonych na polistyrenowych mikrokulkach) oraz mieszane. W pierwszym badaniu, które obejmowało dużą liczbę przypadków, porównującym wykonywanie w ramach diagnostyki prenatalnej analizy mikromacierzy z analizą kariotypu stwierdzono, że pierwsza

z nich umożliwia wykrycie klinicznie istotnych aberracji u 6% płodów z prawidłowym kariotypem i wadami strukturalnymi oraz u 1,7% płodów po badaniu inwazyjnym wykonanym z powodu zaawansowanego wieku matki lub otrzymania dodatnich wyników badania przesiewowego.⁸² Przeprowadzono następnie kilka badań klinicznych, w których stwierdzono sumaryczne dodatkowe korzyści diagnostyczne zastosowania porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy u płodów z wrodzonymi wadami serca lub zwiększoną przeziernością karku wynoszące odpowiednio 7% i 5%.^{83,84} **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]**

Obecnie zaleca się stosowanie tych technik w przypadkach stwierdzenia w I trymestrze ciąży wad budowy płodu⁸² lub przezierności karku większej od 3,5 mm^{83,84}. W tych grupach ciężarnych na podstawie analizy mikromacierzy wykrywa się zwiększoną częstość patologicznej zmienności liczby kopii w porównaniu z odnotowywaną na podstawie analizy klasycznej. Jednak zastosowanie tych technik w populacji niewyselekcjonowanej jest przedmiotem kontrowersji z powodu trudnej interpretacji wyników oraz konieczności udzielania porady w przypadku wariantów o nieustalonym znaczeniu. Niektórzy autorzy wskazują na możliwość nieuwzględniania takich wariantów w opisie badania w celu uniknięcia konieczności udzielenia przyszłym rodzicom porady w razie uzyskania niepewnych lub prawdopodobnie nieistotnych wyników.⁶ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]**

Diagnostyka choroby jednogenowej

Zabiegi inwazyjne można wykorzystać w prenatalnej diagnostyce dowolnej choroby jednogenowej, w której przypadku defekt molekularny jest dobrze znany lub został opisany. **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]**

7. ZAKAŻENIE U MATKI

- U kobiet seroujemnych pod względem antygeny HBe (HBeAg) ryzyko transmisji wertykalnej HBV po amniopunkcji nie jest przypuszczalnie zwiększone.
- Jak się wydaje, u kobiet stosujących wysoce aktywną złożoną terapię antyretrowirusową (*combined antiretroviral therapy* – c-ART) ryzyko transmisji wertykalnej HIV nie jest zwiększone.

- Rozsądne postępowanie stanowi przeprowadzanie badań nieinwazyjnych w każdym przypadku zakażenia matki HBV, HCV lub HIV; zawsze gdy wykonuje się amniopunkcję, należy dołożyć wszelkich starań, by uniknąć nakłucia łożyska.

U kobiet, u których występuje przewlekłe zakażenie, podczas amniopunkcji należy unikać wprowadzania igły przez łożysko. Częstość przypadków przeniesienia zakażenia na płód zależy na ogół od nasilenia wirerii u matki.⁸⁵

Wirus zapalenia wątroby typu B

Badanie porównujące częstość transmisji wertykalnej u dzieci matek serododatnich pod względem antygenu HBs (HBsAg) w zależności od wykonania amniopunkcji ujawniło większy ogólny odsetek przeniesienia zakażenia w grupie poddanej temu zabiegowi (6,35% vs 2,53%). Częstość przeniesienia zakażenia nie różniła się między grupami w przypadku małej wirerii, jednak wskaźnik ten był o wiele większy w grupie po amniopunkcji (50%), jeśli wiremia wynosiła co najmniej 7 log₁₀ kopii w mililitrze.⁸⁵ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]**

Odsetek przeniesienia zakażenia na płód u kobiet z dodatnim HBsAg i ujemnym HBeAg prawdopodobnie nie jest większy niż u kobiet z grupy kontrolnej (1,5–3%), ryzyko to wzrasta natomiast przypuszczalnie u pacjentek z dodatnim HBeAg w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej. Nie badano ochronnego wpływu profilaktyki immunologicznej czy terapii przeciwwirusowej przed zabiegiem inwazyjnym w takich przypadkach.^{86,87} **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]**

Choć dane naukowe są ograniczone, zwłaszcza w odniesieniu do potencjalnie większego ryzyka u kobiet z dodatnim HBeAg, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) zaleca obecnie dokładanie wszelkich starań, aby uniknąć przeprowadzania igły przez łożysko lub bardzo blisko łożyska.⁷³

Wirus zapalenia wątroby typu C

Uzyskano niewiele danych na temat częstości transmisji HCV z matki na płód podczas amniopunkcji, choć wykazano, że odsetek zakażenia płodu jest podobny jak

w przypadku matek HCV-dodatnich, u których nie wykonano amniopunkcji.¹⁷

Ludzki wirus niedoboru odporności

Amniopunkcja wiązała się z poważnym ryzykiem wertykalnego przeniesienia zakażenia HIV, zanim zaczęto stosować leki przeciwretrowirusowe. W badaniu retrospektywnym dotyczącym 553 dzieci matek zakażonych HIV-1 amniopunkcję zidentyfikowano jako niezależny czynnik ryzyka wertykalnego przeniesienia zakażenia, zwiększający to ryzyko około 4-krotnie (iloraz szans: 4,1; 95% CI: 2,1–9,5).⁸⁸ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]**

Wprowadzenie c-ART radykalnie zmieniło tę sytuację. W badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii porównywano wyniki ciąż u 366 kobiet HIV-dodatnich przed 1997 rokiem i w okresie późniejszym, kiedy powszechnie wprowadzono terapię przeciwretrowirusową: częstość wertykalnego przeniesienia zakażenia u kobiet poddanych amniopunkcji oraz u kobiet, u których nie wykonywano takiego zabiegu, wynosiła odpowiednio 30% (3/10) i 16,2% (40/247) przed 1997 rokiem, natomiast po 1997 roku wskaźniki te zmniejszyły się odpowiednio do 0% (0/18) i 3,7% (3/81).⁸⁹ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]** Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych we Włoszech i we Francji po 1997 roku (odpowiednio: 3,3% i 0%).^{90,91} Ponadto na podstawie wielośrodkowego badania przeprowadzonego we Francji z udziałem poddanych amniopunkcji kobiet HIV-dodatnich podkreślono przewagę c-ART nad stosowaniem samej zydowudyny lub niepodjęciem leczenia (częstość transmisji odpowiednio: 0%, 6,1% i 25%).⁹² **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]**

U ciężarnych zakażonych HIV ryzyko przeniesienia zakażenia na płód w wyniku amniopunkcji przypuszczalnie nie jest większe niż w grupie kontrolnej, w której nie wykonywano tej procedury, w przypadkach: małej wirerii, stosowania c-ART przed poczęciem lub dużej wirerii u kobiet, u których rozpoczęto c-ART co najmniej 2 tygodnie przed amniopunkcją.^{90,93}

Według SOGC u kobiet niestosujących c-ART ryzyko wertykalnego przeniesienia zakażenia wzrasta po amniopunkcji. Jeśli to możliwe, należy wdrożyć c-ART i odroczyć zabieg do czasu uzyskania nieoznaczalnej wirerii.⁷³ Podobnie jak w przypadku HBV i HCV, u ko-

biet HIV-dodatnich należy dołożyć wszelkich starań, by uniknąć wprowadzenia igły przez łożysko lub bardzo blisko tego narządu.⁷³

Jak dotąd nie oceniono dokładnie ryzyka wertykalnego przeniesienia zakażenia HBV, HCV ani HIV po CVS czy kordocentezie.⁷³

8. CIĄŻA WIELOPŁODOWA

- Częstość utraty ciąży bliźniaczej po CVS i amniopunkcji jest przypuszczalnie podobna. **[SIŁA ZALECENIA: C]**

U kobiet w ciąży wielopłodowej badanie inwazyjne powinien wykonywać specjalista posiadający doświadczenie w zabiegach wybiórczego przerywania ciąży.¹⁷ Dane dotyczące ryzyka poronienia związanego z omawianymi procedurami pochodzą z retrospektywnych badań kohortowych, gdyż nie przeprowadzono badań z randomizacją.

Amniopunkcja w ciąży bliźniaczej

W kilku badaniach retrospektywnych oszacowano odsetek poronień po amniopunkcji wykonanej u kobiet w ciąży bliźniaczej. W jednym z najnowszych, przeprowadzonym w Kanadzie badaniu kliniczno-kontrolnym, wykazano większą niż w grupie kontrolnej częstość utraty ciąży po amniopunkcji (3,0% vs 0,8%);⁹⁴ w opisie serii przypadków z Hiszpanii wskaźniki te wynosiły 2,7% i 2,6%,⁹⁵ a w badaniu z USA – 3,2% i 1,4%.⁹⁶ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]** Metaanaliza podsumowująca te dane ujawniła, że sumaryczny odsetek utraty ciąży wynosi 3,07, a do powikłania tego dochodzi w 2,54% ciąż przed 24. tygodniem; na podstawie badań kliniczno-kontrolnych sumaryczną częstość utraty ciąży bliźniaczej u kobiet po amniopunkcji i u kobiet z grupy kontrolnej określono odpowiednio na 2,59% i 1,53% (RR: 1,81; 95% CI: 1,02–3,19).⁹⁷ Nie stwierdzono różnicy między jedno- a 2-krotnym wkłuciem do macicy.⁹⁷ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]**

Biopsja kosmówki w ciąży bliźniaczej

Dane dotyczące CVS w przypadku ciąży bliźniaczej są jeszcze bardziej ograniczone. Wspomniana wcześniej

metaanaliza wykazała, że po CVS sumaryczny odsetek utraty ciąży bliźniaczej wynosi 3,84.⁹⁷ Nie stwierdzono znamienych różnic między zabiegiem z dostępu przezbrzusznego i prześzyjkowego, użyciem pojedynczej i podwójnej igły oraz wykonaniem pojedynczego i 2-krotnego wkłucia igły do macicy.⁹⁷ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]** W badaniach retrospektywnych porównujących CVS i amniopunkcję nie odnotowano znamienych różnic w częstości utraty ciąży między obiema metodami. W badaniu obejmującym dane z lat 1984–1990 wykazano zbliżoną częstość utraty ciąży po CVS i amniopunkcji (3,2% vs 2,9%).⁹⁸ Wyniki te potwierdziło nowsze badanie, w którym częstość utraty ciąży po CVS i amniopunkcji została określona odpowiednio na 3,85% i 4,0%.⁹⁹ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]** Nie zgromadzono wystarczającej liczby danych pozwalających porównać odsetek utraty ciąży po CVS z ryzykiem podstawowym w ciąży bliźniaczej.

Ciąże co najmniej trojaczne

Nie uzyskano danych dotyczących ryzyka poronienia związanego z zabiegiem inwazyjnym w ciążach o większej liczbie płodów.

Liczba kosmówek i ich lokalizacja

U kobiet w ciąży wielopłodowej przed wykonaniem zabiegu inwazyjnego należy zwrócić szczególną uwagę na dokładne określenie liczby kosmówek i ich lokalizacji, oznaczenie płodów (z dołączeniem rysunku schematycznego) oraz odnotowanie informacji o odmiennej płci obu płodów, jeśli została potwierdzona.^{3,100,101}

Technika wykonywania amniopunkcji w ciąży bliźniaczej

Technika wykonywania amniopunkcji u kobiet w ciąży bliźniaczej jest różna w zależności od liczby kosmówek.^{98,101}

Amniopunkcja w ciąży bliźniaczej dwukosmówkowej

U kobiet w ciąży bliźniaczej dwukosmówkowej zaleca się pobranie płynu z obu worków owodniowych. W przy-

padku techniki 2 nakłuc (po jednym w przypadku każdego worka owodniowego) istnieje niewielkie (1,8%) ryzyko 2-krotnego pobrania płynu z tego samego worka.¹⁰¹ W celu rozwiązania tego problemu, w wątpliwych sytuacjach lub w przypadku ciąży o większej liczbie płodów można podać do pierwszego worka barwnik (karmin indygo). Z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia anomalii u płodu (zarośnięcie jelita czczego) zaprzestano używania błękitu metylenowego jako barwnika.^{102,103} **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]** Inną możliwością jest zastosowanie techniki pojedynczego nakłucia z przejściem przez błonę międzypłodową. Pierwsze 1–2 ml płynu owodniowego pobranego w ten sposób należy odrzucić w celu uniknięcia zanieczyszczenia materiałem z pierwszego worka.¹⁰¹ Nie wykazano, aby nakłucie 2-krotne wiązało się z większym ryzykiem utraty płodu niż pojedyncze.⁹⁹ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]**

Amniopunkcja w ciąży bliźniaczej jedenkosmówkowej dwuowodniowej

W ciąży bliźniaczej jedenkosmówkowej dwuowodniowej można pobrać płyn z jednego worka, jeśli jednoznacznie określono liczbę kosmówek podczas USG wykonanego przed 14. tygodniem ciąży, a wzrastanie i anatomia obu płodów są zbieżne. W przeciwnym razie należy rozważyć pobranie płynu z obu worków.¹⁰¹ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]** Dwukrotne nakłucie można rozważyć również wówczas, gdy ciąża stanowi wynik zapłodnienia pozaustrojowego lub wykryto rozbieżności pod względem anomalii lub wzrastania płodów (niewielkie ryzyko kariotypu heterozygotycznego). Jeśli stwierdzono kliniczne wskazania do pobrania płynu z 2 worków, zaleca się technikę 2 nakłuc w celu uniknięcia jatrogenego powstania pojedynczej jamy owodni.¹⁰¹ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]**

Technika wykonywania CVS w ciąży bliźniaczej

Technikę pobrania próbki w CVS w ciąży wielopłodowej należy dostosować do liczby kosmówek.⁹⁷

Biopsja kosmówki w ciąży bliźniaczej dwukosmówkowej

U kobiet w ciąży bliźniaczej dwukosmówkowej, u których przeprowadza się przezbrzuszną CVS, można wykonać 2 oddzielne wkłucia, po jednym w obrębie każdego trofoblastu, albo pojedyncze wkłucie z pobraniem materiału kolejno z 2 łożysk (podwójny zestaw z pojedynczą igłą zewnętrzną 18–19 G i 2 różnymi igłami wewnętrznymi 20 G, po jednej dla każdego łożyska). W przypadku zabiegu przeszzyjkowego konieczne są 2 biopsje, po jednej z każdego łożyska.¹⁰¹ **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]** Błąd w pobraniu materiału lub jego niedokładna aspiracja zdarza się w 3–4% przypadków.¹⁰¹ Krzyżowe zanieczyszczenie tkanki łożyskowej komórkami z drugiego łożyska w jednej próbce odnotowano w 1% CVS w ciąży bliźniaczej.¹⁰⁴ W celu zmniejszenia ryzyka otrzymania wyników niewiarygodnych lub niedokładnych zaleca się pobieranie materiału z łożyska w pobliżu przyczepu pępowiny i unikanie jego pobierania z okolicy wokół błony rozdzielającej worki owodniowe. Można również rozważyć jednocześnie wykonanie biopsji z dostępu przezbrzusznego i przeszzyjkowego. **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]**

Biopsja kosmówki u kobiet w ciąży bliźniaczej jedenkosmówkowej [POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4]

W przypadku ciąży bliźniaczej jedenkosmówkowej należy wykonać pojedyncze wkłucie w pobliżu „równika” łożyska. Po zapłodnieniu pozaustrojowym lub w razie rozbieżności pod względem anomalii albo wzrastania płodów (z powodu małego ryzyka występowania kariotypu heterozygotycznego w takich przypadkach) należy rozważyć amniopunkcję z 2 pobraniami.¹⁰¹

9. PROFILAKTYKA PRZECIWZAKRZEPOWA PRZED ZABIEGIEM INWAZYJNYM

Nie uzyskano danych dotyczących przerwania stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej przed zabiegiem inwazyjnym u płodu. Zalecenia w tym zakresie mogą pochodzić z badań dotyczących innych rodzajów przez-

skórnych zabiegów inwazyjnych, w tym biopsji wątroby. Nie wydaje się, aby odstawienie przed zabiegiem kwasu acetylosalicylowego i heparyny drobnocząsteczkowej stosowanych w dawce profilaktycznej było uzasadnione klinicznie. Wskazane wydaje się natomiast pominięcie pojedynczej dawki heparyny.^{105,106}

10. WSKAŹNIKI OCENY

Każda osoba wykonująca prenatalne badania inwazyjne powinna przeprowadzać własną kontrolę jakości, biorąc pod uwagę następujące parametry: liczbę zabiegów wykonywanych rocznie, liczbę próbek z niewystarczającą ilością materiału, liczbę próbek z krwistym płynem owodniowym, liczbę interwencji z więcej niż jednym nakłuciem oraz liczbę nakłuć, wyniki ciąży (w tym liczba poronień oraz czas, jaki upłynął od zabiegu, sączenie płynu owodniowego, poród przedwczesny, pęknięcie błon płodowych), a także inne powikłania ciąży.²²

11. SZKOLENIE

Szkolenie w zakresie zabiegów inwazyjnych należy rozpocząć na modelu lub symulatorze w celu wyćwiczenia utrzymania toru igły w obrębie okna sonograficznego, tak aby ze względów bezpieczeństwa igła była widoczna przez cały czas. Początkowo w ramach szkolenia klinicznego powinno się wykonywać proste amniopunkcje (tzn. w przypadkach łożyska na ścianie tylnej, z prawidłową ilością płynu owodniowego) lub CVS (tzn. w przypadkach łatwo dostępnego łożyska), lub procedury u kobiet poddających się przerwaniu ciąży, jeśli jest to dozwolone. Według różnych doniesień minimalna liczba zabiegów inwazyjnych konieczna do nabycia umiejętności ich wykonania jest bardzo różna i waha się w granicach 45–300. Według większości publikacji podwyższenia kwalifikacji można się spodziewać nie wcześniej niż po samodzielnym wykonaniu 100 zabiegów.²

Autorzy wytycznych

Opracowania wytycznych w imieniu ISUOG dokonali: T. Ghi, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Parma, Parma, Włochy; A. Sotiriadis, Department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki, Saloniki, Grecja; P. Calda, Department of Obstetrics and Gynecology,

Charles University in Prague, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Praga, Republika Czeska; F. Da Silva Costa, Monash Ultrasound for Women and Perinatal Services, Monash Medical Centre, Melbourne, Victoria, Australia; N. Raine-Fenning, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, Wielka Brytania – Nurture Fertility, The Fertility Partnership; Z. Alfirevic, Department of Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, Wielka Brytania; G. McGillivray, Victorian Clinical Genetics Services, Mercy Hospital for Women, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia. Recenzentami w otwartych konsultacjach byli: R. Fareeduddin, F. Prefumo, A. Borrell, A. Khalil, M. Bebbington i M. Vica Calomfirescu. Przeglądu wytycznych dokonali członkowie CSC.

Głównymi recenzentami zewnętrznymi byli: M.D. Kilby, Centre for Women's and Children's Health, University of Birmingham and Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Foundation Trust, Birmingham, Wielka Brytania; S. Suresh, Mediscan, Mylapore, Chennai, Indie. Za końcową wersję odpowiada CSC ISUOG.

Przegląd wytycznych rozpocznie się za 4 lata, o ile nie pojawią się dane wskazujące na konieczność dokonania wcześniejszego przeglądu.

12. JAK CYTOWAĆ

Niniejsze wytyczne należy cytować następująco: 'Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G, on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 256–268.'

PIŚMIENNICTWO

1. Sarto G.E.: Prenatal diagnosis of genetic disorders by amniocentesis. *Wis. Med. J.*, 1970; 69: 255–260
2. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists: Amniocentesis and chorionic villus sampling. Green-top Guideline No. 8, June 2010
3. Wilson R.D., Davies G., Gagnon A., et al.; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: A amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005 – techniques for prenatal diagnosis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2005; 27: 1048–1062
4. Tabor A., Alfirevic Z.: Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal. Diagn. Ther.*, 2010; 27: 1–7
5. Cruz-Lemini M., Parra-Saavedra M., Borobio V., et al.: How to perform an amniocentesis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2014; 44: 727–731
6. Athanasiadis A.P., Pantazis K., Goulis D.G., et al.: Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. *Prenat. Diagn.*, 2009; 29: 761–765

7. Uludag S., Aydin Y., Ibrahimova F., Madazli R., Sen C.: Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. *J. Perinat. Med.*, 2010; 38: 597–600
8. Giorlandino C., Mobili L., Bilancioni E., et al.: Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure? *Prenat. Diagn.*, 1994; 14: 803–806
9. Bombard A.T., Powers J.F., Carter S., Schwartz A., Nitowsky H.M.: Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995; 172: 868–872
10. Marthin T., Liedgren S., Hammar M.: Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1997; 76: 728–732
11. Seeds J.W.: Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004; 191: 607–615
12. Tabor A., Philip J., Madsen M., et al.: Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet*, 1986; 1: 1287–1293
13. Calda P., Brestak M.: Amniocentesis vs standard syringe technique for amniocentesis: experience with 1219 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009; 201: 593
14. Nuss S., Brebaum D., Grond-Ginsbach C.: Maternal cell contamination in amniotic fluid samples as a consequence of the sampling technique. *Hum. Genet.*, 1994; 93: 121–124
15. Hockstein S., Chen P.X., Thangavelu M., Pergament E.: Factors associated with maternal cell contamination in amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet. Gynecol.*, 1998; 92: 551–556
16. Welch R.A., Salem-Elgharib S., Wiktor A.E., Van Dyke D.L., Blessed W.B.: Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006; 194: 189–191
17. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet. Gynecol.*, 2007; 110: 1459–1467
18. Johnson J.M., Wilson R.D., Winsor E.J., Singer J., Dansereau J., Kalousek D.K.: The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis versus midtrimester amniocentesis. *Fetal. Diagn. Ther.*, 1996; 11: 85–93
19. Wilson R.D., Johnson J., Windrim R., et al.: The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal. Diagn. Ther.*, 1997; 12: 97–101
20. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet*, 1998; 351: 242–247
21. Farrell S.A., Summers A.M., Dallaire L., Singer J., Johnson J.A., Wilson R.D.: Club foot, an adverse outcome of early amniocentesis: disruption or deformation? CEMAT. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. *J. Med. Genet.*, 1999; 36: 843–846
22. Kähler C., Gembruch U., Heling K.S., Henrich W., Schramm T.; DEGUM. [DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall. Med.*, 2013; 34: 435–440
23. O'Donoghue K., Giorgi L., Pontello V., Pasquini L., Kumar S.: Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat. Diagn.*, 2007; 27: 1000–1004
24. Akolekar R., Beta J., Picciarelli G., Ogilvie C., D'Antonio F.: Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2015; 45: 16–26
25. Wulff C.B., Gerds T.A., Rode L., Ekelund C.K., Petersen O.B., Tabor A.; Danish Fetal Medicine Study Group: The risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first trimester risk screening for Down syndrome – a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 38–44
26. Philip J., Silver R.K., Wilson R.D., et al.: Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial; NICHD EATA Trial Group. *Obstet. Gynecol.*, 2004; 103: 1164–1173
27. Borgida A.F., Mills A.A., Feldman D.M., Rodis J.F., Egan J.F.: Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 183: 937–939
28. Cross H.E., Maumenee A.E.: Ocular trauma during amniocentesis. *Arch. Ophthalmol.*, 1973; 90: 303–304
29. Epley S.L., Hanson J.W., Cruikshank D.P.: Fetal injury with midtrimester diagnostic amniocentesis. *Obstet. Gynecol.*, 1979; 53: 77–80
30. Cambiaghi S., Restano L., Cavalli R., Gelmetti C.: Skin dimpling as a consequence of amniocentesis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998; 39: 888–890
31. Sepúlveda W., Quiroz V., Fernández R.: [Trauma of the fetal vessels during amniocentesis]. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.*, 1984; 49: 99–103
32. Eller K.M., Kuller J.A.: Porencephaly secondary to fetal trauma during amniocentesis. *Obstet. Gynecol.*, 1995; 85: 865–867
33. Squier M., Chamberlain P., Zaiwalla Z., et al.: Five cases of brain injury following amniocentesis in mid-term pregnancy. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2000; 42: 554–560
34. Okyay R.E., Gode F., Saatli B., Guclu S.: Late-onset maternal mortality after amniocentesis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2011; 158: 367–368
35. Bodner K., Wierrani F., Bodner-Adler B.: Maternal sepsis due to *Clostridium perfringens* after 2nd-trimester genetic amniocentesis. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2011; 31: 339–340
36. Pinette M.G.: Maternal death after second-trimester genetic amniocentesis. *Obstet. Gynecol.*, 2005; 106: 409
37. Elchahal U., Shachar I.B., Peleg D., Schenker J.G.: Maternal mortality following diagnostic 2nd-trimester amniocentesis. *Fetal. Diagn. Ther.*, 2004; 19: 195–198
38. Plachouras N., Sotiriadis A., Dalkalitsis N., Kontostolis E., Xiropotamos N., Paraskevidis E.: Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet. Gynecol.*, 2004; 104: 1244–1247
39. Hess L.W., Anderson R.L., Golbus M.S.: Significance of opaque discolored amniotic fluid at second-trimester amniocentesis. *Obstet. Gynecol.*, 1986; 67: 44–46
40. Tabor A., Vestergaard C.H., Lidegaard Ø.: Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2009; 34: 19–24
41. Towner D., Currier R.J., Lorey F.W., Cunningham G.C., Greve L.C.: Miscarriage risk from amniocentesis performed for abnormal maternal serum screening. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007; 196: 608.e1–e5
42. Harper L.M., Cahill A.G., Smith K., Macones G.A., Odibo A.O.: Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet. Gynecol.*, 2012; 119: 745–751
43. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital, Anshan, China: Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic cells during early pregnancy. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 1975; 1: 117–126
44. Niazi M., Coleman D.V., Loeffler F.E.: Trophoblast sampling in early pregnancy. Culture of rapidly dividing cells from immature placental villi. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1981; 88: 1081–1085
45. Young C., von Dadelszen P., Alfirevic Z.: Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013; 1: CD000114
46. Jackson L.G., Zachary J.M., Fowler S.E., 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
47. Carlin A.J., Alfirevic Z.: Techniques for chorionic villus sampling and amniocentesis: a survey of practice in specialist UK centres. *Prenat. Diagn.*, 2008; 28: 914–919
48. Battagliarin G., Lanna M., Coviello D., Tassis B., Quarenghi A., Nicolini U.: A randomized study to assess two different techniques of aspiration while performing transabdominal chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2009; 33: 169–172
49. 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
50. Mastroiacovo P., Botto L.D., Cavalcanti D.P., et al.: Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case-control study. *Am. J. Med. Genet.*, 1992; 44: 856–864
51. Botto L.D., Olney R.S., Mastroiacovo P., et al.: Chorionic villus sampling and transverse digital deficiencies: evidence for anatomic and gestational-age specificity of the digital deficiencies in two studies. *Am. J. Med. Genet.*, 1996; 62: 173–178

52. Brambati B., Lanzani A., Tului L.: Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling: efficiency and risk evaluation of 2,411 cases. *Am. J. Med. Genet.*, 1990; 35: 160–164
53. Papp C., Beke A., Mezei G., Tóth-Pál E., Papp Z.: Chorionic villus sampling: a 15-year experience. *Fetal Diagn. Ther.*, 2002; 17: 218–227
54. Odibo A.O., Dicke J.M., Gray D.L., et al.: Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet. Gynecol.*, 2008; 112: 813–819
55. Donner C., Simon P., Karioun A., et al.: Experience with 1251 transcervical chorionic villus samplings performed in the first trimester by a single team of operators. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1995; 60: 45–51
56. Smidt-Jensen S., Permin M., Philip J., et al.: Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet*, 1992; 340: 1237–1244
57. Alfirevic Z., Sundberg K., Brigham S.: Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; 3: CD003252
58. Basaran A., Basaran M., Topatan B.: Chorionic villus sampling and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2011; 283: 1175–1181
59. Sotiriadis A., Eleftheriades M., Chatzinkolaou F., Chatzistamatiou K., Assimakopoulos E., Chasiakos D.: Fetal growth impairment after first-trimester chorionic villus sampling: a case-control study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2015; 29: 1–5
60. Akolekar R.I., Bower S., Flack N., Bilardo C.M., Nicolaidis K.H.: Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat. Diagn.*, 2011; 31: 38–45
61. Orlandi F., Damiani G., Jakil C., et al.: Clinical results and fetal biochemical data in 140 early second trimester diagnostic cordocenteses. *Acta Eur. Fertil.*, 1987; 18: 329–333
62. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry S.M., Stone J., Norton M.E., Johnson D., Berghella V.: Fetal blood sampling. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2013 Sep; 209: 170–180
63. Nicolaidis P., Nicolini U., Fisk N.M., Tannirandorn Y., Nasrat H., Rodeck C.H.: Fetal blood sampling from the intrahepatic vein for rapid karyotyping in the second and third trimesters. *Br. J. Radiol.*, 1991; 64: 505–509
64. Tongsong T., Wanapirak C., Kunavikantikul C., Sirirachotiyakul S., Piyamongkol W., Chanprapaph P.: Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2001; 184: 719–723
65. Maxwell D.J., Johnson P., Hurley P., Neales K., Allan L., Knott P.: Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1991; 98: 892–897
66. Antsaklis A., Daskalakis G., Papantoniou N., Michalas S.: Fetal blood sampling – indication-related losses. *Prenat. Diagn.*, 1998; 18: 934–940
67. Liao C., Wei J., Li Q., Li L., Li J., Li D.: Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2006; 93: 13–17
68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The use of anti-D immunoglobulin for rhesus D prophylaxis. Green-top Guideline No. 22. London: RCOG Press, March 2011. <http://obgyn2015.org/wp-content/uploads/2015/11/Rh-negative-and-AntiD.pdf>
69. Tabor A., Jerne D., Bock J.E.: Incidence of rhesus immunisation after genetic amniocentesis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1986; 293: 533–536
70. Murray J.C., Karp L.E., Williamson R.A., Cheng E.Y., Luthy D.A.: Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am. J. Med. Genet.*, 1983; 16: 527–534
71. Henrion R., Papa F., Rouvillois J.L., Henrion-Géant E.: [Early amniocentesis, 1061 punctures and 1000 pregnancies]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 1979; 8: 603–611
72. Brandenburg H., Jahoda M.G., Pijpers L., Wladimiroff J.W.: Rhesus sensitization after midtrimester genetic amniocentesis. *Am. J. Med. Genet.*, 1989; 32: 225–226
73. Gagnon A., Davies G., Wilson R.D.; Genetics Committee, Wilson R.D., Audibert F., Brock J.A., et al.; Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada: Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2014; 36: 648–655
74. Giorlandino C., Cignini P., Cini M., et al.: Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat. Diagn.*, 2009; 29: 606–612
75. Alfirevic Z., Pilu G.: Antibiotic prophylaxis for amniocentesis. *Prenat. Diagn.*, 2009; 29: 1094
76. Ferrazzi E.: Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis. *Prenat. Diagn.*, 2010; 30: 188
77. Hobbins J.C., Pilu G., Abuhumad A., et al.: Antibiotic prophylaxis before amniocentesis. *Prenat. Diagn.*, 2011; 31: 1213–1214
78. Gramellini D., Fieni S., Casilla G., Raboni S., Nardelli G.B.: Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat. Diagn.*, 2007; 27: 956–959
79. Mujezinovic F., Alfirevic Z.: Technique modifications for reducing the risks from amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012; 8: CD008678
80. Mujezinovic F., Alfirevic Z.: Analgesia for amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 11: CD008580
81. Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: an ACMG/ASHG position statement. Technical considerations. American College of Medical Genetics. *Genet. Med.*, 2000; 2: 356–361
82. Wapner R.J., Martin C.L., Levy B., et al.: Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012; 367: 2175–2184
83. Jansen F.A., Blumenfeld Y.J., Fisher A., et al.: Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2015; 45: 27–35
84. Grande M., Jansen F.A., Blumenfeld Y.J., et al.: Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2015; 46: 650–658
85. Yi W., Pan C.Q., Hao J., et al.: Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J. Hepatol.*, 2014; 60: 523–529
86. Towers C.V., Asra T., Rumney P.: The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999; 184: 1514–1518
87. Grosheide P.M., Quartero H.W., Schalm S.W., Heijntink R.A., Christiaens G.C.: Early invasive prenatal diagnosis in HBsAg-positive women. *Prenat. Diagn.*, 1994; 14: 553–558
88. Tess B.H., Rodrigues L.C., Newell M.L., Dunn D.T., Lago T.D.: Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS*, 1998; 12: 513–520
89. Maiques V., García-Tejedor A., Peralas A., Córdoba J., Esteban R.J.: HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2003; 108: 137–141
90. Somigliana E., Bucceri A.M., Tibaldi C., et al.: Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005; 193: 437–442
91. Ekoukou D., Khuong-Josse M.A., Ghibaudo N., Mechali D., Rotten D.: Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2008; 140: 212–217
92. Mandelbrot L., Jasseron C., Ekoukou D., et al.; ANRS French Perinatal Cohort (EPF): Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009; 200: 160.e1–e9
93. Shapiro D.E., Sperling R.S., Mandelbrot L., Britto P., Cunningham B.E.: Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet. Gynecol.*, 1999; 94: 897–908
94. Millaire M., Bujold E., Morency A.M., Gauthier R.J.: Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2006; 28: 512–518
95. Lenis-Cordoba N., Sánchez M.Á., Bello-Muñoz J.C., et al.: Amniocentesis and the risk of second trimester fetal loss in twin pregnancies: results from a prospective observational study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2013; 26: 1537–1541
96. Cahill A.G., Macones G.A., Stamilio D.M., Dicke J.M., Crane J.P., Odibo A.O.: Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009; 200: 257.e1–e6

97. Agarwal K., Alfirevic Z.: Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2012; 40: 128–134
98. Wapner R.J., Johnson A., Davis G., Urban A., Morgan P., Jackson L.: Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet. Gynecol.*, 1993; 82: 49–56
99. Simonazzi G., Curti A., Farina A., Pilu G., Bovicelli L., Rizzo N.: Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2010; 202: 365.e1–e5
100. Pergament E., Schulman J.D., Copeland K., et al.: The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat. Diagn.*, 1992; 12: 377–384
101. Audibert F., Gagnon A.; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists: Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2011; 33: 754–767
102. Kidd S.A., Lancaster P.A., Anderson J.C., et al.: A cohort study of pregnancy outcome after amniocentesis in twin pregnancy. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 1997; 11: 200–213
103. McFadyen I.: The dangers of intra-amniotic methylene blue. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1992; 99: 89–90
104. Weisz B., Rodeck C.: Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *Prenat. Diagn.*, 2005; 25: 751–758
105. Butwick A.J., Carvalho B.: Anticoagulant and antithrombotic drugs in pregnancy: what are the anesthetic implications for labor and cesarean delivery? *J. Perinatol.*, 2011; 31: 73–84
106. Patel I.J., Davidson J.C., Nikolic B., et al.; Standards of Practice Committee, with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement: Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2012; 23: 727–736

Załącznik. Klasyfikacja wiarygodności danych i sily zaleceń

poziom wiarygodności danych	
1++	dane pochodzące z dobrze przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest bardzo małe
1+	dane pochodzące z dobrze przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest małe
1–	dane pochodzące z metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest duże
2++	dane pochodzące z wysokiej jakości przeglądów systematycznych badań kliniczno-kontrolnych albo z wysokiej jakości badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest bardzo małe, a prawdopodobieństwo związku przyczynowego duże
2+	dane pochodzące z dobrze zaplanowanych badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest małe, a prawdopodobieństwo związku przyczynowego umiarkowane
2–	dane pochodzące z badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest duże, a prawdopodobieństwo związku nieprzyczynowego istotne
3	dane pochodzące z badań nieeksperymentalnych, takich jak opisy przypadków i opisy serii przypadków
4	opinie ekspertów
stopnie zaleceń	
A	co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie z randomizacją, których poziom wiarygodności oceniono na 1++ i których wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji przegląd systematyczny badań z randomizacją albo dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 1+, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników
B	dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2++, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 1++ albo 1+
C	dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2+, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2++
D	dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 3 lub 4 ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2+
zasada dobrej praktyki	
	zalecany najlepszy sposób postępowania, którego podstawę stanowi doświadczenie kliniczne grupy opracowującej wytyczne