



## Opinia

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 105/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r.

### **o projekcie programu „Program kompleksowej diagnostyki i terapii wewnątrzmacicznej w profilaktyce następstw i powikłań wad rozwojowych i chorób płodu – jako element poprawy stanu zdrowia płodów i noworodków na lata 2014-2017”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu zdrowotnego „Program kompleksowej diagnostyki i terapii wewnątrzmacicznej w profilaktyce następstw i powikłań wad rozwojowych i chorób płodu – jako element poprawy stanu zdrowia płodów i noworodków na lata 2014-2017” realizowany przez Ministra Zdrowia.

#### **Uzasadnienie**

Projekt programu zdrowotnego dotyczy zastosowania kompleksowej diagnostyki i terapii wewnątrzmacicznej w profilaktyce następstw i powikłań wad rozwojowych i chorób płodu w trzech grupach (kategoriach) zabiegów wewnątrzmacicznych, w tym między innymi: walwuloplastyki zastawki aortalnej i mitralnej, atrioseptomii balonowej, implantacji stentu do przegrody międzyprzedsionkowej, fetoskopowej okluzji tchawicy, operacji przepukliny rdzeniowej, operacji fetoskopowych/laserowych potworniaków, fetoskopowego-laserowego leczenia uropatii zaporowych, fetoskopowo-laserowego leczenia zespołu przetoczenia między płodami, implantacji shuntów w różnych patologiach, takich jak np. uropatie zaporowe, torbiele płuc płodu i inne oraz grupę zabiegów z podaniem leków, albumin bądź preparatów krwi do naczyń pępowinowych.

Dowody naukowe potwierdzające skuteczność proponowanych interwencji pochodzą w większości z niskiej jakości badań naukowych, przede wszystkim opisów serii przypadków i badań obserwacyjnych oraz pojedynczych badań randomizowanych i w niektórych przypadkach należy je uznać za eksperymentalne, niemniej jednak powyższy program stanowi ważny krok, w kierunku poprawy zdrowia noworodków.

Stosowanie ww. interwencji w bardzo ściśle wyselekcjonowanych ośrodkach referencyjnych i ściśle określonych przypadkach, pod kierunkiem koordynatora programu należy uznać za zasadne. Wydaję się jednak, że powinno się zwiększyć liczbę ośrodków, które będą wykonywały poszczególne procedury, gdyż polepszy to dostępność beneficjentów do programu.

Projekt wymaga uzupełnienia o zalecenia dotyczące monitorowania i oceny zamierzonych celów. Konieczna wydaje się modyfikacja wskazanych przez wnioskodawcę mierników efektywności między innymi o wskaźniki poprawy stanu zdrowia płodów, noworodków i ciężarnych. Zalecane jest również uwzględnienie w programie oceny jakości udzielanych



świadczeń ze strony beneficjentów oraz personelu medycznego odpowiedzialnego za realizację zadań.

### **Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Ministra Zdrowia z zakresu medycyny prenatalnej. Celami głównymi programu są: zastosowanie diagnostyki i wewnątrzmacicznej terapii płodu, która stwarza nowy system opieki nad ciężarną i płodem, oraz poprawa stanu zdrowia noworodków poprzez zlikwidowanie powikłań okresu noworodkowego. Adresatami programu są kobiety ciężarne, u których wykryte zostały patologie ciąży oraz wady rozwojowe poddające się terapii wewnątrzmacicznej. Program ma być realizowany w latach 2014 – 2017. Na program w pierwszym roku realizacji przeznaczono 1 400 000 zł, szacunkowa wysokość środków w kolejnych latach została uwzględniona w oparciu o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych ustalony na rok 2014 w wysokości 2,4%. Nie podano szczegółowego kosztorysu.

### **Problem zdrowotny**

Wczesne wykrycie wad i chorób płodu jest ważnym elementem codziennej działalności lekarzy położników i ginekologów. Konieczność specjalnego postępowania w przypadku ich stwierdzenia oraz możliwość ewentualnej interwencji *in utero* stwarza potrzebę rozszerzonej diagnostyki.

Strukturalne wady rozwojowe i choroby płodu występują w 3-4,5/100 diagnozowanych przypadków, średnio w ok. 3,5%. Przy niemal 400 tys. porodów rocznie w Polsce liczbę nowo rozpoznanych wad rozwojowych można szacować na ponad 14 tys.

Podstawową zaletą inwazyjnych badań prenatalnych w ciąży jest możliwość precyzyjnego zdiagnozowania szerokiego spektrum zaburzeń w rozwoju płodu. Ryzyko powikłań wszystkich badań inwazyjnych obejmuje: utratę ciąży, krwawienie, zakażenie, przedwczesne odpływanie wód płodowych, wystąpienie czynności skurczowej. Ryzyko powikłań wynosi 1-2%.

Nowe metody wewnątrzmacicznej terapii płodu z wykorzystaniem odpowiedniego sprzętu medycznego pozwalają na przeprowadzenie zabiegów inwazyjnych wśród takich patologii chorobowych jak: zespół TTTS, zespół TRAP, uropatie zaporowe, wodogłowie, przepuklina rdzeniowa i przeponowa, konflikt serologiczny i choroba hemolityczna płodu, guzy okolicy krzyżowej, potworniaki, wrodzona gruczolakowatość torbielowata płuc, bezwodzie i małowodzie, wielowodzie, nieimmunologiczny obrzęk płodu (NIHF), wytrzewienie wrodzone, torbiele płodu. Poniżej przedstawiono charakterystykę określonych wcześniej rodzajów patologii u płodu.

Ze względu na obciążenia związane z procedurami diagnostycznymi, ich metody można podzielić na inwazyjne oraz nieinwazyjne. Do inwazyjnych należą np.: amniopunkcja, kordocenteza czy biopsja trofoblastu. Do nieinwazyjnych z kolei zalicza się badanie USG w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, badania biochemiczne markerów produkowanych przez jednostkę płodowo-łożyskową w surowicy matki, analizę komórek płodowych krążących w krwiobiegu matki. Jednak nieinwazyjna diagnostyka prenatalna stała się niewystarczająca, ponieważ w kolejnych badaniach ultrasonograficznych obserwuje się dynamiczne narastanie nieprawidłowości. Coraz częściej zwraca się uwagę na rosnące znaczenie i efektywność metod inwazyjnych w badaniach prenatalnych. Wskazuje się na ciągły rozwój coraz to nowszych technik terapeutycznych i diagnostycznych, m.in. fetoskopii laserowej, amnioredukcji i amniointuzji, różnego rodzaju shuntów czy też nowej procedury EXIT. Nowatorskie metody mimo ryzyka związanego z poziomem ich inwazyjności stały się nadzieją dla rozwoju współczesnej medycyny prenatalnej.

**Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję**

**Wnioski z oceny problemu zdrowotnego:**

**PODSUMOWANIE WYTYCZNYCH I REKOMENDACJI:**

**ZASADY POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU PODEJRZENIA WADY PŁODU (SMFM 2013, ACOG 2011, PTG 2011, PTMP 2000):**

Badania przesiewowe wykonywane w całej populacji ciężarnych - wskazane jest wykonywanie trzech badań ultrasonograficznych:

- pierwsze badanie - ok. 10. tygodnia ciąży wg OM (9-12 tydz.) - m. in. ustalenie wieku ciążowego, wykrycie dużych wad ośrodkowego układu nerwowego,
- drugie badanie - ok. 20. tygodnia ciąży wg OM (20-24 tydz.) - ocena anatomii płodu,
- trzecie badanie - ok. 32. tygodnia ciąży wg OM (31-34 tydz.).

W przypadku przeprowadzenia u ciężarnej przesiewowego, rutynowego badania USG i wykrycia nieprawidłowości zaleca się następujące postępowanie:

- Zweryfikowanie podejrzenia wady w ośrodku referencyjnym - w ośrodku perinatologicznym III stopnia - i przeprowadzenie tzw. diagnostycznego badania USG + ECHO.
- Po ustaleniu rozpoznania wady płodu, poza opisem badania ciężarnej, powinno się udzielić współmałżonkom informacji dotyczącej rozpoznanej wady, zapoznać ich z dalszymi możliwościami diagnostyczno-terapeutycznymi oraz rokowaniami dla płodu i noworodka.
- W każdym przypadku ciężarnej z wadą płodu i planowanym uzupełnieniem diagnostyki cytogenetycznej może zostać udzielona konsultacja przez lekarza genetyka. W ramach opieki perinatalnej ciężarna z wadą płodu powinna mieć zagwarantowaną możliwość skorzystania z wykonania amniopunkcji i (lub) kordocentezy oraz badań cytogenetycznych.
- W przypadku podejmowania działań interwencyjnych u płodu z prawidłowym kariotypem (leczenie przezłożyskowe, np. częstoskurczu płodu, leczenie niewydolności krążenia płodu, stosowanie transfuzji dopłodowych, leczenie zespołu przetoczenia u bliźniąt, farmakologiczne leczenie wielowodzia etc.) niezbędne jest monitorowanie stanu płodu za pomocą badania echokardiograficznego i pełnej oceny stanu krążenia płodu.
- Ciężarną z wadą płodu należy przed porodem przekazać do ośrodka referencyjnego, dysponującego oddziałem intensywnej opieki neonatologicznej i oddziałami operacyjnymi. Noworodek z wadą wrodzoną powinien mieć pełną diagnostykę w ośrodku referencyjnym, optymalnie w tym samym, w którym ustalone zostało rozpoznanie prenatalne.
- W przypadku zgonu płodu lub noworodka lub dziecka z wadą wrodzoną powinno być wykonane badanie autopsyjne.
- Rodzice obarczeni potomkiem z wadą wrodzoną powinni mieć zapewnioną, od czasu ustalenia rozpoznania, opiekę socjalną - informacje dotyczące przysługujących im uprawnień do zasiłków, renty, działalności ośrodka na rzecz osób niepełnosprawnych, warunków rehabilitacji, ustaleń prawnych itp.

W sytuacji gdy wada zostanie rozpoznana i zaistnieje możliwość zastosowanie interwencji inwazyjnej wewnątrzmacicznej na płodzie rekomenduje się:

- Uzyskanie świadomej zgody kobiety ciężarnej na zastosowanie interwencji. Należy przy tym szczegółowo wyjaśnić rodzicom czy dana interwencja jest standardową procedurą opartą na dowodach naukowych, czy też jest to interwencja

eksperymentalna lub innowacyjna nie mająca dobrych i rzetelnych badań naukowych.

- Proces świadomej zgody powinien obejmować gruntowną dyskusję na temat ryzyka i korzyści zarówno dla płodu i ciężarnej. Omówione powinny zostać wszystkie możliwości i alternatywy w tym: interwencja na płodzie, opieka poporodowa, opieka paliatywna lub przerwanie ciąży
- Trudna sytuacja emocjonalna sprawia, że ciężarne i ich rodziny przy rozważaniu interwencji na płodzie mogą wymagać dostępu do różnego rodzaju pomocy: socjalnej, opieki paliatywnej i hospicjum, poradnictwa genetycznego oraz etycznego - takie poradnictwo powinno zawsze zostać zaoferowane przed podjęciem decyzji.
- W momencie planowania badania inwazyjnego z podejrzeniem ciężkiej niedokrwistości lub małopłytkowości płodu, zaleca się pobieranie próbek krwi płodu w procedurze wyboru, z dostępnością natychmiastowej transfuzji krwi, jeżeli potwierdzona zostanie niedokrwistość lub małopłytkowość płodu

#### **REKOMENDACJE KLINICZNE - WADY SERCA W OKRESIE PRENATALNYM (ISOUG 2013, AEPC 2004, WAPM 2007, NICE 2008, ASE 2004):**

Wykonując badanie ultrasonograficzne należy kierować się zasadą minimalnej ekspozycji i czasu badania pozwalającego na kompletne wykonanie procedury – zasada ALARA (As Low As Reasonably Achievable – tak długo jak jest to niezbędne).

Rekomenduje się następujący zakres oceny serca płodu:

- Badanie podstawowe służące wykryciu patologii: uwidocznienie serca w klatce piersiowej, wielkość serca (ok. 1/3 klatki piersiowej), serce przesunięte w stronę lewa klatki piersiowej, oś serca  $45^{\circ} \pm 20^{\circ}$ , bez wysięku w osierdziu, rytm serca: 120 – 160 uderzeń/min. obraz 4 jam serca (4CHV), obraz.
- Badanie rozszerzone polegające na pełnej diagnostyce: badanie podstawowe, uwidocznienie dróg wypływu LVOT i RVOT.
- Badanie rozszerzone służy precyzyjnemu rozpoznaniu wad stożka serca – tetralogii Fallota (FOT), TGA, podwójnego odpływu z prawej komory, PTA – wspólnego pnia tętniczego.
- Zasadniczym wskazaniem do badania echokardiograficznego płodu wykonywanego w ośrodkach referencyjnych jest anomalia stwierdzona w przesiewowym badaniu serca płodu, które ma na celu odróżnienie normy od patologii.
- Podczas badania serca płodu początkowo stosuje się dwuwymiarową echokardiografię w czasie rzeczywistym a następnie inne techniki: dopplera kolorowego i spektralnego, Power Doppler, prezentację M-mode z funkcją kolorowego dopplera, prezentację Tissue Doppler, Power Angio.

Wytyczne nie są zgodne co do dokładnego czasu przeprowadzenia rutynowego (podstawowego badania USG). Stwierdzić jednak należy, że wszystkie zawierają się w przedziale 18 – 22 tydzień ciąży. Wytyczne AEPC wskazują nawet, że w uzasadnionych przypadkach badanie przeprowadzić należy między 13, a 14 tygodniem ciąży.

Wskazaniami do badania echokardiograficznego (badania rozszerzonego) ze strony matki są:

- wrodzona wada serca,
- choroby metaboliczne (cukrzyca, fenylketonuria);

- narażenie na czynniki teratogenne (leki przeciwdrgawkowe, kwas retinoidowy, związki litu lub infekcje wirusowe i inne, takie jak różyczka, cytomegalowirus, coxsackie, parvo lub toksoplazmoza.
- przeciwciała autoimmunologiczne, anty-RO (SSA)/ anty-La (SSB);
- leczenie lekami z grupy NLPZ pomiędzy 25 a 30 tygodniem ciąży.

Wskazaniami do badania echokardiograficznego ze strony rodziny są:

- wrodzona wada serca u ojca;
- wystąpienie wrodzonej wady serca u poprzedniego dziecka lub płodu,
- zaburzenia chromosomalne, zaburzenia genowe lub zespoły z wrodzonymi wadami serca lub kardiomiopatią.

Wskazaniami do badania echokardiograficznego ze strony płodu są:

- podejrzenie zaburzenia budowy lub funkcjonowania serca podczas badania przesiewowego płodu;
- zaburzenia chromosomalne,
- obrzęk płodu,
- wysięk w opłucnej,
- nadmiar wód płodowych,
- zaburzenia związane z przemieszczeniem serca,
- poszerzenie szerokości przezierności karkowej,
- arytmie,
- ciąża bliźniacza jednokosmówkowa,
- inne czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń kardiologicznych płodu (mocno-unaczyniony guz, przetoka tętnicza, bliźniak pozbawiony serca, anemia.

Do oceny serca płodu w ośrodku referencyjnym wymagany jest ultrasonograf wyposażony w oprogramowanie położnicze i kardiologiczne. Wykorzystuje się głowice przezbrzuszne i dopochwowe tradycyjne oraz głowice objętościowe umożliwiające badanie za pomocą techniki 3D i 4D. Po rozszerzonym badaniu należy przedstawić rodzicom diagnozę i dalsze postępowanie w formie konsultacji obejmującej stan aktualny oraz rokowanie zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe wyniki leczenia w analogicznych przypadkach

Po przekazaniu rodzicom informacji o schorzeniu kardiologicznym należy dać rodzicom czas na zadanie pytań, wypowiedzenie żalu oraz w razie potrzeby pozostawienie ich w samotności. Należy także dać rodzicom pisemną informację o diagnozie z danymi kontaktowymi oraz informacjami o grupach wsparcia. Następnie ciężarna powinna zostać skierowana do jednego z ośrodków kardiologii prenatalnej.

#### **REKOMENDACJE KLINICZNE – NIEIMMUNOLOGICZNY OBRZĘK PŁODU (SOGC 2013):**

- Wszystkie ciężarne z nieimmunologicznego NIHF powinny być niezwłocznie kierowane do ośrodka referencyjnego (3 stopnia) do dalszej diagnostyki, oraz oceny. Niektóre przypadki po 18 tygodniu ciąży kwalifikują się do prenatalnego leczenia.
- Analiza chromosomów płodu i badanie genetycznych powinny być oferowane, gdzie to tylko możliwe we wszystkich przypadkach nieimmunologicznego NIHF.
- Badanie obrazowe powinno obejmować kompleksowe USG ciążowe (w tym Doppler tętnic i żył) płodu, oraz echokardiografię płodu.
- W przypadku niewyjaśnionej etiologii NIHF należy przeprowadzić u kobiet z grup ryzyka badanie w kierunku alfatalasemii

- W celu oceny ryzyka niedokrwistości płodu, należy dokonać pomiaru przepływu dopplerowskiego w tętnicy środkowej mózgu szczytowej prędkości skurczowej. Badanie należy przeprowadzić u wszystkich NIHF po 16 tygodniu ciąży. W przypadku podejrzenia niedokrwistości płodu, należy wewnątrzmaciczne pobrać próbkę krwi i przeprowadzić transfuzję możliwie szybko.
- Wszystkie niewyjaśnione przypadki NIHF powinny być kierowane do pracowni genetycznej. Szczegółową ocenę poporodową powinien przeprowadzić genetyk medyczny u wszystkich przypadków noworodków z niewyjaśnionym NIHF.

#### **REKOMENDACJE KLINICZNE – ZESPÓŁ PRZETOCZENIA KRWI MIĘDZY PŁODAMI (SMFM 2013, Klink 2011):**

- rozpoznanie TTTS wymaga dwóch kryteriów: (1) obecności ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej (MCDA), oraz (2) małowodzie lub bezwodzie w worku owodniowym dawcy, zdefiniowane jako maksymalna kieszonka płynowa, mniejsze niż 2 cm. i narastające wielowodzie w worku owodniowym biorcy, zdefiniowane jako maksymalna kieszonka płynowa >8 cm.
- 5stopniowa skala Quintero jest przydatnym i wystandaryzowanym narzędziem do opisywania ciężkości TTTS
- zaleca się co dwutygodniową kontrolę USG począwszy od 16 tygodnia ciąży aż do rozwiązania u wszystkich obciążonych TTTS
- zaleca się przesiewowe badanie w kierunku wad serca u wszystkich jednokosmówkowych ciąży bliźniaczych szczególnie tych obciążonych TTTS
- zaleca się stosowanie rozszerzonej diagnostyki u wszystkich pacjentek z ciążą ze zdiagnozowanym TTTS. Pacjentka powinna otrzymać rzetelne informacje na temat możliwości postępowania medycznego z dokładnym objaśnieniem potencjalnego ryzyka i potencjalnych korzyści. Ponad ¾ przypadków TTTS z I stadium wg skali Quintero cofa się i nie wymaga inwazyjnej interwencji. W przypadku > 3 stopnia TTTS utrata ciąży dochodzi do 70%-100%, w szczególności gdy TTTS został wykryty <26 tygodnia ciąży. Na leczenie inwazyjne składać się mogą leczenie wyczekujące, amnioredukcja, fetoskopowa laserowa koagulacja anastomoz łożyska, wybiórcza interwencja, przerwanie ciąży
- w przypadkach znacznego stopnia wielowodzia (I stopnia) jako pierwsza opcja terapeutyczna i zarazem postępowanie przygotowawcze zalecane są seryjne amnioredukcje płynu owodniowego, wykonywane tak często, jak to jest potrzebne, aby doprowadzić do zmniejszenia ilości płynu owodniowego biorcy –MVP < 8 cm (Deprest). Amnioredukcje efektywnie zmniejszają objawy patologiczne, zmniejszają wielowodzie i ciśnienie wewnątrzmaciczne, w efekcie przedłużają ciążę
- zdaniem większości ekspertów do leczenia wewnątrzmacicznego TTTS za pomocą fetoskopowej, laserowej koagulacji anastomoz łożyska jako postępowania z wyboru kwalifikują się ciążę bliźniacze <26 tygodnia
- optymalny moment rozwiązania ciąży z TTTS zależy od wielu czynników: stopni i ciężkości TTTS, progresji, efektu interwencji (o ile taka była zastosowana). Rozwiązanie ciąży w 34-36 tygodniu może być wzięte pod uwagę w wybranych indywidualnych przypadkach
- długoterminowe konsekwencje neurozwojowe w TTTS wyglądają gorzej po zastosowaniu amnioredukcji niż po zastosowaniu laserowej koagulacji
- wyższy stopień na skali Quintero nie tylko wpływa na śmiertelność płodów, ale także gorzej rokuje jeżeli chodzi o upośledzenie rozwojowe i umysłowe

- im młodszy wiek ciążowy tym gorsze rokowanie jeżeli chodzi o konsekwencje neurozwojowe
- zaleca się zaprojektowanie, oraz przeprowadzenie badań RCT mających na celu zbadanie długoterminowych skutków neurozwojowych w przypadku TTTS

#### **WYTYCZNE W ZAKRESIE POSZCZEGÓLNYCH INTERWENCJI INWAZYJNYCH NA PŁODACH (NICE 2006, NICE 207, NICE 2008):**

- Aktualne dowody naukowe dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności zastosowania **shuntów opłucnowo – owodniowych** w drenażu płynu do opłucnej u płodów wydają się być wystarczające do zastosowania wspomnianej techniki. Jednakże procedura ta powinna być stosowana jedynie przy szczególnych wskazaniach oraz okolicznościach.
- Aktualne dowody naukowe dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności cystoskopii płodu w diagnostyce i leczeniu niedrożności dolnych dróg odpływu moczu, nie są wystarczające dla tej procedury, żeby była stosowana rutynowo bez specjalnych ustaleń dotyczących zgody jej zastosowania oraz zgody na jej zastosowanie w celach naukowych.
- Aktualne dowody naukowe dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności zastosowania przezskórnej walwuloplastyki balonowej u płodów w zwężeniu aorty, nie są wystarczające dla tej procedury, żeby była stosowana rutynowo bez specjalnych ustaleń dotyczących zgody jej zastosowania oraz zgody na jej zastosowanie w celach naukowych.
- Aktualne dowody naukowe dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności zastosowania przezskórnej terapii laserowej dla nowotworów płodu, nie są wystarczające dla tej procedury, żeby była stosowana rutynowo bez specjalnych ustaleń dotyczących zgody jej zastosowania oraz zgody na jej zastosowanie w celach naukowych
- Aktualne dowody naukowe dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności amniotomii terapeutycznej w małowodziu podczas ciąży (z wyłączeniem porodu) nie wydają się być wystarczające, aby stosować tę procedurę rutynowo bez szczególnych wskazań oraz okoliczności. Większość dowodów dotyczy przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, niż innych przypadków małowodzia. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności obejmują wydłużenie porodu, zmniejszenie częstości występowania hipoplazji płuc i poprawę przeżywalności noworodków. Odnośnie bezpieczeństwa odnotowano następujące działania niepożądane: przedwczesny poród, śmierci płodu, uraz płodu, zakażenia macicy, przedwczesne pęknięcie błon płodowych.
- Wszystkie wspomniane interwencje powinny być wykonywane tylko w ośrodkach specjalizujących się w inwazyjnej medycynie płodu oraz w ramach interdyscyplinarnego zespołu, który powinien zawierać konsultanta w dziedzinie medycyny płodu, neonatologa i wykwalifikowaną położną.
- Przed zastosowaniem wszystkich wspomnianych interwencji lekarz przeprowadzający zabieg powinien upewnić się, że rodzice rozumieją zagrożenia zastosowania danej procedury, oraz jej skuteczności, w tym potencjalnego zagrożenia dla matki. Rodzice powinni także otrzymać pisemną informację na temat skuteczności i bezpieczeństwa każdej ze wspomnianych interwencji.

#### **PODSUMOWANIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I BEZPIECZEŃSTWA:**

Szereg opracowań wtórnych dotyczących interwencji wewnątrzmacicznych oparty jest o zbiorcze dane pochodzące z opisów przypadków bądź serii przypadków. Autorzy wielu opracowań wskazują na brak wystarczających dowodów naukowych, szczególnie

wiarygodnych, pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, które pozwolą na sformułowanie jednoznacznych rekomendacji oraz zasad postępowania klinicznego.

Odnalezione badania wtórne omawiają częściowo zakres przedmiotowego problemu zdrowotnego. Wnioski zaprezentowano następująco:

- W chwili obecnej brak jest dowodów na skuteczność zastosowania amniotomii w przebiegu małowodzia na skutek przerwania błon płodowych przed upłynięciem 26 tygodnia ciąży (Teeffelen i wsp. 2013). Ponadto, opublikowany w 2012r. przegląd Cochrane wskazuje na brak wartościowych badań randomizowanych spełniających rygorystyczne kryteria Cochrane. Tym samym nie jest możliwe opracowanie i opublikowanie rekomendacji w zakresie stosowania amniotomii w przebiegu małowodzia.
- W zakresie terapii zespołu przetaczania między płodami (TTTS) opierając się o opublikowane liczne serie przypadków przedwczesne pęknięcie błon płodowych zostało zaobserwowane jako najczęstsze zjawisko powikłań – od 4% do 28%. Długofalowe punkty końcowe w zakresie opóźnienia w rozwoju neurologicznego zostały oszacowane na poziomie 17%, na podstawie jednego opisu serii 115 przypadków (Hartman i wsp. 2011). Niewielki odsetek przypadków (11,1%) leczonych laseroterapią jest narażony na powikłania neurologiczne, które są możliwe do zaobserwowania w okresie niemowlęcym. (Rossi i wsp. 2011). Zastosowanie laserowej fotokoagulacji naczyń zespolonych powinno być rozpatrzone w każdym etapie rozwoju zespołu przetoczenia krwi między płodami (Roberts i wsp. 2008). Wyniki opracowań wtórnych wskazują na przewagę laseroterapii nad amnioredukcją, ale także na konieczność przeprowadzania dalszych badań. W badaniu Rossi i wsp. (2008) wyselekcjonowano łącznie 10 publikacji – opisanych 611 przypadków TTTS (70% leczonych laseroterapią oraz 30% amnioredukcją), włączając 4 badania porównujące 2 terapie (295 przypadków, laseroterapia 58%, amnioredukcja 42%). Wśród płodów poddanych zabiegowi laseroterapii zaobserwowano większe szanse przeżycia (OR 2,04; 95%CI 1,52-2,76;  $p < 0,0001$ ), niższe szanse śmierci w okresie noworodkowym (OR 0,24; 95%CI 0,15-0,40;  $p < 0,0001$ ), oraz zmniejszoną częstość zaburzeń neurologicznych (OR 0,20; 95%CI 0,12-0,33;  $p < 0,0001$ ). Dwa badania oceniały modyfikacje w technice wykonywania zabiegu: selektywną vs. nieselektywną oraz sekwencyjną vs. niesekwencyjną. Zarówno technika selektywna jak i sekwencyjna charakteryzowały się większym odsetkiem przeżycia wśród pacjentów. W zastosowaniu laserowej sekwencyjnej fotokoagulacji obydwa płody miały szansę na przeżycie (73% vs. 57%;  $p = 0,02$ ). Wśród płodów, gdzie zastosowano selektywną laseroterapię jedno z bliźnięt miało większą szansę na przeżycie (83% vs. 61%;  $p = 0,04$ ). W większości przypadków amnioredukcja może być zabiegiem akceptowalnym jako leczenie początkowe, a skierowanie na laseroterapię wymagane jest w przypadku wystąpienia konieczności. Wykonanie laseroterapii przez niedoświadczonego operatora może przynieść więcej szkód niż pożytku, stąd też zalecane jest wykonanie zabiegów w jednostkach trzeciego stopnia referencyjności przez odpowiednio wyszkolony personel. (Green i wsp. 2005).
- W przypadku przerwania błon płodowych autorzy wskazują, że jatrogenne efekt stanowiący odsetek rzędu 30% w przypadku przeprowadzania zabiegów o minimalnym stopniu inwazyjności na płodzie. Średnica narzędzia umożliwiającego dostęp do wnętrza macicy jest statystycznie istotną zmienną pozwalającą na oszacowanie odsetka występowania działań jatrogennych (Beck i wsp. 2012).
- Spośród wybranych publikacji autorzy podkreślają niewielką liczbę dowodów naukowych oceniających efektywność zastosowania cystoskopii, jako interwencji w



przypadku niedrożności dolnej części układu moczowego. Technika ta powinna być rozpatrywana, jako eksperymentalna. Punkcja pęcherza pozytywnie wpływa na przeżycie w porównaniu do grupy nie poddanej leczeniu (OR 3,86; 95%CI 2-7,45), efekt ten został wzmożony w grupie o złej prognozie (OR 12,85; 95%CI 1,25-153,03). Niemniej interwencja wpływa na przeżycie, upośledzenie funkcji nerek nie jest możliwe do wykluczenia (OR 0,50; 95%CI 0,13-1,90). (Morris i wsp. 2010, 2011) W retrospektywnych opisach przypadków przeżycia waha się od 50% do 100% (Hartman i wsp. 2011). Ablacja fetoskopowa tylnych zastawek moczowodowych pozwala na bezpośrednie zwizualizowanie źródła zatoru. W porównaniu do założenia shuntu, zabieg fetoskopowy nie wymaga zakładania cewnika, co eliminuje szereg komplikacji jak zator, przemieszczenie cewnika czy wytrzewienie poprzez wrota założenia cewnika. Aczkolwiek, możliwe jest uszkodzenie sterczowego odcinka moczowodu lub zwieracza. Głównym ograniczeniem w postępowaniu chirurgicznym w przebiegu uropatii jest brak jednoznacznego zdania wśród specjalistów kiedy i jaką metodę interwencyjną zastosować. Zaproponowano, że kryteriami kwalifikującymi do przeprowadzenia interwencji chirurgicznej jest ocena ultrasonograficzna nerek płodu, poziom wód płodowych, prawidłowy kariotyp oraz brak towarzyszących wad wrodzonych (Rossi i wsp. 2010). W konsekwencji braku właściwych badań randomizowanych interwencja chirurgiczna w przebiegu uropatii jest metodą tymczasową stabilizująca poziom wód płodowych jednak nie jest ostatecznym rozwiązaniem pozwalającym zapobiec niewydolności nerek noworodka.

- W badaniach dotyczących uogólnionego obrzęku płodu do analizy włączono 44 badania. Opisane leczenie dotyczy pojedynczego zabiegu torakocentezy (n=13) oraz wielu zabiegów torakocentezy (n=18), założenia shuntu opłucnowo-owodniowego (n=100) lub jednoczesne założenie shuntu i przeprowadzenie torakocentezy (n=36), cztery raporty nt. obliterowania jamy opłucnej (n=3), oraz wstrzyknięcie krwi autologicznej do jamy opłucnej (n=2). Ogólny odsetek przeżycia wynosił 63%, od 54% w przypadku pojedynczej torakocentezy do 80% w przypadku 5 pacjentów z przeprowadzonym obliterowaniem opłucnej, bez statystycznie istotnej różnicy w metodzie przeprowadzania zabiegu. Założenie shuntu z lub bez uprzednio wykonanej torakocentezy były najczęściej opisywanymi zabiegami, z odpowiadającymi odsetkami przeżycia rzędu 67% i 61%.
- W badaniach dotyczących terapii potworniaków w przeglądzie Hedrick i wsp. dokonano przeglądu serii przypadków reprezentujących ponad 7-letni okres obserwacji 30 przypadków, spośród których przeżyło mniej niż 50%. Interwencję wewnątrzmaciczną na płodzie przeprowadzono w 14 przypadkach, włączając aspirację torbieli, amnioredukcję, amniotomię oraz otwartą operację na płodzie. Zabiegi jak zmniejszanie rozmiaru guza są zabiegami wysokospecjalistycznymi i powinny być przeprowadzane przez wyszkolone zespoły pod warunkiem przewagi zastosowanej interwencji nad standardową procedurą wykonywaną w okresie poporodowym. (Green i wsp. 2005). Autorzy opracowania (Hartman i wsp. 2011) nie odnaleźli badań prospektywnych związanych z interwencjami chirurgicznymi w przebiegu potworniaka. Odnaleziono 4 badania retrospektywne: opisujących otwarte zabiegi chirurgiczne na płodzie (10 pacjentów), laserową ablację naczyń guza (4 pacjentów); ablację falą radiową (11 pacjentów), ablacja alkoholowa (3 pacjentów). Ostatnia z wymienionych technik jest najmniej poznana, w ablacji z wykorzystaniem fal radiowych 4 z 11 płodów przeżyło (zgon nastąpił na skutek agresywności metody). W ablacji laserowej w opisie serii przypadków (Makin i wsp. cyt. źródłowy) 4 płody zmarły w łonie matki, bądź w okresie okołoporodowym. W przypadku zabiegów

otwartych przeżycie wahało się od 33% do 75%. Zgony następowały na skutek rozwoju obrzęku uogólnionego płodu.

- Interwencja chirurgiczna jest stosowana w przypadku 3 wad serca: atrezja tętnicy płucna bez naruszenia przegrody międzyprzedsionkowej, zwężenie aorty w przebiegu zespołu hipoplazji lewej komory, oraz zespół hipoplazji lewej komory bez naruszenia przegrody międzyprzedsionkowej. (Hartman 2011). Autorzy przytaczają jedno badanie (Matsui i wsp. 2009, cyt. źródłowy) opisujące zabieg wewnątrzmacicznej septostomii. Na skutek interwencji wystąpił jeden zgon wewnątrzmaciczny na 17 przeprowadzonych zabiegów (6%), 9 zgonów w okresie poporodowym (53%), siedem przeżyło (41%). W opracowaniu Rossi i wsp. (2010) w przypadku walwuloplastyki w leczeniu zwężenia aorty (Matsui i wsp. 2009) przeprowadzony przegląd analizujący zabiegi przeprowadzone na 66 płodach opisano 13 zgonów (20%), dwie terminacje ciąży (3%), 10 zgonów poporodowych (15%), 38 (57%) przeżywających.

#### **PODSUMOWANIE OPINII EKSPERCKICH:**

- eksperci zgodnie uważają, że „Program kompleksowej diagnostyki i terapii wewnątrzmacicznej w profilaktyce następstw i powikłań wad rozwojowych i chorób płodu – jako element poprawy stanu zdrowia płodów i noworodków na lata 2014-2017” powinien być kontynuowany i finansowany przez MZ
- w zgodnej opinii ekspertów program powinien obejmować większą liczbę ośrodków i jako program narodowy powinien bardziej koordynować działania mniejszych ośrodków. Powinien skupiać także znaczną liczbę specjalistów z wielu dziedzin medycyny, aby miał charakter zdecydowanie bardziej multidyscyplinarny. Jeden
- z ekspertów wskazał nawet konkretne ośrodki specjalizujące się w poszczególnych procedurach (ICZMP w Łodzi: terapia laserowa TTTS i TRAP, terapia uropatii zaporowych, terapia wodogłowia, leczenie potworniaków krzyżowo – guzicznych, GUM: terapia laserowa TTTS i TRAP, WUM: terapia choroby hemolitycznej płodu, procedura FETO, terapia laserowa TTTS i TRAP, ŚUM: prenatalne leczenie przepukliny oponowo-rdzeniowej CMKP (Warszawa): valvoplastyka, terapia choroby hemolitycznej płodu).
- w opiniach zaznaczono również, że zaangażowanie w program i zacieśnienie współpracy z chirurgami dziecięcymi pozwoliłoby na lepszą ocenę odległej skuteczności interwencji wewnątrzmacicznej w aspekcie czynności objętych patologią narządów, jak i ewentualnych odległych powikłań związanych ze stosowaną terapią, np. wynikających ze wszczepienia, tzw. shuntów. Aspekt ten jest kluczowy dla oceny wskazań do zastosowania, jak i przydatności terapii wewnątrzmacicznej. Przykładowo, niezwykle kontrowersyjne jest zakładanie shuntów czy nakłuć w uropatiach jednostronnych, które z powodzeniem mogą być skutecznie leczone po urodzeniu dziecka i z których znaczna część ustępuje samoistnie.
- wskazano także, że niektóre z procedur (np. amnioredukcja w przypadkach wielowodzia lub infuzja płynu w przypadkach małowodzia) są z powodzeniem stosowane w wielu oddziałach położniczych III stopnia referencji z dobrym rezultatem i dlatego procedury te powinny być kontraktowane przez NFZ na „normalnych” zasadach.
- takie procedury, jak terapia laserowa połączeń naczyniowych w łożysku bliźniąt jednojajowych są wykonywane w kilku wyspecjalizowanych ośrodkach położniczych w Polsce i sądzę, że działania takie wymagają jedynie koordynacji i wspólnego rejestru.

- eksperci zaznaczają, że przedstawione podsumowanie dotychczasowych wyników poprzednich edycji programu stanowi praktycznie jedynie podsumowanie liczby wykonanych procedur, bez żadnej oceny ich skuteczności, jak i wpływu na dalszy rozwój płodów, jak i stan dzieci po urodzeniu. Postuluje się zatem o lepsze opracowanie wskaźników monitorowania i efektywności programu np. raportu z dotychczasowych doświadczeń, obejmującego nie tylko liczby wykonanych procedur terapeutycznych, ale również analizę wskazań do poszczególnych procedur, analizę wyników stosowanych terapii, w tym w porównaniu do standardowych, nieinwazyjnych dla płodu sposobów postępowania, bezpieczeństwa poszczególnych procedur dla płodu i ciężarnych
- eksperci wskazują, że grupa zabiegów nazywanych przez autorów projektu nowymi zabiegami wewnątrzmacicznymi w postaci zabiegów kardiologicznych u płodu, okluzji tchawicy w przepuklinie przeponowej, uropatii zaporowej, przepukliny rdzeniowej i potworniaka, powinna być objęta programem finansowanym przez NFZ - MZ powinno finansować jedynie wdrożenia nowych metod diagnostyki prenatalnej w celu udokumentowania ich przydatności i ustalenia wskazań i kryteriów ich stosowania.
- jeden z ekspertów wskazuje, że program powinien zwracać zdecydowanie większą uwagę na działania edukacyjne, poprzez nawiązanie współpracy z wiodącymi ośrodkami zagranicznymi zajmującymi się terapią wewnątrzmaciczną. Ekspert w swojej opinii zwraca również uwagę na położenie nacisku na walor naukowy (publikacje, oraz projekty badawcze).

#### **Wnioski z oceny programu Ministra Zdrowia:**

Projekt programu zdrowotnego dotyczy bardzo istotnego i dobrze zdefiniowanego, chociaż obszernego problemu zdrowotnego jakim są wrodzone wady rozwojowe. Wpisuje się w następujący priorytet zdrowotny: „poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3.”

Autorzy projektu zaznaczają, że ośrodek prowadzący terapię wewnątrzmaciczną powinien zapewnić rodzicom wszechstronną pomoc medyczną i psychologiczną, zależną od podejmowanych przez nich decyzji, wynikających zarówno z wyników kompleksowej diagnostyki, jak i sposobu prowadzonego leczenia wewnątrzmacicznego. W momencie wykrycia wady rozwojowej, oraz podejmowania decyzji co do interwencji wytyczne (ACOG 2011, PTMP 2000) podkreślają, aby w związku z trudną sytuacją emocjonalną kobiety w ciąży i ich rodziny przy rozważaniu interwencji na płodzie powinny mieć dostępu do różnego rodzaju pomocy: socjalnej, opieki paliatywnej i hospicjum, poradnictwa genetycznego oraz etycznego, oraz wsparcia psychologicznego. Ponadto wytyczne (NICE 2006, 2007, 2008) w zakresie interwencji chirurgicznych na płodzie podkreślają powinny być wykonywane tylko w ośrodkach specjalizujących się w inwazyjnej medycynie płodu oraz w ramach interdyscyplinarnego zespołu, który powinien posiadać konsultanta w dziedzinie medycyny płodu, neonatologa i wykwalifikowaną położną.

Wnioskodawca bardzo szczegółowo opisał kryteria realizatorów programu. Z treści projektu, oraz z analizy poprzednich dwóch edycji programu (2006-2008, 2009-2013) wynika, że dotychczasowym realizatorem był Instytut Centrum Zdrowia matki Polki w Łodzi. Jednostka ta posiada możliwość kompleksowego leczenia najtrudniejszych i najbardziej złożonych wad rozwojowych, wraz z możliwością przeprowadzania interwencji chirurgicznych na płodach in-utero. Jednym z celów szczegółowych jest koordynowanie w krajowych ośrodkach (maksymalnie pięciu) zabiegów realizowanych w zakresie programu. Ta sama informacja

powtórzona jest w części Sposób realizacji zadań: „Działania przewidziane w ramach programu będą mogły być wykonywane w innych ośrodkach na terenie kraju, dzięki koordynującej roli realizatora programu.” Na tej podstawie wnioskować można, że wybrany realizator koordynował będzie terapię wewnątrzmaciczną na terenie całego kraju, przy czym zaznaczono, że maksymalnie w pięciu ośrodkach. Nie wskazano jakie to mogą być ośrodki, ani nie wskazano jakie będą kryteria wyboru dodatkowych ośrodków w których przeprowadzana będzie terapia wewnątrzmaciczna. Na brak opisu procedur wewnętrznych programu, tj. zasad współpracy w ramach zespołu realizatorów, zasad podejmowania decyzji o zastosowaniu poszczególnych sposobów terapii, zwłaszcza tych o nie udokumentowanych kryteriach wskazań i o nie udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie wskazał również jeden z ekspertów opiniujących program.

Jeden z ekspertów uważa, że terapia płodowa powinna być oddana w ręce najlepszych specjalistów, posiadających już własne doświadczenie i wykazujących się już dotychczasowymi dobrymi efektami leczniczymi, tych które swoje umiejętności nabywali w renomowanych ośrodkach światowych. Zaznacza przy tym, że powinna nastąpić centralizacja wykonywania tych zabiegów. Z kolei większość ekspertów zauważa, że konieczne wydaje się zaangażowanie większej ilości ośrodków w których przeprowadzane byłyby zabiegi wewnątrzmaciczne, a co za tym idzie „dywersyfikacja środków i umożliwienie ośrodkom korzystanie z finansów przeznaczonych na realizację programu – głównie w celu zakupu lub modernizacji niezbędnej aparatury medycznej”. Eksperti wskazali także poszczególne ośrodki specjalizując się w wykonywaniu wybranych procedur:

- ICZMP w Łodzi: terapia laserowa TTTS i TRAP, terapia uropatii zaporowych, terapia wodogłowia, leczenie potworniaków krzyżowo – guzicznych
- GUM: terapia laserowa TTTS i TRAP
- WUM: terapia choroby hemolitycznej płodu, procedura FETO, terapia laserowa TTTS i TRAP
- ŚUM: prenatalne leczenie przepukliny oponowo-rdzeniowej
- CMKP (Warszawa): valvoplastyka, terapia choroby hemolitycznej płodu.

Jedne z ekspertów wskazał także, że jeśli chodzi np. o zespół TTTS (czyli podkradania między bliźniętami) to jest sens zorganizowania np. 5 ośrodków: Łódź, Gdańsk, Warszawa, Ruda Śląska, Poznań (relatywnie częsta patologia) ale już valvuloplastyka w przypadkach np. stenoz aortalnych u płodów powinna być zarezerwowana dla jednego ośrodka, (warszawskiego) który mógłby pogłębiać swe doświadczenie (mała liczba przypadków). Mniej specjalistyczne zabiegi jak amnioredukcje, amniotomie, odbarczenia mogą być propagowane w mniejszych ośrodkach. W opiniach eksperckich wskazano nawet, że problematyka diagnostyki wad płodu i ich następowego leczenia dotyczy pacjentów całej Polski i nie powinien być ograniczony do jednego czy nawet 5 ośrodków. Program taki pod egidą MZ powinien mieć charakter raczej koordynujący wytypowane ośrodki w Polsce i jako źródło finansowania dać szansę powodzenia tej realizacji. Zauważyć także należy fakt, że wytyczne (ACOG 2011, NICE 2006, 2007, 2008) podkreślają fakt niezbędnej ścisłej współpracy między ośrodkami zajmującymi się opieką płodu (w tym interwencjami na płodzie) celem ustanowienia wspólnych sieci badawczych (w szczególności dla rzadkich chorób i procedur), oraz wspierania wieloośrodkowych badań umożliwiających gromadzenie dużej ilości dowodów naukowych dotyczących wszystkich kategorii interwencji na płodach. W tym celu powinien zostać wybrany ośrodek nadrzędny - koordynujący działania. Wydaje się, że w tym zakresie program spełnia wytyczne, oraz postulaty ekspertów.

Opiniowany program to już trzecia edycja. Wydaje się, że część poświęcona wskaźnikom i wynikom z poprzednich edycji powinna zostać opracowana bardziej szczegółowo. Powinien zostać dołączony dokładniejszy raport z dotychczasowych doświadczeń, obejmujący nie tylko liczbę wykonanych procedur terapeutycznych, ale również analizę wskazań do poszczególnych procedur, analizę wyników stosowanych terapii, w tym w porównaniu do standardowych, nieinwazyjnych dla płodu sposobów postępowania, bezpieczeństwa poszczególnych procedur dla płodu i ciężarnych, a także na podstawie dotychczasowych doświadczeń rokowanie dla danej procedury względem konkretnej patologii. Brak dobrze przygotowanych wskaźników monitorowania podkreślali również eksperci opiniujący program wspomniana „ocena powinna być przedstawiona po każdym etapie realizacji programu i powinna być przedmiotem dyskusji zespołu specjalistów z różnych dziedzin (neonatologia, chirurgia dziecięca, położnictwo i ginekologia, pediatria, etyka itp.) w tym z obowiązkowym udziałem konsultantów krajowych w tych dziedzinach.” Autorzy projektu w punkcie **„7. Promowanie współpracy między różnymi instytucjami i organizacjami”** przytaczają fakt opracowania i opublikowania stanowiska dotyczącego terapii płodu w określonych patologiach ciąży, ale w procesie analitycznym nie udało się dotrzeć do wspomnianych wytycznych. Wydaje się, że publikacja ta powinna być załącznikiem do opiniowanego projektu. Zauważyć także należy, że poprzednie edycje (2006-2008, 2009-2013) bardzo duży nacisk kładły na działania edukacyjne. Część środków finansowych przeznaczana była na współpracę z zagranicznymi ośrodkami oraz udział w szkoleniach i konferencjach. Wydaje się, że zaowocowało to stworzeniem większej liczby ośrodków w Polsce w których podejmowane są zabiegi wewnątrzmaciczne oraz prowadzona jest terapia płodu. Stworzony został także Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych ([www.rejestrwad.pl](http://www.rejestrwad.pl)), który stanowi integralną część Europejskiej bazy danych ([www.eurocat-network.eu](http://www.eurocat-network.eu)). Zgłoszenie do PRWWR na specjalnie przygotowanym formularzu zgłoszeniowym powinien wypełniać lekarz oddziału: noworodkowego, dziecięcego, położniczo-ginekologicznego; poradni: rejonowej-dziecięcej, specjalistycznej. Opiniowany projekt w całości skupia się na przeprowadzaniu zabiegów wewnątrzmacicznych oraz w niewielkim stopniu na zakupie materiałów medycznych niezbędnych do wykonywania zabiegów. Na brak podejmowania działań edukacyjnych zarówno krajowych, jak i zagranicznych zwraca uwagę jeden z ekspertów. Zauważa on, że program „nie uwzględnia współpracy z doświadczonymi ośrodkami zagranicznymi w zakresie szkoleń i wymiany doświadczeń i materiałów co dałoby możliwość wartościowych publikacji i mogłoby zwiększyć parytet polskiej medycyny w ogólnosięciowych grupach zajmujących się terapią wewnątrzmaciczną”. W tym miejscu warto zaznaczyć, że na stronie realizatora dotychczasowych edycji programu dostępna jest lista publikacji jakie zostały opublikowane na łamach zagranicznych czasopism przez pracowników naukowych z oddziałów i klinik w których odbywają się zabiegi wewnątrzmaciczne, oraz terapia płodu.

Projekt nie zawiera opisu monitorowania i ewaluacji zamierzonych celów. Omawiane mierniki efektywności nie są adekwatne do obranych celów. Wnioskodawca wymienia wyłącznie liczbę wykonanych zabiegów jako jeden ze wskaźników. Cele główne jasno zostały określone jako poprawa stanu zdrowia płodów i noworodków, kontynuacja idei wewnątrzmacicznej terapii płodu. Nie określono w treści projektu żadnego miernika pozwalającego na ocenę, czy następuje poprawa stanu zdrowia noworodków w populacji docelowej oraz w jaki sposób realizowana jest idea stosowania terapii będących przedmiotem interwencji programu. Nie uwzględniono potrzeby katamnezy pacjentek włączonych do badania oraz płodów poddanych interwencji chirurgicznej.

Szereg czynności sprawozdawczych, jak opisano w projekcie, leży w gestii realizatora projektu, jednak już na etapie tworzenia projektu mierniki efektywności oraz niezbędne narzędzia do ich zastosowania powinny zostać określone. Jest to szczególnie istotne w

przypadku, gdy zadania związane z realizacją są podejmowane przez kilka ośrodków, stąd też ważne jest monitorowanie oraz gromadzenie danych w jednoznaczny i z góry określony sposób. Na podstawie wcześniejszych realizacji programu autorzy opisują wdrożenie rozwiązań informatycznych niezbędnych do gromadzenia danych, jednak przedłożony projekt nie zawiera wystarczająco szczegółowych informacji, które pozwalają na dokonanie weryfikacji, czy zakres danych pozwala na przeprowadzenie procesu monitorowania, dokonanie ewaluacji zadeklarowanych celów. Ze względu na istotny fakt, że kryteria włączenie do programu, ocena parametrów płodu oraz kobiety ciężarnej jest oparta o dokumentację kliniczną, kluczowe jest, aby na etapie projektu określono jakie dane zostaną zgromadzone oraz w jaki sposób przeanalizowane, umożliwiając ocenę stanu zdrowia przed oraz po przeprowadzeniu interwencji. Wnioskodawca, winien sprecyzować jakie parametry kliniczne będą gwarantowały wiarygodną ocenę stanu zdrowia oraz jego zmianę, co umożliwi dokonanie porównania, szczególnie w przypadku gdy do realizacji projektu zostanie włączonych kilka ośrodków medycznych. Ocena kliniczna przed i po przeprowadzeniu planowanych interwencji może także pozwolić na ocenę skuteczności klinicznej, nie tylko w odniesieniu do stanu zdrowia płodu i matki, ale także zespołu realizującego działania. Punkty końcowe ani metodyka gromadzenia informacji (np. ankiety, przegląd historii choroby) nie zostały określone przez wnioskodawcę.

Ponadto, w celu dokonania pełnej analizy, a przede wszystkim oszacowania efektu programu zdrowotnego na populację docelową, wskazane dokonanie porównania grup z i bez zastosowania wybranej (określonej w projekcie) interwencji. Ze względu na szereg ograniczeń natury etycznej oraz dostępności wymaganych danych wartościowym jest zgromadzenie danych historycznych i dokonanie oceny w ujęciu retrospektywnym, szczególnie biorąc pod uwagę, że jest to kontynuacja programu.

Projekt nie uwzględnia oceny jakości udzielanych świadczeń ze strony beneficjentów, oraz personelu medycznego odpowiedzialnego za realizację zadań. W tym przypadku nie przedstawiono także metod oraz narzędzi pozwalających na dokonanie oceny. Wartościowym jest uzupełnienie informacji z poprzednich edycji programu, oraz porównanie zmian czasowych, szczególnie przez pryzmat jednego z celów głównych dotyczącego kontynuacji idei terapii wewnątrzmacicznej płodu.

Wnioskodawca nie ustosunkowuje się szczególnie do aspektów etycznych, prawnych i społecznych programu zdrowotnego. Wspomina natomiast o istotnym znaczeniu wszechstronnej pomocy kierowanej do rodziców dzieci/płodów w zakresie działań medycznych, ale i opieki psychologicznej. Ta ostatnia forma pomocy jest uzasadniona wysokim poziomem stresu związanym z podejmowanymi decyzjami, ale i skutkami wdrażanych działań w terapii wewnątrzmacicznej u kobiet ciężarnych.

Wnioskodawca w szczegółowym kosztorysie zawarł trzy grupy zabiegów wewnątrzmacicznych (zabiegi wewnątrzmaciczne na płodzie z wykorzystaniem techniki fetoskopowej i fetoskopowo-laserowej, zabiegi wewnątrzmaciczne na płodzie z wykorzystaniem techniki fetoskopowo-laserowej, Zabiegi wewnątrzmaciczne na płodzie z podaniem leków, albumim bądź preparatów krwi do naczyń pępowinowych - kordocenteza terapeutyczna oraz zabiegi związane z nakłuciem i odbarzeniem zmiany bądź podaniem czy redukcją płynu owodniowego). Na sfinansowanie tych zabiegów przeznaczono łącznie 1 248 000zł. Wnioskodawca przedstawił zabiegi jako grupę procedur, bez szczegółowego podania kosztorysu do każdej z nich. Zauważyć należy, że takie interwencje jak np.: amniocenteza diagnostyczna, fetoskopia, kordocenteza, korekcja wady rozwojowej płodu, amniotomia – niewątpliwie wchodzące w skład grupy zabiegów wewnątrzmacicznych są w katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. W związku z faktem, że opis interwencji jest bardzo ogólny nie można jednoznacznie stwierdzić co i w jakim zakresie jest finansowane z puli świadczeń gwarantowanych. Wnioskodawca nie odniósł się do sposobu

powiązania działań programu ze świadczeniami zdrowotnymi finansowanymi już ze środków publicznych. Warto jednak zaznaczyć, że w załączonej do projektu notatce służbowej (MZ-PZ-PZ-404-15570-11/PP/14 z dnia 18.03.2014) wspomniano, że w przypadku nowej - opiniowanej wersji programu na lata 2014 - 2017 z programu wyłączone zostaną badania USG kwalifikujące do zabiegu, oraz badanie Echo płodu w przypadku których nastąpi ryzyko podwójnego finansowania. Na tej podstawie można wnioskować, że również inne procedury zawarte w programie zostały sprawdzone pod kątem podwójnego finansowania. Jeden z ekspertów opiniujących program zauważa także, że niektóre procedury zawarte w programie np „amnioredukcja w przypadkach wielowodzia lub infuzja płynu w przypadkach małowodzia” są z powodzeniem stosowane w wielu oddziałach położniczych III stopnia referencji z dobrym rezultatem i dlatego procedury te powinny być kontraktowane przez NFZ standardowych zasadach. Natomiast grupa zabiegów nazywanych przez autorów projektu nowymi zabiegami wewnątrzmacicznymi w postaci zabiegów kardiologicznych u płodu, okluzji tchawicy w przepuklinie przeponowej, uropatii zaporowej, przepukliny rdzeniowej i potworniaka, powinna również być objęta programem finansowanym przez NFZ. Poprzednie edycje programu dużą część środków finansowych przeznaczały na zakup specjalistycznego sprzętu niezbędnego do przeprowadzania zabiegów – obecna edycja przeznacza część środków finansowych na zakup tylko materiałów medycznych (włókna laserowe, shunty odbarczające, igły punkcyjne) w wysokości 152 000 zł.

Wnioskodawca nie odnosi się również jasno co do istoty (podkreślanej przez liczne rekomendacje) świadomej decyzji i udzielanej zgody pacjenta na realizację określonych badań prenatalnych. Zgodnie z American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Ethics oraz American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics (2011), gdzie podkreśla się, że nie można ingerować w stan zdrowia płodu z pominięciem kobiety ciężarnej oraz, że kobieta jest również narażona na ujemne skutki terapii - zawsze wymagana jest świadoma zgoda kobiety ciężarnej na zastosowanie danej interwencji. Lekarz w wyniku konsultacji z kobietą ciężarną jest zobligowany po udzieleniu odpowiednich informacji ustosunkować się do autonomicznej decyzji pacjentki. Jeżeli dana interwencja medyczna *in utero* jest metodą eksperymentalną lub o nieudowodnionej skuteczności, pacjentka musi zostać niezwłocznie o tym zawiadomiona. Zazwyczaj w takich przypadkach odradza się udział w badaniu. Kwestia ta została pominięta w opiniowanym projekcie programu. Warto podkreślić, że wiele aspektów stosowanego już leczenia wymaga dalszych badań i analiz w zakresie opieki nad matką oraz płodem. Mimo rosnącej świadomości społecznej dot. korzyści z badań prenatalnych dla płodu, kwestia ta wciąż budzi wiele kontrowersji. Warto byłoby uwzględnić w tym zakresie działania promocyjno-informacyjne kierowane do szerokiego grona społeczeństwa.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, wydaję opinię jak na wstępie

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2011 r., Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-OT-440-2/2014 „Program kompleksowej diagnostyki i terapii wewnątrzmacicznej w profilaktyce następstw i powikłań wad rozwojowych i chorób płodu – jako element poprawy stanu zdrowia płodów i noworodków na lata 2014-2017” realizowany przez: Ministerstwo Zdrowia, Warszawa, czerwiec 2014.