



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Badanie genetyczne metodą MLPA
(Multiplex ligation-dependent probe amplification,
amplifikacja sond zależna od ligacji)
w diagnostyce przedurodzeniowej**
**Badanie genetyczne metodą Rapid-FISH
(szybka fluorescencyjna hybrydyzacja in situ)
w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii**

Raport w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej

Nr: WS.430.4.2018

Data ukończenia: 9 marca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.
Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).
Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.
Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).
Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.
Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).
Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologists
aCGH	Badanie z wykorzystaniem mikromacierzy opartych na hybrydyzacji genomowej (ang. Array Comparative Genomic Hybridization)
AFP	Alfa-fetoproteina
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AgNOR	Barwienie srebrne, metoda barwienia organizatorów jąderkowych; zastosowany azotan srebra wybarwia białka związane z aktywnym transkrypcyjnie DNA
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
β-hCG	Podjednostka beta gonadotropiny kosmówkowej
BoBs	Sztuczne chromosomy bakteryjne opłaszczone na mikrokulkach (ang. BACs on beads)
CBG	Metoda barwienia prążków C na chromosomach (wodorotlenek baru – Giemza)
CCMG	Canadian College of Medical Geneticists
cfDNA	Wolne płodowe DNA (ang. Circulating free DNA)
CMA	Badania genetyczne z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnych
CVS	Biopsja kosmówki (ang. chorionic villus sampling, CVS)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. Evidence-Based Medicine)
EDD	Planowana data porodu (ang. Expected date of delivery)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. Fluorescence In Situ Hybridization)
GTG	Technika barwienia prążków G za pomocą trypsyny i barwnika Giemsy
hcg	Gonadotropina kosmówkowa (ang. chorionic gonadotropin)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
HRBT	Analiza chromosomów prometafazowych
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IQR	Zakres międzykwartyłowy (ang. Inter Quartile Range)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KŚOZ	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MLPA	Amplifikacja sond zależna od ligacji (ang. Multiplex ligation-dependent probe amplification)
NDJ	Nondysjunkcja, brak rozdziału lub nierównomierne rozdzielanie się chromosomów homologicznych w trakcie podziału komórkowego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie następnej generacji (ang. next generation sequencing)
NIPT	Nieinwazyjne badania prenatalne (ang. Non-Invasive Prenatal Testing)
NIK	Naczelna Izba Kontroli
PAPP-A	Ciążowe białko osoczowe (ang. Pregnancy-associated plasma protein A)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. polymerase chain reaction)
PFGE	Elektroforeza w polu pulsowym (ang. Pulsed-field Gel Electrophoresis)
PKB	Produkt Krajowy Brutto

PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGC	Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka
RANZCOG	The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
RBG	Prążki R uwidaczniane barwnikiem Giemsy po denaturacji termicznej; odwrotność prążków G; reprezentują charakterystyczne dla euchromatyny obszary bogate w cytozynę i guaninę
RFLP	Polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych
RNA	Kwas rybonukleinowy (ang. ribonucleic acid)
Rozporządzenie MZ ws. raportu	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie sposobu i procedury przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2014 r., poz. 1849)
SMFM	Society for Maternal-Fetal Medicine
SOK	Świadczenia kontraktowane odrębnie
SSCP	Polimorfizm konformacji pojedynczej nici
STR	Krótkie powtórzenia tandemowe (ang. Short Tandem Repeat)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.)
uE3	Estriol wolny
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USD	Dolar amerykański
USG	Badanie ultrasonograficzne
QF-PCR	Badanie metodą ilościowej fluorescencyjnej reakcji polimerazy (ang. Quantitative Fluorescence-Polymerase Chain Reaction)
QFQ	Prążki Q - metoda, która wykorzystuje barwnik quinakrynę (atebrynę) dający seledynowe zabarwienie o różnej intensywności, widoczne w regionach bogatych w pary AT
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wyroby medyczne, Wersja 1.0, czerwiec 2021

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Podsumowanie wykonawcze	8
3. Przedmiot i historia zlecenia	17
4. Problem decyzyjny	19
4.1. Definiowanie problemu decyzyjnego.....	19
4.2. Problem zdrowotny.....	21
4.3. Oceniana technologia medyczna	22
4.3.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	22
4.3.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie	23
4.3.3. Warunki realizacji świadczenia	23
4.3.4. Opinie ekspertów klinicznych.....	24
4.3.4.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	25
4.3.4.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia	25
4.3.4.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli	26
4.3.4.4. Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych.....	26
4.4. Alternatywne technologie medyczne.....	27
4.4.1. Obecna praktyka kliniczna	27
4.4.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	28
4.4.3. Opinie ekspertów klinicznych.....	33
4.4.4. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych	34
4.4.5. Opis wybranych technologii alternatywnych	35
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	37
5.1. Opis metodyki.....	37
5.1.1. Zasady interpretacji wybranych punktów końcowych.....	38
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu	39
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	39
5.2.1.1. MLPA	39
5.2.1.2. Rapid-FISH	39
5.3. Wyniki.....	39
5.3.1. Analiza skuteczności – MLPA.....	39
5.3.1.1. Podsumowanie analizy skuteczności w zakresie badania za pomocą MLPA... 45	
5.3.2. Analiza skuteczności – Rapid-FISH.....	47
5.3.2.1. Podsumowanie analizy skuteczności w zakresie badania za pomocą Rapid-FISH.....	51
5.4. Analiza bezpieczeństwa	52
5.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	52

5.5.	Badania zarejestrowane w bazie ClinicalTrials.gov	53
5.6.	Ograniczenia dotyczące analizy skuteczności	53
5.6.1.	MLPA	53
5.6.2.	Rapid-FISH	53
6.	Analiza ekonomiczna	55
6.1.	Przegląd analiz ekonomicznych	55
7.	Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	57
7.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	57
7.1.1.	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	57
7.1.2.	Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	59
7.1.3.	Programy zdrowotne	60
7.1.4.	Podsumowanie informacji o finansowaniu wnioskowanych technologii ze środków publicznych	62
7.2.	Opinia Prezesa NFZ	63
7.3.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	64
7.3.1.	Liczebność populacji docelowej	64
7.3.2.	Koszty badań	67
7.3.3.	Oszacowanie wpływu na budżet NFZ wg KŚOZ	69
7.3.4.	Podsumowanie	70
8.	Ocena proponowanego sposobu finansowania	72
9.	Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach	73
10.	Piśmiennictwo	96
11.	Załączniki	100
11.1.	Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących MLPA	100
11.2.	Diagram selekcji badań MLPA	101
11.3.	Publikacje wykluczone MLPA	102
11.4.	Charakterystyka publikacji włączonych do analizy MLPA	102
11.4.1.	Charakterystyka badanego materiału	107
11.4.2.	Charakterystyka badanej populacji	107
11.5.	Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących Rapid-FISH	108
11.6.	Diagram selekcji badań Rapid-FISH	111
11.7.	Publikacje wykluczone Rapid-FISH	111
11.8.	Charakterystyka badań włączonych do analizy Rapid-FISH	113
11.8.1.	Charakterystyka badanego materiału	115
11.8.2.	Charakterystyka badanej populacji	116
11.9.	Część M załącznika nr 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej	117
11.10.	Treść programu zdrowotnego „Program badań prenatalnych”	118

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

30.01.2018 r., IK.1089073.2017/DS

27.07.2021 r., ASG.741.4.2020.WN

Przedmiot zlecenia (z pisma zlecającego):

przygotowanie rekomendacji w sprawie zasadności kwalifikacji badań genetycznych:

- „Badanie metodą MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej”
- „Badanie metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii”

jako świadczeń gwarantowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Typ zlecenia:

<input checked="" type="checkbox"/>	zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31c ustawy o świadczeniach)
<input type="checkbox"/>	usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e–f ustawy o świadczeniach)
<input type="checkbox"/>	realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

<input type="checkbox"/>	podstawowej opieki zdrowotnej
<input checked="" type="checkbox"/>	ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
<input type="checkbox"/>	leczenia szpitalnego
<input type="checkbox"/>	opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
<input type="checkbox"/>	rehabilitacji leczniczej
<input type="checkbox"/>	świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
<input type="checkbox"/>	leczenia stomatologicznego
<input type="checkbox"/>	lecznictwa uzdrowiskowego
<input type="checkbox"/>	zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
<input type="checkbox"/>	ratownictwa medycznego
<input type="checkbox"/>	opieki paliatywnej i hospicyjnej
<input type="checkbox"/>	świadczeń wysokospecjalistycznych
<input type="checkbox"/>	programów zdrowotnych

Wnioskodawca:

Minister Zdrowia

Producent / wytwórca / podmiot odpowiedzialny w kontekście przedmiotu zlecenia:

Nie dotyczy

2. Podsumowanie wykonawcze

Problem decyzyjny

Zastosowanie badań genetycznych metodą MLPA i Rapid-FISH

Badania MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji*) i Rapid-FISH (*szybkiej fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ*) są przykładami testów genetycznych stosowanych m.in. w diagnostyce prenatalnej do szybkiego wykrywania aneuploidii.

Wysokie ryzyko wystąpienia aneuploidii (zmiany liczbowe) chromosomów 13, 18, 21, X i Y jest główną przyczyną skierowań na badania prenatalne. Standardowo w diagnostyce najczęstszych aneuploidii w chwili obecnej stosuje się długoterminowe hodowle komórkowe. Wynik badania kariotypu uzyskiwany jest średnio w czasie do 21 dni. Badanie metodą MLPA nie wymaga prowadzenia hodowli komórkowej. Amplifikacja sond, które uległy hybrydyzacji do wybranych fragmentów DNA a następnie ligacji, oraz analiza ilościowa otrzymanych sekwencji przebiega w istotnie krótszym czasie niż standardowe hodowle, skraca czas badania i oczekiwania na wynik (czas oczekiwania może zostać skrócony nawet do 48 godzin). Drugą z metod pozwalających na szybkie wykrycie najczęstszych aneuploidii jest metoda Rapid-FISH. Metoda przeprowadzana jest na jądrach interfazowych bezpośrednio po pobraniu niewielkiej ilości komórek trofoblastu lub płynu owodniowego, co umożliwi uzyskanie wyniku badania genetycznego w ciągu 2-5 dni.

Stan obecny

Aktualnie w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.), w części „M. Badania genetyczne” załącznika nr 2, określone w pozycji 914 „Cytogenetyczne badania molekularne”, obejmują analizę FISH – hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH. Zatem uznać należy, że w wymienionych badaniach ujęta jest metoda Rapid-FISH (analiza FISH do jąder interfazowych). Metoda MLPA, nie jest wyszczególniona w części „M. Badania genetyczne”, przy czym realizacja tej metody najprawdopodobniej możliwa jest w ramach metod wskazanych w pozycji 915 „Badania metodami biologii molekularnej dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji” w ramach badań innych.

Powyższe metody badań genetycznych, zgodnie z częścią „M” załącznika nr 2, mogą być realizowane m.in. w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- a) wiek ciężarnej powyżej 35 lat,
- b) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka,
- c) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka,
- d) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową,
- e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.

Należy jednak zaznaczyć, że brak kodów wg klasyfikacji ICD-9 dla badań genetycznych wymienionych w powyższym rozporządzeniu oraz odrębnej klasyfikacji dla poszczególnych metod badań genetycznych, implikuje niejasność w zakresie interpretacji niektórych metod genetycznych (czy są one gwarantowane w danym wskazaniu klinicznym), jak również powoduje trudności w przeprowadzeniu taryfikacji tych świadczeń.

Propozycja wnioskodawcy

Przedmiotem zlecenia Ministra jest ocena zasadności wyszczególnienia z badań genetycznych, dostępnych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (zał. 2 lit. M), badania metodą MLPA (*amplifikacja sond zależna od ligacji*) w diagnostyce prenatalnej oraz badania metodą Rapid-FISH (*szybka fluorescencyjna hybrydyzacja in situ*) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii i ich finansowania ze środków publicznych. Według załączonych do zlecenia Kart Świadczeń, wnioskowane metody badań genetycznych: MLPA i Rapid-

FISH mają służyć do szybkiej diagnostyki najczęstszych aneuploidii u kobiet w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii.

Kryteria kwalifikacji osób wymagających zastosowania w celach diagnostycznych tych szybkich metod genetycznych oraz wymagania dotyczące wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną do wykonania badań mają być identyczne jak obecne kryteria określone w lp. 913-916 załączniku nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Realizacja badań będzie możliwa przez placówki dysponujące wystarczającymi zasobami kadrowymi i specjalistycznym instrumentarium. Punktem krytycznym realizacji zadania jest zapewnienie nadzoru specjalistycznej kadry. Nadzór powinien być indywidualny (specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej) jak i centralny (audyty, kontrole). Z uwagi na znaczenie przedmiotowych badań genetycznych metodą MLPA i Rapid-FISH, analizy prowadzone przez poszczególne laboratoria powinny być nadzorowane przez jeden ośrodek referencyjny legitymujący się największym w kraju doświadczeniem w tym obszarze badań. Warunkiem realizacji zadania w skali 5000 badań rocznie jest opracowanie algorytmów postępowania z próbkami (rejestracja próbek, opis próbek, przechowywanie wyników). Konieczne jest zapewnienie możliwości archiwizowania danych uzyskanych z badań w komputerowych bazach danych każdego z laboratoriów i laboratorium referencyjnego. Należy rozwiązać problem utylizacji wyników. Odrębnym problemem jest wprowadzenie centralnego systemu nadzoru bezpieczeństwa gromadzenia i przechowywania badań genetycznych, który będzie chronił przechowywane dane przed cyberatakami, kradzieżą danych, etc.

Problem decyzyjny

Mając na względzie powyższe argumenty w niniejszym raporcie, uwzględniając zakres i przedmiot zlecenia oraz wnioskowane wyszczególnienie z obecnie dostępnych badań genetycznych metod: MLPA oraz Rapid-FISH w diagnostyce prenatalnej, poddano analizie wykorzystanie tych metod w aspekcie:

- zasadności klinicznej stosowania badania techniką MLPA, Rapid-FISH,
- zasadności odrębnego finansowej stosowania badania techniką MLPA, Rapid-FISH.

Wyniki przeprowadzonego procesu analitycznego w tym spodziewane korzyści zdrowotne

W celu oceny zasadności kwalifikacji jako osobnych świadczeń gwarantowanych przedmiotowych metod genetycznych wykonano następujące czynności analityczne:

- przeanalizowano wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do ocenianych metod diagnostyki prenatalnej;
- przygotowano analizę kliniczną w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny;
- wykonano analizę bezpieczeństwa na podstawie danych źródłowych z dostępnych baz gromadzących informacje związane z bezpieczeństwem stosowania wyrobów medycznych służących do diagnostyki;
- zestawiono obecnie dostępne ścieżki finansowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej w Polsce;
- dokonano przeglądu rozwiązań międzynarodowych dotyczących finansowania genetycznych badań prenatalnych oraz wykonano przegląd analiz ekonomicznych;
- oszacowano skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia w przypadku finansowania wnioskowanych technologii.

W świetle aktualnych wytycznych praktyki klinicznej badania genetyczne metodą MLPA i Rapid-FISH są uzupełnieniem badania kariotypu w celu szybkiej oceny powszechnych trisomii autosomalnych (chromosomy 21, 18, 13) oraz chromosomów płci. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego można stwierdzić, iż oceniane w niniejszym opracowaniu metody:

- pozwalają na szybką diagnostykę najczęstszych aneuploidii,
- stanowią cenne narzędzie w diagnostyce przedurodzeniowej,
- wymagają potwierdzenia za pomocą testu referencyjnego, np. kariotypowania.

Spodziewanym efektem wyszczególnienia metody Rapid-FISH i metody MLPA do wykazu świadczeń gwarantowanych jest skrócenie czasu oczekiwania na wynik badania (analiza chromosomów), który obecnie wykonywany jest klasyczną analizą cytogenetyczną (oznaczenie kariotypu) i trwa ok. 14-21 dni, co wiąże się często ze zwiększeniem stresu u kobiety ciężarnej i opóźnieniem w czasie zastosowania adekwatnej opieki zdrowotnej, w przypadku potwierdzenia aneuploidii.

Problem zdrowotny

W ciągu ostatnich lat wzrósł średni wiek kobiet ciężarnych, a tym samym związane z wiekiem ryzyko wystąpienia zespołów liczbowych aberracji chromosomowych (aneuploidii). W ramach istniejącego w Polsce Programu Badań Prenatalnych, prowadzone są badania przesiewowe m.in. w kierunku najczęstszych aneuploidii (chromosomów 13, 18 i 21). Każdy nieprawidłowy wynik badania przesiewowego wskazujący na zwiększone ryzyko wystąpienia aneuploidii jest wskazaniem medycznym do wykonania diagnostyki inwazyjnej prenatalnej celem weryfikacji wyniku. Zgodnie z informacjami z KŚOZ rutynowo w Polsce stosowaną metodą diagnostyczną jest analiza chromosomów (badanie cytogenetyczne, inaczej analiza kariotypu). Pozwala ona na ocenę wszystkich chromosomów pod kątem zmian liczby i dużych zmian strukturalnych. Analiza chromosomów wymaga najpierw prowadzenia hodowli komórkowej, która w przypadku komórek trofoblastu i amniocytów trwa ok. 14-21 dni. Długi czas oczekiwania na wynik wiąże się często ze zwiększeniem stresu u kobiety ciężarnej i opóźnieniem w czasie zastosowania adekwatnej opieki zdrowotnej, w przypadku potwierdzenia aneuploidii.

Zastosowanie w procesie diagnostycznym innych metod niż cytogenetyka klasyczna w znacznym stopniu może przyspieszyć czas oczekiwania na wynik rozstrzygający o obecności aberracji chromosomów liczbowych 13, 18, 21, co jest ważne dla zapewnienia optymalnej i adekwatnej opieki zdrowotnej po narodzeniu dziecka z aneuploidią.

Częstość występowania liczbowych aberracji chromosomowych (w większości aneuploidii) u żywo urodzonych noworodków wynosi około 0,2%. Gdy weźmie się pod uwagę również ciężce niezakończone żywym urodzeniem, częstość ta sięga nawet 5%. Aneuploidie mogą dotyczyć wszystkich chromosomów, jednak u żywo urodzonych dzieci stwierdzane są prawie wyłącznie trisomie chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz monosomia chromosomu X. Średnie ryzyko populacyjne urodzenia dziecka z trisomią 21 wynosi 1:800, trisomią 18 - 1:6000, trisomią 13 - 1:10000, trisomią chromosomów płci 1:500, monosomią chromosomu X 1:2500 dziewczynek.

Wytyczne i rekomendacje kliniczne

W ramach wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono i włączono do analizy 7 dokumentów: 2 polskie i 5 zagranicznych. W przypadku publikacji zagranicznych poszukiwano wytycznych opublikowanych po 2016 r. Dla zaleceń polskich nie wprowadzono ograniczenia czasowego. Włączone do analizy wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej wskazują na to, iż:

- Zaleca się wykonywanie testów przesiewowych w kierunku najczęstszych aneuploidii u wszystkich kobiet w pierwszym trymestrze ciąży (ACOG 2020, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017). Badania te obejmują:
 - połączone badanie przesiewowe z pomiarami przezierności karku (USG) i stężenia białka osocza A (PAPP-A) związanego z ciążą oraz ludzkiej beta gonadotropiny kosmówkowej (β HCG),
 - badanie przesiewowe oparte na bezkomórkowym DNA (cfDNA, wolne płodowe DNA) - są to badania nieinwazyjne (NIPT, ang. Non Invasive Prenatal Testing)
 - **Polska** (PTG, PTGC 2017): badania genetyczne wykonane na wolnym płodowym DNA (NIPT) należy zaproponować kobietom ciężarnym, jeśli ich ryzyko wyliczone na podstawie wyniku badania przesiewowego I trymestru ciąży wynosi między 1:100 a 1:1000.

W przypadku wysokiego ryzyka aberracji chromosomowych wykazanego po przeprowadzeniu badań przesiewowych pacjentce należy zaoferować poradę genetyczną i badania diagnostyczne w kierunku chorób genetycznych, a także kompleksową ocenę ultrasonograficzną.

- Badania diagnostyczne obejmują wykonanie celowanej diagnostyki genetycznej polegającej na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną (**amniopunkcja/biopsja trofoblastu/kordocenteza**) pod kontrolą USG, za pomocą technik

takich jak: **badanie kariotypu płodu, badanie FISH, badanie aCGH, mikromacierz, QF-PCR, BACs on beads, ocena DNA**, określone bez wyszczególnienia szczegółowych metod: **badania molekularne, badanie diagnostyczne z szybką detekcją aneuploidii**.

- Wybór metody jest zależny od rodzaju wad stwierdzonych w badaniu USG, zebranego wywiadu, wyników badań przesiewowych.

Badanie FISH – jest jednym z testów w kierunku aneuploidii (pozostałe wymieniane to np. QF-PCR oraz BACs on beads) i jest zalecane przez wytyczne do stosowania w ramach diagnostyki prenatalnej. Badanie FISH jest zwykle stosowane jako uzupełnienie pełnego badania kariotypowego w celu szybkiej oceny powszechnych trisomii autosomalnych (chromosomy 21, 18, 13) oraz chromosomów płci. Nieprawidłowy wynik FISH nie powinien być uważany za diagnostyczny.

Odnalezione wytyczne nie wskazują bezpośrednio na możliwość stosowania metody MLPA w diagnostyce prenatalnej. Test MPLA może być uwzględniony w szerszej grupie badań diagnostycznych wskazywanych przez wytyczne np. ocena molekularnego DNA lub cytogenetyczne badania molekularne.

Alternatywne technologie medyczne

W diagnostyce prenatalnej wykorzystuje się wiele metod do wykrywania aberracji chromosomowych. Możliwości diagnostyczne nie są ograniczone do badań metodami Rapid-FISH i MLPA. W oparciu o odnalezione wytyczne, opinie eksperckie i przeprowadzony przegląd literatury naukowej wytypowano następujące alternatywne technologie inwazyjnej diagnostyki prenatalnej, które mogą zostać użyte do wykrywania aneuploidii u płodu:

- kariotypowanie, badanie kariotypu;
- standardowe badanie FISH;
- badanie aCGH, mikromacierz;
- QF-PCR;
- BACs on beads, BoBs.

Obecnie istotnym trendem jest wykorzystywanie do wykrywania aneuploidii i innych zmian genetycznych u płodu również nieinwazyjnych prenatalnych testów genetycznych, w skrócie NIPT. Inne badania nieinwazyjne przesiewowe m.in. USG, test PAPP-A, nie są metodami diagnostyki genetycznej, dlatego nie stanowią komparatora na analizowanych w niniejszym opracowaniu metod. W badaniu takim nie wykonuje się biopsji, lecz bada występujące w krwi matki wolne płodowe DNA (ang. cell free fetal DNA, cffDNA). Bazując na wytycznych, opiniach ekspertów i przeglądzie literatury tego typu testy nie zostały uwzględnione jako komparator dla testu MLPA i Rapid-FISH, gdyż są to badania jedynie o charakterze przesiewowym. Niemniej jednak technologia ta szybko się rozwija i jej możliwości diagnostyczne rosną.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza skuteczności – MLPA

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono oraz włączono do analizy łącznie 10 jednoramiennych badań pierwotnych: Józwiak 2013, Chitty 2012, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Gerdes 2008, Kooper 2008, Hochstenbach 2005, Slater 2003, odnoszących się do zastosowania badania za pomocą MLPA w diagnostyce prenatalnej.

W odnalezionych badaniach wzięły udział kobiety ciężarne z różnym ryzykiem wystąpienia aneuploidii u płodu. Zastosowane w badaniach testy diagnostyczne stosowano w celu wykrycia aneuploidii chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y, a także innych aberracji chromosomowych. We wszystkich badaniach testem referencyjnym było kariotypowanie.

Wyniki w zakresie parametrów diagnostycznych badania MLPA

Punkt końcowy dotyczący **wyników fałszywie ujemnych** był analizowany w 4 badaniach (Józwiak 2013, Boormans 2011, Gerdes 2008, Slater 2003). Najwyższy odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł 0,18% (Gerdes 2008), najniższy – 0% (Slater 2003).

Dane w zakresie **wyników fałszywie dodatnich** zostały przedstawione w czterech badaniach (Bocian 2011, Yurdakul 2010, Hochstenbach 2005, Slater 2003). Najwyższy odsetek wyników fałszywie dodatnich wyniósł 0,2% (Hochstenbach 2005), a najniższy 0% (Bocian 2011, Yurdakul 2010, Slater 2003).

Wyniki w zakresie **czułości bezwzględnej** zostały poddane analizie w siedmiu publikacjach (Józwiak 2013, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Kooper 2008, Hochstenbach 2005). Najwyższy wynik wyniósł 100% (Józwiak 2013, Bocian 2011, Boormans 2011, Opstal 2009, Kooper 2008, Hochstenbach 2005), a najniższy 97% (Yurdakul 2010). Dodatkowo, w publikacji Kooper 2008 analizowano **czułość względną**. W badaniu określono zdolność do wykrycia wszelkich nieprawidłowości za pomocą MLPA w zakresie wszystkich możliwych nieprawidłowości, które mogą być zidentyfikowane przez tradycyjne kariotypowanie. Opierało się to na 78 nieprawidłowych kariotypach, z których 24 zostały wykryte przez kariotypowanie, ale nie przez MLPA, i skutkowało względną czułością 69,2% (95% CI: 57,7–79,2).

Punkt końcowy dotyczący **swoistości** był analizowany w siedmiu badaniach (Józwiak 2013, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Hochstenbach 2005, Kooper 2008). Najwyższy wynik w zakresie swoistości wyniósł 100% (Józwiak 2013, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Kooper 2008), najniższy – 99,8% (Hochstenbach 2005).

Dane w zakresie **zgodności** między testami zostały przedstawione w siedmiu badaniach (Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Kooper 2008, Slater 2003). Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej:

- Bocian 2011 (MLPA, kariotypowanie) – 100% (16/16 – wyniki pozytywne);
- Boormans 2011 (MLPA, kariotypowanie) – 97,8% (4484/4585);
- Yurdakul 2010 (MLPA, kariotypowanie, Rapid-FISH) – 100% (490/490);
- Opstal 2009 (MLPA potwierdzone kariotypowaniem, Rapid-FISH potwierdzone kariotypowaniem) – 98,0% (495/505);
- Kooper 2008 (MLPA, kariotypowanie) – 100%;
- Slater 2003 (MLPA, kariotypowanie, Rapid-FISH) – 100% (477/477).

Wyniki w zakresie czasu potrzebnego na wykonanie testu MLPA

W dwóch badaniach (Boormans 2011, Kooper 2008) zostały ocenione punkty końcowe związane z **czasem potrzebnym na wykonanie testu MLPA**. Mediana czasu realizacji w laboratorium (Boormans 2011) wyniosła:

- MLPA: faza 1 (szkolenie personelu): 6 dni (IQR: 4–8); faza 2 (faza właściwa badania): 3 dni (IQR: 2–7);
- Kariotypowanie: 17 dni (IQR: 15–20).

Mediana czasu między amniopunkcją a poinformowaniem pacjentek (Boormans 2011) wyniosła:

- MLPA: 3 dni (IQR: 3–7);
- Kariotypowanie: 17 dni (IQR: 15–20).

Czas niezbędny do wykonania badania (Kooper 2008) wyniósł 94% wyników w ciągu 3 dni roboczych, a 5% w ciągu 7 dni roboczych.

Podsumowując, metoda MLPA jest wiarygodną i skuteczną metodą szybkiej prenatalnej diagnostyki najczęstszych aneuploidii (Józwiak 2013, Bocian 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Kooper 2008, Gerdes 2008, Hochstenbach 2005, Slater 2003). Dokładność diagnostyczna MLPA w wykrywaniu trisomii X, Y, 13, 18 i 21 jest porównywalna z dokładnością kariotypowania (Boormans 2011). Czuość, swoistość i odsetek niepowodzeń MLPA były porównywalne z FISH i QF-PCR (Hochstenbach 2005).

Analiza skuteczności – Rapid-FISH

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono oraz włączono do analizy łącznie siedem jednoramiennych badań pierwotnych: Shah 2019, Jia 2011, Van Opstal 2009, Wyadnt 2006, Luquet 2002, Thilaganathan 2000, Feldman 2000, odnoszących się do zastosowania badania za pomocą Rapid-FISH w diagnostyce prenatalnej.

W odnalezionych badaniach wzięły udział kobiety ciężarne z różnym ryzykiem wystąpienia aneuploidii u płodu. Zastosowane w badaniach testy diagnostyczne stosowano w celu wykrycia aneuploidii chromosomów 21, 18, 13,

X oraz Y, a także innych aberracji chromosomowych. W badaniach testem referencyjnym było kariotypowanie (Jia 2011, Luquet 2002, , Feldman 2000), QF-PCR (Shah 2019), MLPA (Van Opstal 2009), analiza chromosomalna (Wyandt 2006), konwencjonalna analiza cytogenetyczna (Thilaganathan 2000).

Wyniki w zakresie parametrów diagnostycznych badania Rapid-FISH

Dane w zakresie wyników fałszywie ujemnych zostały przedstawione w czterech publikacjach (Jia 2011, Wyandt 2006, Luquet 2002, Feldman 2000). W przypadku, gdy testem referencyjnym było kariotypowanie, **najwyższy odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł 2,0%** (Jia 2011), **najniższy – 0%** (Feldman 2000), a szczegółowe dane prezentują się następująco:

- Jia 2011 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 2% (2/97),
- Wyandt 2006 (Rapid-FISH, analiza chromosomalna) – 0,06% (1/1788),
- Luquet 2002 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 0,15% (3/1937),
- Feldman 2000 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 0% (0/301).

Punkt końcowy dotyczący wyników fałszywie dodatnich zostały poddane analizie w czterech publikacjach (Jia 2011, Luquet 2002, Feldman 2000 oraz Thilaganathan 2020). W przypadku, gdy testem referencyjnym było kariotypowanie, **najwyższy odsetek wyników fałszywie dodatnich wyniósł 0,15%** (Luquet 2002), a **najniższy 0%** (Jia 2011, Feldman 2000). Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej:

- Jia 2011 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 0% (0/4126),
- Luquet 2002 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 0,15% (3/1937),
- Feldman 2000 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 0% (0/301),
- Thilaganathan 2000 (Rapid-FISH, konwencjonalna analiza cytogenetyczna) – 1,1% (1/94).

Dane w zakresie **czułości** zostały przedstawione w 4 badaniach (Jia 2011, Thilaganathan 2000, Luquet 2002, Feldman 2000). W przypadku, gdy testem referencyjnym było kariotypowanie, **najwyższy wynik w tym zakresie wyniósł 100%** (Feldman 2000), a **najniższy 97,9%** (Jia 2011). Detale dotyczące wyników w zakresie czułości zostały zaprezentowane poniżej:

- Jia 2011 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 97,9%,
- Thilaganathan 2000 (Rapid-FISH, konwencjonalna analiza cytogenetyczna) – 99%,
- Luquet 2002 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 98,5%,
- Feldman 2000 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 100%.

Dodatkowo, w dwóch publikacjach (Feldman 2000, Thilaganathan 2000) przedstawiono wyniki w zakresie **czułości względnej**. W badaniu Thilaganathan 2000 (Rapid-FISH, konwencjonalna analiza cytogenetyczna) czułość względna analizy FISH w wykrywaniu wszystkich nieprawidłowości chromosomalnych **wyniosła 84% (93/111)**, w tym 75 aneuploidii autosomalnych, sześć triploidii i dwanaście aneuploidii chromosomów płci, a w badaniu Feldman 2000 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – **76,2%**.

Wyniki w zakresie **swoistości** był analizowany w 4 badaniach, w których testem referencyjnym było kariotypowanie (Jia 2011, Luquet 2002, Feldman 2000). **Najwyższy wynik wyniósł 100%** (Jia 2011, Feldman 2000), a **najniższy 99,8%** (Luquet 2002).

Punkt końcowy dotyczący **wartości predykcyjnej** został poddany analizie w dwóch publikacjach w których testem referencyjnym było kariotypowanie (Jia 2011, Feldman 2000), a szczegółowe dane prezentują się następująco:

- wartość predykcyjna dodatnia (PPV):
 - Jia 2011 – 100%,
 - Feldman 2000 – 100%,
- wartość predykcyjna ujemna (NPV):
 - Jia 2011 – 99,9%,
 - Feldman 2000 – 96,3%.

Dane w zakresie **zgodności między testami** zostały przedstawione w trzech publikacjach (Shah 2019, Jia 2011, Van Opstal 2009). Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej:

- Shah 2019 (Rapid-FISH, QF-PCR) – 100%,
- Jia 2011 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 97,9%,
- Van Opstal 2009 (MLPA potwierdzone kariotypowaniem, Rapid-FISH potwierdzone kariotypowaniem) – 98%.

Wyniki w zakresie czasu potrzebnego na wykonanie testu Rapid-FISH

W jednym badaniu (Feldman 2000) został oceniony punkt końcowy związany z czasem od rozpoczęcia badania do przekazania wyniku do lekarza kierującego, który wyniósł 24-48 godzin dla testu Rapid-FISH.

Podsumowując, metoda FISH jest czułą i wiarygodną techniką diagnostyki prenatalnej najczęstszych aneuploidii (Jia 2011, Feldman 2000, Thilaganathan 2000). Ponieważ rutynowe badania prenatalne są ukierunkowane na główne trisomie autosomalne i aneuploidie chromosomów płci, analiza FISH może potencjalnie zastąpić konwencjonalną analizę cytogenetyczną w rutynowej diagnostyce prenatalnej (Thilaganathan 2000).

Analiza bezpieczeństwa – MLPA, Rapid-FISH

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa ocenianych badań genetycznych MLPA i Rapid-FISH.

Wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa

Dodatkowo, przejrano około 2000 Komunikatów Bezpieczeństwa dotyczących wyrobów medycznych wydanych przez Prezesa URPL w latach 2017–2021 oraz przeszukano następujące bazy danych dotyczące bezpieczeństwa: baza FDA dotycząca bezpieczeństwa wyrobów medycznych MAUDE, International Medical Devices Database i bazę brytyjską dotyczącą notatek bezpieczeństwa.

Żaden z odnalezionych komunikatów bezpieczeństwa, odnoszących się do metody FISH i MLPA, nie dotyczył ich wykorzystania w diagnostyce prenatalnej.

Ryzyko związane z diagnostyką inwazyjną

Pobieranie próbek kosmówki, podczas której z łożyska pobierana jest niewielka próbka, może wiązać się z poronieniem, które wystąpi u jednej kobiety na sto (1%). W przypadku amniopunkcji, podczas której pobiera się próbkę płynu owodniowego, ryzyko poronienia przy amniopunkcji wynosi jedno na dwieście badań (0,5%).

Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych odnaleziono informacje dotyczące stosowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej w 24 krajach. W 22 z analizowanych krajów nie odnaleziono informacji na temat metod Rapid-FISH i MLPA stosowanych w diagnostyce prenatalnej i finansowanych ze środków publicznych. Natomiast, odnaleziono informację dotyczącą zastosowania metody FISH w diagnostyce prenatalnej na liście świadczeń gwarantowanych na Litwie. Na Słowacji techniki diagnostyki genetycznej takie jak m.in. **MLPA** dostępne są w ograniczonym zakresie ze względu na wysokie koszty. Diagnostyka prenatalna obejmuje m.in. **Rapid-FISH** w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii chromosomowej. Powyższe kraje mają PKB zbliżone do Polski.

Przegląd analiz ekonomicznych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych zidentyfikowano 3 publikacje (dwie dotyczące metody MLPA i jedną dla Rapid-FISH).

MLPA

W warunkach rutynowej praktyki klinicznej w badaniu **Boormans 2010** wykrywanie aneuploidii metodą MLPA pozwoliło na redukcję czasu badania w porównaniu z kariotypowaniem o 13,8 dni na poziomie laboratorium i 14,5 dni z perspektywy pacjenta. Koszt wykonania badania MLPA wyniósł 472 USD (1984 PLN), koszt kariotypowania

915 USD (3671 PLN; redukcja kosztu badania o 47%). W badaniu **Boormans 2012** w oparciu o analizę minimalizacji kosztów wykazano, że koszt krótkoterminowy (obejmują wszystkie koszty społeczne, które pojawiają się między amniopunkcją a decyzją rodziców; na koszty te składają się m.in. koszty badań diagnostycznych) był niższy w przypadku MLPA niż dla kariotypowania, średnia różnica wyniosła 315,68 EUR (1425,61 zł), -44,4% redukcji kosztu na korzyść MLPA. Koszt długoterminowy (wszystkie koszty społeczne, które pojawiają się między decyzją rodziców oraz koszty dożywotnie) był natomiast wyższy w przypadku MLPA, średnia różnica wyniosła 76,42 EUR (347,07 PLN; 95% CI 71,32–81,52; +8.6%). Oszacowana różnica w koszcie całkowitym wynosił 240,13 EUR (1090,57), -14.9% na korzyść MLPA.

Rapid-FISH

W badaniu **Gekas 2011** na podstawie symulacji komputerowej wykazano, że szybkie metody inwazyjnej diagnostyki prenatalnej (Rapid-FISH i QF-PCR) przy wykrywaniu zespołu Downa mają lepszy wskaźnik efektywności kosztowej niż standardowe kariotypowanie, niemniej jednak kariotypowanie wykrywa więcej aberracji chromosomowych niż Rapid-FISH i QF-PCR. Na podstawie modelu badanie przesiewowe w pierwszym trymestrze w połączeniu z testem QF-PCR zostało wskazane jako najbardziej efektywny kosztowo schemat postępowania (koszt 24 084 USD [96 625 PLN] na jeden wykryty Zespół Downa).

Aktualny stan finansowania badań genetycznych w Polsce

Jak wynika z przepisów rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, badanie genetyczne metodą Rapid-FISH może być finansowane w ramach AOS. W części „M. Badania genetyczne” załącznika nr 2 do ww. rozporządzenia w lp. 914 „Cytogenetyczne badania molekularne”, ujęta jest analiza FISH do jąder interfazowych.

Metoda MLPA nie jest bezpośrednio wyszczególniona w ww. rozporządzeniu, przy czym w części „M. Badania genetyczne” w pozycji 915 ujęte są „Badania metodami biologii molekularnej” (obejmujące badania: PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji, tym samym metoda MLPA mogła być finansowana jako metoda z grupy „inne”.

Powyższe badanie genetyczne dostępne są m.in.: w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- a) wiek ciężarnej powyżej 35 lat,
- b) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka,
- c) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka,
- d) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową,
- e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.

Obecnie badania genetyczne w ramach diagnostyki prenatalnej, ujęte w wykazie ambulatoryjnych świadczeń gwarantowanych, mogą być rozliczane w ramach umowy na realizację świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie dedykowanym produktem rozliczeniowym o kodzie 5.10.00.0000043 Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych oraz w ramach programu zdrowotnego „Program badań prenatalnych”. Szczegółowy zakres świadczeń gwarantowanych w zakresie poradnictwa i badań genetycznych w „Programie badań prenatalnych” przedstawia rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych. Wymienione w nim rodzaje badań genetycznych są tożsame z wskazanymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, a kryteria kwalifikacji kobiet do ww. programu zdrowotnego są zbliżone do kryteriów kwalifikacji określonych w części „M. Badania genetyczne” rozporządzenia AOS.

W tabeli poniżej zestawiono produkty rozliczeniowe, którymi można rozliczyć badania genetyczne u kobiet w ciąży. Należy zauważyć, że dany produkt rozliczeniowy dedykowany do rozliczenia badań genetycznych tj. obejmuje wiele metod badań genetycznych, wyszczególnionych w poszczególnych kategoriach wykazu świadczeń gwarantowanych w ww. rozporządzeniach, stanowi zryczałtowany koszt wszystkich badań objętych finansowaniem w ramach tego produktu rozliczeniowego.

Tabela 1. Zestawienie produktów rozliczeniowych w prenatalnej diagnostyce genetycznej, w ramach których jest możliwość rozliczenia badania metodą Rapid-FISH i MLPA

Kod produktu	Nazwa produktu	Tryb realizacji świadczenia	Wartość	Rodzaj świadczenia
5.10.00.0000043	Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	ambulatoryjny	1 065,02 zł*	Świadczenia Zdrowotne Kontraktowane Odrębnie
5.19.00.0000026	Badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego – Program NFZ	ambulatoryjny	od 1077,3 zł do 1386 zł**	Profilaktyczne Programy Zdrowotne

*przyjęto wartość punktu = 1 zł

**w zależności od Umowy z NFZ danego Świadczeniodawcy (oszacowano na podstawie Informatora o umowach NFZ)

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Biorąc pod uwagę wskazane w Karcie Świadczeń, stanowiących załącznik do zlecenia, kryteria kwalifikacji kobiet do wnioskowanych badań genetycznych, zaznaczyć należy, że populacja docelowa do badania metodą Rapid-FISH i metodą MLPA obejmuje kobiety, które mają aktualnie wykonywane badanie genetyczne płodu w ramach Programu badań prenatalnych oraz w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (ok. 7,5 tys. kobiet rocznie). Jednakże nie można określić jaki odsetek z tych kobiet ma przeprowadzane badania genetyczne w kierunku wykrycia aneuploidii i tym samym nie można określić jaki odsetek kwalifikowałby się do przeprowadzenia badania metodą Rapid-FISH lub metodą MLPA. Jednocześnie trudno jest określić czy wydzielenie analizowanych badań spowoduje zwiększenie liczby kobiet kierowanych na inwazyjną diagnostykę prenatalną. Z uwagi na powyższe niepewności nie przeprowadzono oszacowań własnych Agencji i ograniczono się do przedstawienia oszacowania skutków finansowych z KŚOZ.

Według oszacowań przedstawionych w KŚOZ wstępne skutki dla budżetu NFZ w przypadku finansowania badania MLPA i badania Rapid-FISH oszacowano w dwóch wariantach. W pierwszym wariantcie w zestawieniu z całkowitą liczbą dzieci urodzonych w 2016 r. tj. 382 tys. za populację minimalną przyjęto 20 tys. kobiet w ciąży rocznie (uzasadniając to 20 tys. dzieci rodzących się rocznie z chorobą genetycznie uwarunkowaną). Drugi wariant oszacowania przeprowadzono dla populacji pilotażowej wynoszącej 5 tys. badań rocznie. Koszt badania metodą MPLA przyjęto na poziomie 649,39 zł, a koszt badania metodą Rapid-FISH na poziomie 959,4 zł.

Uwzględniając powyższe założenia koszt finansowania prenatalnych badań genetycznych metodą MLPA szacowany jest na poziomie od ok. 3,3 mln zł do ok. 13,0 mln zł rocznie, w zależności od liczebności populacji tj. odpowiednio 5 tys. osób i 20 tys. osób. Przy czym sugerowane jest rozpoczęcie finansowania od populacji pilotażowej wynoszącej 5 tys. badań rocznie, tym samym koszt roczny nie powinien przekroczyć 3,3 mln zł.

Natomiast koszt finansowania prenatalnych badań genetycznych metodą Rapid-FISH szacowany jest na poziomie od ok. 4,8 mln zł do ok. 19,2 mln zł rocznie, w zależności od liczebności populacji i analogicznie jak w przypadku metody MLPA, sugerowane jest rozpoczęcie finansowania od populacji pilotażowej wynoszącej 5 tys. badań rocznie, tym samym koszt roczny nie powinien przekroczyć 5 mln zł.

Z uwagi na fakt, że metoda Rapid-FISH (FISH do jąder interfazowych) jest obecnie dostępna w koszyku świadczeń gwarantowanych w zakresie AOS, wydaje się, że wyszczególnienie tej metody i określenie dla niej adekwatnej taryfy wpłynęłoby na ograniczenie stosowania produktu rozliczeniowego o kodzie: 5.10.00.0000043 *Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych*, za pomocą którego obecnie jest finansowane to badanie, a co za tym idzie koszty inkrementalne będą niższe niż przedstawione powyżej.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.).

Źródło: zlecenie MZ, pismo znak: IK.1089073.2017/DS z dn. 30.01.2018 r.; zlecenie MZ, pismo znak: ASG.741.4.2020.WN z dn. 27.07.2021 r.

Historia zlecenia

Na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dnia 30.01.2018 r. pismem znak: IK.1089073.2017/DS Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie zakwalifikowania dwunastu metod badań genetycznych jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS).

Pismem z dnia 27.07.2021 r. znak: ASG.741.4.2020.WN Minister Zdrowia, w kontekście zlecenia z dnia 30 stycznia 2018 r., znak IK: 1089073.2017/DS oraz z dnia 12 października 2018 r., znak IK: 1469861.DS, przekazał zmodyfikowane Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ), w tym dwie będące przedmiotem niniejszego raportu.

Przedmiot raportu

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania zaproponowanych w KŚOZ świadczeń opieki zdrowotnej.

W niniejszej analizie ocenie poddawane są dwa świadczenia:

- **Badanie metodą Rapid-FISH (szybkiej fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ) w diagnostyce wybranych aneuploidii,**
- **MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej,**

jako świadczenia gwarantowane z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Historia korespondencji

W toku prac analitycznych pismem z dnia 17.09.2021 r. wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o ocenę skutków finansowych przedmiotowego świadczenia dla systemu opieki zdrowotnej. W dniu 19.10.2021 otrzymano odpowiedź (pismo znak: DSOZ-SAOS.401.148.2021 2021.156155.AJA) od Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Analizowania w niniejszym opracowaniu Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej została przygotowana przez ówczesnego Konsultanta Krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej – Pana Prof. Andrzeja Kochańskiego, natomiast w czasie trwania procesu analitycznego, w dniu 26.10.2021 r. powołano nowego Konsultanta Krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej – Panią Prof. Annę Latos-Bieleńską, której już wcześniej zostały przekazane formularze stanowiska eksperckiego.

O ocenę zasadności finansowania ww. wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych poproszeni zostali następujący eksperci:

- Prof. dr hab. Robert Spaczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości;
- Prof. dr hab. Ewa Helwich, Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii;
- Prof. dr hab. Mirosław Wielgoś, Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii;
- Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologia;
- Prof. dr hab. Anna Latos-Bieleńska, Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej;

- Prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska, Konsultant wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej – mazowieckie;
- Prof. dr hab. Olga Haus, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej – kujawsko-pomorskie;

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano łącznie odpowiedzi od 3 ekspertów, w tym 1 odmowę przekazania opinii. Nie otrzymano odpowiedzi od 9 ekspertów.

4. Problem decyzyjny

4.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

W niniejszym raporcie z uwagi na wnioskowane wyszczególnienie metod: MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) oraz Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) w diagnostyce prenatalnej poddano analizie wykorzystanie tych metod w aspekcie:

- zasadności klinicznej stosowania badania techniką MLPA oraz Rapid-FISH,
- zasadności finansowej stosowania badania techniką MLPA oraz Rapid-FISH.

Przedmiot zlecenia

Niniejsze zlecenie dotyczy oceny zasadności wyszczególnienia z badań genetycznych, dostępnych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (zał. 2 lit. M), badania metodą MLPA (amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce prenatalnej oraz badania metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii i ich finansowania ze środków publicznych. Badania MLPA i Rapid-FISH są przykładami testów genetycznych stosowanych m.in. w diagnostyce prenatalnej do szybkiego wykrywania aneuploidii.

Zastosowanie badań genetycznych metodą MLPA i Rapid-FISH

Badania MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) i Rapid-FISH (szybkiej fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ) są przykładami testów genetycznych stosowanych m.in. w diagnostyce prenatalnej do szybkiego wykrywania aneuploidii.

Wysokie ryzyko wystąpienia aneuploidii (zmiany liczbowe) chromosomów 13, 18, 21, X i Y jest główną przyczyną skierowań na badania prenatalne. Standardowo w diagnostyce najczęstszych aneuploidii w chwili obecnej stosuje się długoterminowe hodowle komórkowe (zwykle komórki trofoblastu lub amniocyty). Wynik badania kariotypu uzyskiwany jest średnio do 21 dni. Badanie metodą MLPA nie wymaga prowadzenia hodowli komórkowej. Amplifikacja sond, które uległy hybrydyzacji do wybranych fragmentów DNA a następnie ligacji, oraz analiza ilościowa otrzymanych sekwencji przebiega w istotnie krótszym czasie niż standardowe hodowle i skraca czas badania i oczekiwania na wynik (nawet do 48 godzin). Drugą z metod pozwalających na szybkie wykrycie najczęstszych aneuploidii jest metoda Rapid-FISH polegająca ona na hybrydyzacji fluorescencyjnie znakowanej sondy genetycznej z wybranymi sekwencjami danego chromosomu. Metoda przeprowadzana jest na jądrach interfazowych bezpośrednio po pobraniu niewielkiej ilości komórek trofoblastu lub płynu owodniowego, co umożliwia uzyskanie wyniku badania genetycznego w ciągu 2-5 dni.

Opis stanu obecnego

Aktualnie w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.), w części „M. Badania genetyczne” załącznika nr 2, określone w pozycji 914 „Cytogenetyczne badania molekularne”, obejmują analizę FISH – hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH. Zatem uznać należy, że w wymienionych badaniach ujęta jest metoda Rapid-FISH (analiza FISH do jąder interfazowych). Metoda MLPA, nie jest wyszczególniona w części „M. Badania genetyczne”, przy czym realizacja tej metody najprawdopodobniej możliwa jest w ramach metod wskazanych w pozycji 915 „Badania metodami biologii molekularnej dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji” w ramach badań innych.

Powyższe badania genetyczne, zgodnie z częścią „M” załącznika nr 2, mogą być realizowane m.in. w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- a) wiek ciężarnej powyżej 35 lat,
- b) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka,
- c) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka,

- d) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenetycznie lub wieloczynnikową,
- e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.

Należy jednak zaznaczyć, że z uwagi na brak kodów wg klasyfikacji ICD-9 dla badań genetycznych wymienionych w powyższym rozporządzeniu oraz odrębnej klasyfikacji procedur dla świadczeń gwarantowanych w ramach diagnostyki genetycznej istnieje trudność w przeprowadzeniu taryfikacji świadczeń.

Propozycja wnioskodawcy

Przedmiotem zlecenia Ministra jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych badania metodą MLPA (amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce prenatalnej oraz badania metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii. Według załączonych do zlecenia Kart Świadczeń, wnioskowane metody badań genetycznych: MLPA i Rapid-FISH mają służyć do szybkiej diagnostyki najczęstszych aneuploidii u kobiet w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii.

Kryteria kwalifikacji osób wymagających zastosowania w celach diagnostycznych tych szybkich metod genetycznych oraz wymagania dotyczące wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną do wykonania badań mają być identyczne jak obecne kryteria określone w załączniku nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej pod lp. 913-916.

Realizacja badań będzie możliwa przez placówki dysponujące wystarczającymi zasobami kadrowymi i specjalistycznym instrumentarium.

Punktem krytycznym realizacji zadania jest zapewnienie nadzoru specjalistycznej kadry. Nadzór powinien być indywidualny (specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej) jak i centralny (audyty, kontrole). Z uwagi na znaczenie przedmiotowych badań genetycznych metodą MLPA i Rapid-FISH, analizy prowadzone przez poszczególne laboratoria powinny być nadzorowane przez jeden ośrodek referencyjny legitymujący się największym w kraju doświadczeniem w tym obszarze badań. Warunkiem realizacji zadania w skali 5000 badań rocznie jest opracowanie algorytmów postępowania z próbkami (rejestracja próbek, opis próbek, przechowywanie wyników). Konieczne jest zapewnienie możliwości archiwizowania danych uzyskanych z badań w komputerowych bazach danych każdego z laboratoriów i laboratorium referencyjnego. Należy rozwiązać problem utylizacji wyników. Odrębnym problemem jest wprowadzenie centralnego systemu nadzoru bezpieczeństwa gromadzenia i przechowywania badań genetycznych, który będzie chronił przechowywane dane przed cyberatakami, kradzieżą danych, etc.

Planowane czynności analityczne

W niniejszym raporcie z uwagi na wnioskowane wydzielenie metody rapid-FISH i metody MLPA do genetycznej diagnostyki prenatalnej, w szczególności wykrywania aneuploidii, zostanie poddany analizie aspekt kliniczny i finansowy stosowania powyższych metod w proponowanym zakresie.

W celu oceny zasadności kwalifikacji jako osobnych świadczeń gwarantowanych przedmiotowych badań zostaną wykonane następujące czynności analityczne:

- analiza wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do diagnostyki prenatalnej;
- analiza kliniczna w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny;
- poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z baz gromadzących informacje związane z bezpieczeństwem stosowania wyrobów medycznych służących do diagnostyki;
- analiza opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanych technologii medycznych;
- analiza aktualnych ścieżek finansowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej w Polsce;
- przegląd rozwiązań międzynarodowych dotyczących finansowania genetycznych badań prenatalnych;
- oszacowanie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia finansowania wnioskowanych technologii.

Przewidywane korzyści

Zgodnie z informacjami z KŚOZ spodziewane są korzyści dla:

- świadczeniobiorców
 - metoda Rapid-FISH przyspieszy weryfikowanie wyników badań przesiewowych – nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej - w odniesieniu do przypadków, w których wynik badania prenatalnego USG jest prawidłowy,
 - metoda MLPA przyspieszy diagnostykę laboratoryjną aneuploidii, co jest ważne dla zapewnienia optymalnej i adekwatnej opieki zdrowotnej po narodzeniu dziecka w aneuploidią;
- świadczeniodawców – wzrost rozpoznawalności schorzeń genetycznych, przy jednoczesnym usprawnieniu, skróceniu i redukcji kosztów procesu diagnostycznego. Identyfikacja pacjentów i rodzin ryzyka genetycznego ukierunkowuje postępowanie medyczne, pozwala na ustalenie optymalnego postępowania medycznego dla pacjenta w rodzinach ryzyka genetycznego poprzez zapewnienia adekwatnej opieki zdrowotnej.

Długi czas oczekiwania na wynik wiąże się często ze zwiększeniem stresu u kobiety ciężarnej i opóźnieniem w czasie zastosowania adekwatnej opieki zdrowotnej, w przypadku potwierdzenia aneuploidii.

Spodziewanym efektem wprowadzenia metody Rapid-FISH i metody MLPA do wykazu świadczeń gwarantowanych jest skrócenie czasu oczekiwania na wynik badania (analiza chromosomów), który obecnie wykonywany jest klasyczną analizą cytogenetyczną (oznaczenie kariotypu) i trwa ok. 14-21 dni, co wiąże się często ze zwiększeniem stresu u kobiety ciężarnej i opóźnieniem w czasie zastosowania adekwatnej opieki zdrowotnej, w przypadku potwierdzenia aneuploidii.

4.2. Problem zdrowotny

Populacja

W ciągu ostatnich lat wzrósł średni wiek kobiet ciężarnych, a tym samym związane z wiekiem ryzyko wystąpienia zespołów liczbowych aberracji chromosomowych (aneuploidii). Dotyczy to przede wszystkim aberracji chromosomów 13, 18, 21, X i Y. [KŚOZ]

Aneuploidia jest wynikiem nieprawidłowo przebiegającego procesu mejozy, w trakcie którego dochodzi do nie rozejścia się chromosomów podczas mejotycznej anafazy. Częstość aneuploidii w ludzkich zygotach jest wysoka i może wynosić nawet 30%. Jedną z najbardziej znanych aneuploidii jest trisomia chromosomu 21 będąca przyczyną zespołu Downa. [Plak 2015]

Pacjentkom w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii powinny być oferowane prenatalne badania genetyczne. Długi czas oczekiwania na wynik wiąże się często ze zwiększeniem stresu u kobiety ciężarnej i opóźnieniem w czasie zastosowania adekwatnej opieki zdrowotnej, w przypadku potwierdzenia aneuploidii. [KŚOZ]

Etiologia i patogeneza

Aneuploidia jest wynikiem nieprawidłowo przebiegającego procesu mejozy, w trakcie którego dochodzi do nie rozejścia się chromosomów (nondysjunkcji, NDJ) podczas mejotycznej anafazy. Częstość aneuploidii w ludzkich zygotach jest wysoka i może wynosić nawet 30%. Jedną z najbardziej znanych aneuploidii jest trisomia chromosomu 21 będąca przyczyną zespołu Downa. Mimo, iż przyczyna zespołu Downa, a także przyczyny wielu innych chorób związanych z nieprawidłową liczbą chromosomów zostały zidentyfikowane w latach 50. ubiegłego wieku to czynniki ryzyka oraz mechanizmy nondysjunkcji do tej pory nie są do końca poznane. Niewątpliwie najbardziej znaczącym czynnikiem ryzyka dla zajścia NDJ jest wiek matki. Długi i złożony przebieg mejozy u kobiet sprzyja bowiem gromadzeniu się w ciągu kolejnych lat życia kobiety toksycznych efektów środowiska i postępującemu procesowi degradacji maszynerii mejotycznej. [Plak 2015]

Epidemiologia

W Polsce funkcjonuje program badań prenatalnych dla kobiet, które spełniają określone kryteria. Z raportu Najwyższej Izby Kontroli wynika, że od 2009 r. rosła liczba kobiet biorących udział w programie: z 31 390, poprzez blisko 37 tysięcy w 2010 r., ponad 54 tysiące w 2012 r., 65 tysięcy w 2013 r. i 71 525 w 2014 r. aż po 46 tysięcy w I półroczu 2015 r. Odsetek kobiet ciężarnych objętych badaniami różnił się znacząco między poszczególnymi

województwami: w 2012 r. wahał się od nieco ponad 3 proc. w lubelskim do 41,5 proc w śląskim, a w 2015 r. od 8 proc. w lubelskim do 54 proc. w śląskim.

Częstość występowania liczbowych aberracji chromosomowych (w większości aneuploidii) u żywo urodzonych noworodków wynosi około 0,2%. W trakcie trwania całej ciąży częstość ta sięga nawet 5%. Aneuploidie mogą dotyczyć wszystkich chromosomów, jednak u żywo urodzonych dzieci stwierdzone są prawie wyłącznie trisomie chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz monosomia chromosomu X. Średnie ryzyko populacyjne urodzenia dziecka z trisomią 21 wynosi 1:800, trisomią 18 - 1:6000, trisomią 13 - 1:10000, trisomią chromosomów płci 1:500, monosomią chromosomu X 1:2500 dziewczynek.

Wg danych zagranicznych średnie ryzyka populacyjne wynoszą: trisomia 21 1:800, trisomia 18 – 1:7500, trisomia 13 1:150000, monosomia chromosomu X - 1:5000 dziewczynek, trisomia X - 1:1000 dziewczynek, XXY – 1:1000 chłopców, XYY – 1:1000 chłopców.

Chorobowość w Polsce dotycząca aneuploidii chromosomów 13, 18, 21, X i Y wynosi 10,95/10000 urodzeń (2018 r, dane EUROCAT). Częstość występowania aberracji chromosomowych w krajach objętych FM-EUROCAT w latach 1998–2008 wynosiła 34,8/10 000 ur.

Wg Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych aberracje chromosomowe stanowiły 9,7% wad (dane z lat 1998-2008 z 11 województw). Wśród zgłoszonych do rejestru zespołów aberracji chromosomowych 86,8% stanowił zespół Downa, 7,4% zespół Edwardsa, 2,9% zespół Turnera, 2,3% zespół Patau, a 0,7% zespół Klinefeltera.

Nie odnaleziono informacji dotyczących odsetka kobiet kierowanych na badania diagnostyczne inwazyjne w Polsce.

W Danii po 2004 r. około 6% kobiet wykonywało badania inwazyjne (badaniem objęto lata 2000-2019), natomiast w Izraelu po 2013 r. odsetek ten wynosi 12% (badaniem objęto lata 2011-2019).

[EUROCAT, raport NIK 2016, Sagi-Dain 2021, Materna-Kiryłuk 2014]

Rokowanie

Nieprawidłowy materiał genetyczny zarodka/płodu jest najważniejszą przyczyną poronień samoistnych. Od 50 do 80% zarodków poronionych w 1. trymestrze wykazuje nieprawidłowości chromosomowe, z których najczęstszymi są aberracje liczby chromosomów. Pięćdziesiąt procent aberracji chromosomowych stwierdzanych u poronionych samoistnie zarodków i płodów stanowią trisomie chromosomów autosomalnych, które mogą dotyczyć każdej pary chromosomów, jednak najczęstszymi są trisomie pary 16, 22, 21, 15 i 13. [Skrzypczak 2010]

Jedną z najczęściej obserwowanych aneuploidii (obserwuje się ją z częstością 1 na 600-800 żywych urodzeń) jest trisomia chromosomu 21 będąca przyczyną objawów chorobowych określanych jako zespół Downa. Charakterystycznymi wspólnymi cechami pacjentów obarczonych tą aneuploidią jest opóźnienie umysłowe, hipotonia, specyficzny wygląd twarzy, dłoni oraz stóp. Objawami towarzyszącymi mogą być np. wrodzone wady serca i zaburzenia przewodu pokarmowego. [Plak 2015]

4.3. Oceniana technologia medyczna

4.3.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

MLPA

Jedną z metod pozwalających na szybkie wykrycie najczęstszych aneuploidii jest metoda MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji), która polega na hybrydyzacji, amplifikacji i ligacji sond, co umożliwia ilościową ocenę wybranych kilkudziesięciu sekwencji nukleotydowych w jednej reakcji. Metoda przeprowadzana jest na DNA wyizolowanym bezpośrednio po pobraniu niewielkiej ilości komórek trofoblastu lub płynu owodniowego, co umożliwia uzyskanie wyniku badania genetycznego w ciągu 2-5 dni. Dotychczas obowiązująca klasyczna analiza cytogenetyczna (oznaczanie kariotypu), związana z koniecznością zakładania hodowli komórkowej (zwykle z amniocytów), pozwala na otrzymanie wyniku w czasie do 21 dni od pobrania komórek trofoblastu lub płynu owodniowego.

Zastosowanie w procesie diagnostycznym innych metod niż cytogenetyka klasyczna w znacznym stopniu może przyspieszyć czas oczekiwania na wynik rozstrzygający o obecności aberracji chromosomów liczbowych 13, 18, 21. Badanie metodą MLPA nie wymaga prowadzenia hodowli komórkowej. Amplifikacja sond, które uległy hybrydyzacji do wybranych fragmentów DNA a następnie ligacji, oraz analiza ilościowa otrzymanych sekwencji przebiega w istotnie krótszym czasie niż standardowe hodowle i skraca czas badania i oczekiwania na wynik (nawet do 48 godzin). [KŚOZ]

Rapid-FISH

Jedną z metod pozwalających na szybkie wykrycie najczęstszych aneuploidii jest metoda Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja in situ), polega ona na hybrydyzacji fluorescencyjnie znakowanej sondy genetycznej z wybranymi sekwencjami danego chromosomu. Metoda przeprowadzana jest na jądrach interfazowych bezpośrednio po pobraniu niewielkiej ilości komórek trofoblastu lub płynu owodniowego, co umożliwia uzyskanie wyniku badania genetycznego w ciągu 2-5 dni. Dotychczas obowiązująca klasyczna analiza cytogenetyczna (oznaczanie kariotypu), związana z koniecznością zakładania hodowli komórkowej, pozwala na otrzymanie wyniku w czasie do 21 dni od pobrania komórek trofoblastu lub płynu owodniowego.

Analiza wyników Rapid-FISH opiera się na ocenie liczby wybranych chromosomów po zastosowaniu sond molekularnych. Najczęściej stosowany zestaw sond dostępnych komercyjnie zawiera istotne, zwłaszcza w odniesieniu do diagnostyki najczęstszych aneuploidii (ew. triploidii), sondy centromerowe dla chromosomów X, Y i 18 oraz sondy specyficzne dla krytycznych regionów chromosomów 13 i 21. Biorąc pod uwagę możliwości diagnostyczne, proponuje się stosowanie Rapid-FISH, jako jedynego, rutynowego genetycznego badania prenatalnego w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii.

Badanie metodą Rapid-FISH nie wymaga prowadzenia hodowli komórkowej. Hybrydyzacja sond skierowanych na regiony krytycznych chromosomów przebiega w krótkim czasie, tym samym istotnie skracając czas badania i oczekiwania na wynik (nawet do 48 godzin). [KŚOZ]

4.3.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie

Ryzyko wystąpienia aneuploidii (zmiany liczbowe) chromosomów 13, 18, 21, X i Y jest główną przyczyną skierowań na badania prenatalne. Szybkie metody diagnostyki prenatalnej inwazyjnej powinny być stosowane jako badanie pierwszego rzutu w określonych przypadkach. [KŚOZ]

Badania przesiewowe nie pozwalają na 100% wykluczenie aneuploidii u płodu, ale też w 100% jej nie potwierdzają. Wynika to zarówno z określonego współczynnika wykrywalności, jak i możliwości uzyskania wyników fałszywie dodatnich i ujemnych. Nieprawidłowe wyniki badań mówią o podwyższonym prawdopodobieństwie wystąpienia aneuploidii u płodu i stanowią wskazanie do wykonania inwazyjnej diagnostyki prenatalnej. [Stembalska 2011]

4.3.3. Warunki realizacji świadczenia

Rodzaj finansowania:

Obie wnioskowane metody badań genetycznych mają być w całości finansowane ze środków publicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Kryteria kwalifikacji:

Kryteria kwalifikacji osób wymagających udzielenia przedmiotowych świadczeń będą identyczne kryteriom określonym w załączniku nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej pod lp. 913-916. Kryteria szczegółowo opisano w rozdziale 7.1.1.

Dodatkowo w KŚOZ dla MLPA dodano, że badania powinny być oferowane pacjentkom w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii.

Wymagania dla placówek:

W tabeli poniżej przedstawiono wymagania dla placówek przedstawione w KŚOZ w związku z zakwalifikowaniem badania Rapid-FISH i MLPA jako świadczeń gwarantowanych w ramach AOS.

Tabela 2. Wymagania dla placówek w związku z zakwalifikowaniem badania Rapid-FISH i MLPA jako świadczeń gwarantowanych

Typ wymagań	Rodzaj świadczenia	
	badanie MLPA	badanie Rapid-FISH
W zakresie zasobów kadrowych	<ul style="list-style-type: none"> przynajmniej dwóch (konieczność zapewnienia zastępstwa) specjalistów w zakresie laboratoryjnej genetyki medycznej, dwóch diagnostów laboratoryjnych oraz technika laboratoryjnego; posiadanie certyfikatu PTGC oraz opcjonalnie włączenie pracowni w system audytów i kontroli międzynarodowej w zakresie analizy MLPA w diagnostyce prenatalnej. Okresowo wyniki analizy MLPA uzyskane w pracowni powinny podlegać kontroli. Wymagane jest wyposażenie laboratorium cytogenetycznego prowadzącego rutynowe badania MLPA. <p>Punktem krytycznym realizacji zadania jest zapewnienie nadzoru specjalistycznej kadry. Nadzór powinien być indywidualny (specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej) jak i centralny (audyty, kontrole). Z uwagi na znaczenie badania MLPA analizy prowadzone przez poszczególne laboratoria powinny być nadzorowane przez jeden ośrodek referencyjny legitymujący się największym w kraju doświadczeniem w tym obszarze badań. Warunkiem realizacji zadania w skali 5000 badań rocznie jest opracowanie algorytmów postępowania z próbkami (rejestracja próbek, opis próbek, przechowywanie wyników). Konieczne jest zapewnienie możliwości archiwizowania danych uzyskanych z badań w komputerowych bazach danych każdego z laboratoriów i laboratorium referencyjnego. Należy rozwiązać problem utylizacji wyników. Najpilniejszym zadaniem do rozwiązania przy tak znacznej liczbie badań (5000) jest opracowanie i wdrożenie systemu analizy jakości. Odrębnym problemem jest wprowadzenie centralnego systemu nadzoru bezpieczeństwa gromadzenia i przechowywania badań genetycznych, który będzie chronił przechowywane dane przed cyberatakami, kradzieżą danych, etc</p>	-
W zakresie specjalistycznego instrumentarium	<ul style="list-style-type: none"> aparatury niezbędnej do wydajnej izolacji DNA na potrzeby badań diagnostycznych osobnego pomieszczenia w pracowni do izolacji DNA (zapobieganie kontaminacji DNA) procedur umożliwiających kontaminację DNA płodowego DNA egzogennym dwa termocyklery certyfikowane do badań w zakresie diagnostyki molekularnej sekwenator DNA wraz z oprogramowaniem oprogramowanie niezbędne do interpretacji wyników analizy MLPA drukarka oraz konieczny drobny sprzęt laboratoryjny system komputerowy do rejestracji próbek odrębny system komputerowy do archiwizacji wyników badania MLPA algorytm przechowywania i utylizacji próbek biologicznych algorytm postępowania w przypadku zagrożenia bezpieczeństwa przechowywanych w systemie wyników badań genetycznych procedury określające w sposób precyzyjny zasady przechowywania próbek DNA przez laboratorium 	-

[KŚOZ]

4.3.4. Opinie ekspertów klinicznych

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

4.3.4.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Zespół ekspertów	
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x
Niezdolność do pracy	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x
Obniżenie jakości życia	x	x
Uzasadnienie	Choroby genetyczne uwarunkowane mają bardzo różnorodny obraz kliniczny i różne rokowanie.	

4.3.4.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia

Tabela 4. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli - priorytety zdrowotne²

Wskaźniki epidemiologiczne	Zespół ekspertów	
Choroby układu krążenia		
Choroby nowotworowe		
Choroby układu oddechowego		
Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie ich skutków		
Choroby psychiczne		
Choroby układu kostno-stawowego		
Choroby zakaźne		
Leczenie uzależnień		
Zapobieganie otyłości i cukrzycy		
Choroby środowiskowe		
Opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3	X	X
Choroby wieku rozwojowego		
Opieka długoterminowa		
Opieka geriatryczna		
Uzasadnienie	Jest to diagnostyka stosowana w badaniach prenatalnych w odniesieniu do płodu, w neonatologii w odniesieniu do noworodka i u dzieci starszych w celu wykrycia etiologii zaburzeń rozwoju. Ma ogromne znaczenie dla planowania dalszego potomstwa przez daną parę rodzicielską.	

¹ Wg Ustawy o świadczeniach.

² Wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2009, Nr 137, poz. 1126).

Tabela 5. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – proponowane zastosowanie (kryteria kwalifikacji)

Analizowane świadczenie	Zespół ekspertów	
MLPA	Technikę MLPA wykorzystuje się w przypadku nieprawidłowego obrazu USG płodu, przy prawidłowym karyotypie, w celu wykluczenia najczęstszych zespołów m krodelecji/mikroduplikacji (np. w przypadku wystąpienia wady serca podejrzewa się obecność delecji 22q11).	Szybkie testy do detekcji aneuploidii stosowane są w przypadku wysokiego (powyżej 1:300) ryzyka urodzenia dziecka z trisomią chromosomów autosomalnych: 21, 13 i 18 pary oraz aberracjami liczbowymi chromosomów płciowych X i Y.
Rapid-FISH	Badanie RAPID-FISH najczęściej wykorzystywane jest w przypadkach dużego ryzyka wystąpienia którejś z najczęstszych trisomii lub też w przypadku podejrzenia triploidii, wynikających z badań przesiewowych. Badanie to zazwyczaj wykonuje się połączeniu z badaniem całogenomowym (takim jak karyotyp klasyczny lub też badanie aCGH).	

Tabela 6. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – wskaźniki epidemiologiczne

Wskaźniki epidemiologiczne	Zespół ekspertów	
Zapadalność	-	-
Chorobowość	-	-
Umieralność	-	-
Śmiertelność	-	-
Uzasadnienie	Nie znam danych epidemiologicznych zachorowalności i umieralności dotyczących tych rzadko przecież występujących chorób genetycznych – to pytanie powinno być postawione genetykowi i/lub kierownikowi Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR).	Dane epidemiologiczne nie są ogólnie dostępne, dane z Programu Badań Prenatalnych mogą być wskazówką do oszacowania niektórych parametrów epidemiologicznych.

4.3.4.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Tabela 7. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Zespół ekspertów	
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		-
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x	-
Uzasadnienie	Na obecnym etapie wiedzy brak możliwości pełnego wyleczenia w chorobach wrodzonych genetycznie uwarunkowanych, są natomiast możliwości poprawy jakości życia dziecka i rodziny. W wielu przypadkach możliwe jest leczenie objawowe.	Wnioskowane technologie mają swoje znacznie bardziej nowoczesne, lepsze i tańsze odpowiedniki w aspekcie szybkiej detekcji aneuploidii u płodu.

4.3.4.1. Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych

Tabela 8. Zasadność finansowania wnioskowanych technologii ze środków publicznych

Ekspert	Treść opinii
Czy procedura diagnostyczna powinna być finansowana ze środków publicznych – kluczowe argumenty?	
Zespół ekspertów	Zarówno technika MLPA jak i badania metodą RAPID-FISH powinny być finansowane ze środków publicznych.

Ekspert	Treść opinii
	<p>W większości ośrodków, które obecnie wykonują badania prenatalne, niezależnie od wskazań do badania wykonuje się ocenę kariotypu płodu metodą klasyczną.</p> <p>Technika MLPA umożliwia identyfikację delecji lub też duplikacji, które są swoim rozmiarem poza możliwością rozdzielczości techniki kariotypu. Technika ta identyfikuje nawet 40 różnych loci w genomie, dzięki czemu możliwe jest podczas jednego badania wykluczenie obecności najczęstszych zespołów mikrodelecyjnych/mikroduplicacyjnych. Dodatkowo, dzięki wykorzystaniu w tej metodzie wyizolowanego DNA z komórek płynu owodniowego, nie wymagana jest hodowla komórkowa dzięki czemu czas oczekiwania na wynik skracają się do około 5 dni.</p> <p>Technika FISH umożliwia szybką identyfikację trisomii chromosomowych takich jak trisomia 13, 18, 21, aneuploidii chromosomów płci oraz triploidii. W badaniu techniką FISH wykorzystuje się niehodowane komórki płynu owodniowego lub trofoblastu, dzięki czemu wynik badania możliwy jest do uzyskania nawet na drugi dzień po amniopunkcji/biopsji trofoblastu. Technika Rapid-FISH jest najlepszą z obecnie wykorzystywanych technik do oceny mozaikowości, gdyż podczas jednego badania możliwa jest ocena 100 a nawet 200 komórek (jeśli jest podejrzenie wystąpienia mozaiki) podczas jednego badania.</p> <p>Nie powinny być finansowane ze środków publicznych.</p> <p>Finansowanie ze środków publicznych badań do szybkiej oceny aneuploidii w diagnostyce prenatalnej jest bardzo potrzebne, jednak wskazane metody Rapid-FISH i MLPA są mało korzystnym wyborem spośród dość bogatego portfolio testów temu służących. Badanie Rapid-FISH jest drogie, pracochłonne, obciążone dość dużym ryzykiem subiektywnej oceny i generalnie jest metodą przestarzałą. MLPA jest metodą nowszą, molekularną, ale również drogą i obciążoną licznymi niekorzystnymi cechami (wysoka wrażliwość na jakość DNA próbki, dość częsty problem braku informatywnego wyniku przy złej jakości próbki, co w diagnostyce prenatalnej jest znacznym ograniczeniem przydatności testu). Istnieje szereg nowoczesnych, molekularnych metod, które w diagnostyce prenatalnej sprawdzają się znacznie lepiej.</p>
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	
Zespół ekspertów	<p>Obie techniki są często wykorzystywane w badaniach prenatalnych, głównie jako techniki uzupełniające do badań podstawowych i powinny być finansowane ze środków publicznych.</p> <p>Proponuje wprowadzenie finansowania na poziomie 500 zł dla metody QF-PCR, digital PCR lub innych molekularnych testów do analizy kopii opartych o nowoczesne technologie.</p> <p>Przy dynamicznym postępie technologicznym w najbliższych latach należy się spodziewać kolejnych nowoczesnych i ekonomicznych rozwiązań, które mogą wesprzeć diagnostykę prenatalną. Wspieranie przestarzałych i w tym przypadku bardziej kosztownych rozwiązań (MLPA, Rapid-FISH) nie leży w interesie społecznym.</p>

Tabela 9. Mocne i słabe strony wnioskowanych technologii

Ekspert	Mocne strony	Słabe strony
Zespół ekspertów	<ul style="list-style-type: none"> • Duża dokładność identyfikacji aberracji w celowanych miejscach. • Krótki czas wykonania badania. • Identyfikacja mozaikowości. <ul style="list-style-type: none"> • Względna szybkość uzyskania wyniku. 	<ul style="list-style-type: none"> • Są to badania dedykowane jedynie krótkim fragmentom chromosomów. Nie wykluczają badań całogenomowych. <ul style="list-style-type: none"> • Wysoki koszt. • Pracochłonność, subiektywność oceny w przypadku Rapid-FISH • Wymagane dobrej jakości DNA w wysokim stężeniu, co nie zawsze jest możliwe do osiągnięcia dla próbki prenatalnej, wysoka zawodność etapu hybrydyzacji MLPA.

4.4. Alternatywne technologie medyczne

4.4.1. Obecna praktyka kliniczna

Standardowo w diagnostyce najczęstszych aneuploidii w chwili obecnej stosuje się długoterminowe hodowle komórkowe (zwykle komórki trofoblastu lub amniocyty). Wynik badania kariotypu uzyskiwany jest średnio do 21 dni.

W ramach istniejącego w Polsce Programu Badań Prenatalnych, prowadzone są badania przesiewowe m.in. w kierunku najczęstszych aneuploidii (chromosomów 13, 18 i 21). Każdy nieprawidłowy wynik badania przesiewowego wskazujący na zwiększone ryzyko wystąpienia aneuploidii jest wskazaniem medycznym do wykonania diagnostyki inwazyjnej prenatalnej celem weryfikacji wyniku. Rutynowo stosowaną metodą diagnostyczną jest analiza chromosomów (badanie cytogenetyczne, inaczej analiza kariotypu). Pozwala ona na ocenę wszystkich chromosomów pod kątem zmian liczby i dużych zmian strukturalnych. Analiza chromosomów

wymaga najpierw prowadzenia hodowli komórkowej, która w przypadku komórek trofoblastu i amniocytów trwa ok. 14-21 dni. [KŚOZ]

4.4.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 11 i 14.02.2022 r. analitycy Agencji przeszukali strony polskich, europejskich, amerykańskich oraz międzynarodowych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji zajmujących się tematyką badań prenatalnych oraz internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM, w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej. Zastosowane w wyszukiwaniu słowa kluczowe obejmowały: *prenatal testing guidelines, genetic prenatal testing, genetic test, testy genetyczne, badania prenatalne, diagnostyka prenatalna zalecenia*. Poszukiwano zaleceń polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych. W przypadku publikacji zagranicznych poszukiwano wytycznych opublikowanych po 2016 r. Dla zaleceń polskich nie wprowadzono ograniczenia czasowego. W pierwszej kolejności poszukiwano publikacji odnoszących się do badań przesiewowych i/lub diagnostycznych ogółem a nie dotyczących jednej metody badania genetycznego.

Odnaleziono 2 publikacje zaleceń polskich oraz 5 publikacji zaleceń zagranicznych.

W tabeli później przedstawiono opis odnalezionych zaleceń dotyczących zastosowania testów genetycznych w obszarze prenatalnych badań przesiewowych i diagnostycznych.

Tabela 10. Zestawienie zaleceń dotyczących genetycznej diagnostyki prenatalnej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Krajowe	
<p>PTG, PTGC 2017 Polskie Towarzystwo Ginekologiczne oraz Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka, Polska</p>	<p>Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka w zakresie przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym płodowym DNA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przesiewowe badanie genetyczne wykonane na wolnym, płodowym DNA nie jest powszechnie zalecane w ciążach niskiego ryzyka, gdy ryzyko określone w teście zintegrowanym (USG + test podwójny) wynosi <1:1000. • Przesiewowe badania genetyczne wykonane na wolnym płodowym DNA należy zaproponować kobietom ciężarnym, jeśli ich ryzyko wyliczone na podstawie wyniku badania przesiewowego I trymestru ciąży wynosi między 1:100 a 1:1000. • Ryzyko wyliczone na podstawie wyniku badania przesiewowego I trymestru ciąży wynoszące >1:100 – wskazanie do zaproponowania kobiecie ciężarnej wykonania badania diagnostycznego polegającego na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną. • W przypadku stwierdzenia wad wrodzonych w badaniu USG wskazane jest rozważenie wykonania celowanej diagnostyki genetycznej, polegającej na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną, z użyciem technik takich jak: badanie kariotypu płodu, badanie FISH, badanie aCGH (mikromacierz), badania molekularne w zależności od rodzaju wad stwierdzonych w badaniu USG i zebranego wywiadu. • Przesiewowe badanie genetyczne wykonane na wolnym płodowym DNA nie zastępuje badań ultrasonograficznych, zalecanych przez Sekcję USG PTG. <p>Nie należy zlecać przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym płodowym DNA jednocześnie z diagnostyką inwazyjną. W przypadku otrzymania wyników wskazujących na podwyższone ryzyko wystąpienia aberracji chromosomowej preferowany sposób pobrania materiału do badania kariotypu płodu to amniopunkcja.</p> <p><i>Nie przedstawiono informacji o jakości dowodów i sile zaleceń.</i></p>
<p>PTG 2009 Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Polska</p>	<p>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej. Zgodnie z inf. na stronie internetowej towarzystwa zalecenia są poddawane aktualizacji.</p> <p><u>W przypadku wysokiego ryzyka aberracji chromosomowych uzyskanego po przeprowadzeniu badań przesiewowych</u> – skierowanie ciężarnej do porady specjalistycznej obejmującej m.in. wywiad lekarski z uwzględnieniem wywiadu genetycznego, ocenę i interpretację wyników wykonanych badań oraz decyzję, co do dalszego postępowania (w przypadku wskazań medycznych skierowanie na badania inwazyjne po wyrażeniu przez pacjentkę pisemnej zgody na ich wykonanie).</p> <p><u>Procedury inwazyjne w diagnostyce prenatalnej</u> – pobranie materiału do badań genetycznych (amniopunkcja/biopsja trofoblastu/kordocenteza) pod kontrolą USG.</p> <p><u>Badania genetyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hodowla komórkowa, • wykonywanie preparatów do analizy cytogenetycznej (techniki prążkowe), • analiza mikroskopowa chromosomów,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • analiza FISH (hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji), • analiza DNA w przypadkach chorób monogenowych, • cytogenetyczne badania molekularne. <p><i>Nie przedstawiono informacji o jakości dowodów i sile zaleceń.</i></p>
Zagraniczne	
<p>ACOG 2020 The American College of Obstetricians and Gynecologists, USA</p>	<p>Wytyczne ACOG w zakresie badań przesiewowych w kierunku nieprawidłowości chromosomalnych płodu.</p> <p><u>Zalecenia oparte na dobrych i spójnych dowodach naukowych (poziom A):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkim kobietom w ciąży należy zaproponować prenatalne badanie oceny wystąpienia aneuploidii przy użyciu badań przesiewowych (badanie surowicy z lub bez badania przezierności karkowej w USG lub badanie pozakomórkowego DNA) lub badań diagnostycznych (biopsja kosmówki (ang. chorionic villus sampling, CVS) lub amniopunkcja) bez względu na wiek matki i inne czynniki ryzyka. • Badanie pozakomórkowego DNA jest najbardziej czułym i specyficznym testem przesiewowym w kierunku powszechnych aneuploidii płodowych. Jednak nie jest równoznaczne z badaniem diagnostycznym. • Pacjentki z dodatnim wynikiem badania przesiewowego w kierunku aneuploidii płodu powinny otrzymać poradę genetyczną oraz kompleksową ocenę ultrasonograficzną z możliwością wykonania badań diagnostycznych w celu potwierdzenia wyników. • W przypadku stwierdzenia zwiększonej przezierności karkowej lub anomalii w badaniu ultrasonograficznym pacjentce należy zaoferować poradę genetyczną i badania diagnostyczne w kierunku chorób genetycznych, a także kompleksową ocenę ultrasonograficzną. <p><u>Zalecenia oparte na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych (poziom B):</u></p> <p>Przeprowadzenie badania bezkomórkowego DNA jako kontynuacji diagnostyki w przypadku uzyskania pozytywnego wyniku przesiewowego z surowicy jest opcją dla pacjentek, które chcą uniknąć badania diagnostycznego. Jednak pacjentki należy poinformować, że takie podejście może opóźnić ostateczną diagnozę i nie wykryje wszystkich przypadków płodów z nieprawidłowościami chromosomalnymi.</p>
<p>RANZCOG 2018 The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, Australia, Nowa Zelandia</p>	<p>Zalecenia RANZCOG dotyczące prenatalnych badań przesiewowych i diagnostycznych w kierunku chorób chromosomalnych i genetycznych płodu.</p> <p><u>Testy prenatalne w kierunku oceny występowania chorób chromosomowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie kobiety w ciąży powinny mieć zapewniony dostęp do informacji i mieć w odpowiednim czasie dostęp do badań przesiewowych w kierunku chorób chromosomowych i genetycznych płodu. Opcje badań prenatalnych powinny być omawiane i oferowane w pierwszym trymestrze, kiedy tylko jest to możliwe. (Poziom III-3, Stopień C). • Jeśli wynik badania przesiewowego wskazuje na zwiększone ryzyko choroby chromosomowej lub choroby genetycznej, kobieta powinna mieć dostęp do poradnictwa genetycznego w celu uzyskania dalszych informacji i wsparcia. Należy omówić i zaproponować dostępne opcje diagnostyki prenatalnej (rekomendacja oparta o konsensus). • Dopuszczalne badania przesiewowe pierwszej linii pod kątem nieprawidłowości chromosomów płodu w pierwszym trymestrze obejmują: <ol style="list-style-type: none"> a) połączone badanie przesiewowe w pierwszym trymestrze z pomiarami przezierności karku i stężenia białka osocza A (PAPP-A) związanego z ciążą oraz ludzkiej beta gonadotropiny kosmówkowej (βHCG), lub b) badanie przesiewowe oparte na bezkomórkowym DNA (cfDNA) (rekomendacja oparta o konsensus). • Dopuszczalne testy przesiewowe pierwszej linii dla schorzeń chromosomowych w drugim trymestrze obejmują: <ol style="list-style-type: none"> a) badanie przesiewowe surowicy matki (MA + AFP + βHCG +UE3 +/- inhibina), oraz b) badanie przesiewowe oparte na cfDNA (rekomendacja oparta o konsensus). • Możliwość badania przesiewowego opartego na cfDNA jako badania drugiego stopnia należy omówić ze wszystkimi kobietami ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia choroby chromosomowej po pierwotnym badaniu przesiewowym. Zalety i wady badania przesiewowego drugiego stopnia opartego na cfDNA w porównaniu z testami diagnostycznymi lub brakiem dalszej oceny powinny być omówione przez klinicystę o odpowiedniej wiedzy fachowej (rekomendacja oparta o konsensus). • Badania diagnostyczne z wykorzystaniem amniopunkcji lub biopsji kosmówki (CVS) powinny być zalecane przed podjęciem ostatecznych decyzji (np. przerwanie ciąży) w przypadku podwyższonego ryzyka wynikającego z badań przesiewowych, włączając badania bezkomórkowego DNA płodu (cfDNA). <p><u>Dodatkowe informacje o ocenie chromosomów płodu po CVS lub amniopunkcji</u></p> <p>Istnieje wiele opcji testów diagnostycznych przeprowadzanych na komórkach uzyskanych z CVS lub amniopunkcji, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konwencjonalne kariotypowanie (G-banded) – wykorzystuje hodowane komórki płodu do przygotowania barwionych chromosomów metafazowych do oceny mikroskopowej. Identyfikuje zmiany w liczbie chromosomów, a także rearanżacje subchromosomalne do wielkości 5-10 mega zasad. • szybkie testy w kierunku aneuploidii – hybrydyzacja fluorescencyjna in situ (FISH), ilościowa fluorescencyjna łańcuchowa reakcja polimerazy (QF-PCR), BACs on beads (BoBs) – technologie te są

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zwykle stosowane jako uzupełnienie pełnego badania kariotypowego w celu szybkiej oceny powszechnych trisomii autosomalnych (chromosomy 21, 18, 13) oraz chromosomów płci. FISH można wykorzystać do diagnostyki specyficznych zespołów mikrodelecji, takich jak delecja 22q11 (zespół diGeorgesa).</p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza chromosomalnych m kromacierzy – analiza chromosomów za pomocą macierzy oligonukleotydowych całego genomu (zwana również mikromacierzą chromosomową, kariotypem molekularnym i macierzą CGH) identyfikuje zarówno duże (5-10Mb) jak i submikroskopowe (<5-10Mb) wariacje DNA we wszystkich chromosomach. <p><u>Kategoria rekomendacji</u></p> <p>Stopień C – materiał dowodowy stanowi pewne wsparcie dla zalecenia (zaleceń), ale należy zachować ostrożność w jego stosowaniu.</p> <p>Rekomendacja oparta o konsensus – zalecenie oparte na opinii klinicznej i wiedzy specjalistycznej z uwagi na brak wystarczających dowodów.</p>
<p>SOGC, CCMG 2017 Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Canadian College of Medical Geneticists, Kanada</p>	<p>Wytyczne SOGC i CCMG dotyczące prenatalnych badań przesiewowych pod kątem aneuploidii płodu, anomalii płodu i niepożądanych wyników ciąży.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkim kobietom ciężarnym w Kanadzie, niezależnie od wieku, należy zaoferować, w ramach poradnictwa, możliwość wykonania prenatalnego badania przesiewowego pod kątem najczęstszych aneuploidii płodu (II-A). • Przed każdym prenatalnym badaniem przesiewowym ze wszystkimi pacjentkami należy omówić zagrożenia, korzyści, różne diagnozy prenatalne i opcje badań przesiewowych, w tym opcję braku badań. Następnie należy zaproponować (1) brak badań przesiewowych w kierunku aneuploidii, (2) standardowe badania prenatalne oparte na lokalnie oferowanych paradygmatach, (3) inwazyjne badania pod kontrolą USG, gdy istnieją odpowiednie wskazania, lub (4) badanie przesiewowe DNA wolnego od komórek plazmatycznych matki tam gdzie to możliwe (II-2B). • Duża przezierność karkowa (>3,5 mm) powinna być uważana za główny marker anomalii chromosomalnych i strukturalnych płodu i wymagać porady genetycznej, zaoferowania inwazyjnych badań z analizą m kromacierzy chromosomowych oraz szczegółowej kontroli ultrasonograficznej w drugim trymestrze ciąży (II-2A). • Wszystkie kobiety, które rozważają poddanie się badaniu przesiewowemu DNA wolnego od komórek plazmatycznych matki (cfDNA), powinny być poinformowane, że: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wszystkie pozytywne wyniki badań przesiewowych cfDNA należy potwierdzić inwazyjnymi testami diagnostycznymi płodu przed podjęciem nieodwołalnej decyzji (II-1B). ○ Obecnie nie zaleca się rutynowych badań przesiewowych cfDNA pod kątem mikrodelecji płodu (II-2B). • W przypadku wykrycia nieprawidłowości strukturalnej płodu, niezależnie od wyników wcześniejszych badań przesiewowych (również po badaniu cfDNA), należy zaoferować poradnictwo genetyczne i inwazyjne badanie diagnostyczne z szybką detekcją aneuploidii i analizę mikromacierzy, jeśli szybka detekcja aneuploidii jest prawidłowa lub niejednoznaczna (II-2A/B). <p><u>Ocena jakości dowodów:</u></p> <p>II-1: dowody z dobrze zaprojektowanych RCT</p> <p>II-2: dowody z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych (prospektywnych lub retrospektywnych) lub badań kontrolnych, najlepiej z więcej niż jednego ośrodka lub grupy badawczej</p> <p><u>Ocena siły zaleceń</u></p> <p>A: istnieją silne dowody, aby rekomendować daną interwencję</p> <p>B: istnieją rzetelne dowody, aby rekomendować daną interwencję</p>
<p>ISUOG 2016 International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Wielka Brytania</p>	<p>Wytyczne ISUOG dotyczące zabiegów inwazyjnych w diagnostyce prenatalnej.</p> <p>Przy użyciu materiału uzyskanego podczas zabiegu inwazyjnego można przeprowadzić badania laboratoryjne: oznaczenie pełnego kariotypu, szybkie testy, diagnostyka molekularna zaburzeń równowagi chromosomów i diagnostyka choroby monogenowej.</p> <p><u>Oznaczenie pełnego kariotypu (poziom dowódów: 4):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klasyczną metodą analizy kariotypu jest analiza chromosomów w stadium metafazy pochodzących z hodowanych amniocytów lub z komórek mezenchymalnych łożyska uzyskanych odpowiednio z amniopunkcji lub CVS. Wyniki są dostępne w ciągu 2 tygodni. Natomiast analiza metafazowa limfocytów płodowych uzyskanych z kordocentezy jest dostępna w ciągu 2–5 dni. <p><u>Szybkie testy (poziom dowódów: 4):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Szybkie testy, takie jak QF-PCR (lub rzadziej fluorescencyjna hybrydyzacja in situ, FISH), można przeprowadzić na kosmkach lub płynie owodniowym w celu zbadania określonych chromosomów (21, 18, 13, X, Y). Badania wykonywane powszechnie w przypadku otrzymania dodatniego wyniku testów przesiewowych lub stwierdzenia u płodu ultrasonograficznych cech lub markerów częstych aneuploidii. • Istnieje możliwość otrzymania nieprawidłowych wyników szybkich testów (fałszywie dodatnie lub ujemne). • Szybkie testy powinny być potwierdzone przez badanie chromosomów metafazowych lub powinny wiązać się z anomalią stwierdzoną w USG przed podjęciem decyzji klinicznej o kontynuacji ciąży. <p><u>Diagnostyka molekularna zaburzeń równowagi chromosomowej</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	<ul style="list-style-type: none"> Techniki analizy mikromacierzy (np. porównawcza hybrydyzacja genomowa do m kromacierzy (aCGH)) pozwalają wykryć submikroskopowe delecje i duplikacje chromosomowe (zmienność liczby kopii sekwencji DNA (copy number variants (CNV)) (poziom dowodów 2++). 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 [BACS-on-beads]) oraz mieszane. Zaleca się stosowanie ww. technik u kobiet ciężarnych ze stwierdzonymi w I trymestrze ciąży wadami budowy płodu lub przeziernością karkową większą niż 3,5 mm (poziom dowodów: 4). <p><u>Diagnostyka choroby monogenowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Procedury inwazyjne mogą być stosowane w diagnostyce prenatalnej każdej choroby monogenowej, której defekt molekularny jest dobrze znany lub został wcześniej scharakteryzowany (poziom dowodów: 4). <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p>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</p> <p>4: opinie ekspertów</p>												
<p>ACOG 2016 The American College of Obstetricians and Gynecologists, USA</p>	<p>Wytyczne ACOG dotyczące diagnostyki prenatalnej pod kątem zaburzeń genetycznych.</p> <p><u>Zalecenia oparte na dobrych i spójnych dowodach naukowych (poziom A):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się umożliwienie przeprowadzenia badań genetycznych z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnych (ang. chromosomal microarray analysis, CMA) każdej pacjentce, która zdecyduje się poddać inwazyjnym badaniom diagnostycznym. Badania genetyczne z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnych powinny być zalecane jako badania podstawowe (zastępujące konwencjonalny kariotyp) u pacjentek poddawanych diagnostyce prenatalnej w celu wykrycia nieprawidłowości budowy płodu stwierdzonej w badaniu ultrasonograficznym. <p><u>Zalecenia oparte na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych (poziom B):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowy wynik FISH nie powinien być uważany za diagnostyczny. Dlatego też, podejmowanie decyzji klinicznych w oparciu o informacje uzyskane z badania FISH powinno uwzględniać co najmniej jeden z następujących dodatkowych wyników: potwierdzająca tradycyjna analiza chromosomów w metafazie lub m kromacierz chromosomalna lub spójne informacje kliniczne (takie jak nieprawidłowe wyniki badań USG lub pozytywny wynik testu przesiewowego w kierunku zespołu Downa lub trisomii 18). <p><u>Zalecenia oparte głównie na konsensusie i opinii ekspertów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wszystkim kobietom w ciąży należy zaproponować prenatalną analizę wystąpienia aneuploidii poprzez badanie przesiewowe lub diagnostyczne niezależnie od wieku matki i innych czynników ryzyka. <p><u>Informacje dodatkowe dotyczące testów laboratoryjnych stosowanych do diagnozowania nieprawidłowości genetycznych płodu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentkom z grupy ryzyka występowania aneuploidii należy zaoferować biopsję kosmówki (CVS) lub amniopunkcję w celu przeprowadzenia analizy chromosomów poprzez kariotypowanie. Pacjentkom ze zwiększonym ryzykiem występowania zaburzeń genetycznych u płodu należy zaproponować CVS lub amniopunkcję z badaniem DNA w kierunku konkretnych mutacji. Pacjentkom ze poważnymi strukturalnymi nieprawidłowościami płodu stwierdzonymi podczas badania USG należy zaoferować CVS lub amniopunkcję z analizą mikromacierzy chromosomalnych. Jeżeli nieprawidłowość strukturalna silnie sugeruje konkretną aneuploidię u płodu (np. atrezja dwunastnicy lub wada przedstonkowo-komorowa, które są charakterystyczne dla trisomii 21), analiza kariotypu z lub bez FISH może być zaoferowana przed analizą m kromacierzy chromosomalnych. Jeżeli u pacjentki występuje zwiększone ryzyko posiadania potomstwa z trisomią 13, 18 lub 21 (na podstawie nieprawidłowych wyników badań surowicy lub wolnego płodowego DNA) należy zaoferować amniopunkcję z badaniem FISH oraz oceną kariotypu lub tyko oceną kariotypu. Analiza mikromacierzy chromosomalnych powinna być dostępna dla kobiet poddawanych inwazyjnym testom diagnostycznym z dowolnego powodu. <p>Tabela 1. Dostępne testy do prenatalnej diagnostyki genetycznej</p> <table border="1" data-bbox="424 1794 1445 2029"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Czas realizacji</th> <th>Wykrywane warunki</th> <th>Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kariotyp konwencjonalny</td> <td>7–14 dni</td> <td>Nieprawidłowości chromosomalne > 5–10 Mb</td> <td>Tradycyjna metoda diagnozowania nieprawidłowości chromosomalnych.</td> </tr> <tr> <td>FISH – przygotowanie bezpośrednie (interfaza)</td> <td>24–48 godzin</td> <td>Szybka ocena głównych aneuploidii (chromosomy 13, 18, 21, X i Y)</td> <td>FISH z bezpośrednim badaniem komórek z CVS jest mniej dokładny niż z hodowanych komórek z CVS lub amniopunkcji. Wyniki powinny być potwierdzone na wyhodowanych komórkach lub powinny mieć</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Czas realizacji	Wykrywane warunki	Komentarz	Kariotyp konwencjonalny	7–14 dni	Nieprawidłowości chromosomalne > 5–10 Mb	Tradycyjna metoda diagnozowania nieprawidłowości chromosomalnych.	FISH – przygotowanie bezpośrednie (interfaza)	24–48 godzin	Szybka ocena głównych aneuploidii (chromosomy 13, 18, 21, X i Y)	FISH z bezpośrednim badaniem komórek z CVS jest mniej dokładny niż z hodowanych komórek z CVS lub amniopunkcji. Wyniki powinny być potwierdzone na wyhodowanych komórkach lub powinny mieć
Badanie	Czas realizacji	Wykrywane warunki	Komentarz										
Kariotyp konwencjonalny	7–14 dni	Nieprawidłowości chromosomalne > 5–10 Mb	Tradycyjna metoda diagnozowania nieprawidłowości chromosomalnych.										
FISH – przygotowanie bezpośrednie (interfaza)	24–48 godzin	Szybka ocena głównych aneuploidii (chromosomy 13, 18, 21, X i Y)	FISH z bezpośrednim badaniem komórek z CVS jest mniej dokładny niż z hodowanych komórek z CVS lub amniopunkcji. Wyniki powinny być potwierdzone na wyhodowanych komórkach lub powinny mieć										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
				dodatkowe cechy kliniczne przed podjęciem działań na podstawie wyników.
	FISH – hodowle komórkowe (metafaza)	7–14 dni	Mikrodelecje i duplikacje	Może być stosowany do oceny specyficznych nieprawidłowości w przypadku podejrzenia klinicznego.
	Mikromacierze chromosomalne	3-5 dni (badanie bezpośrednie) 10-14 dni (hodowle komórkowe)	Warianty liczby kopii sekwencji DNA >50–200 kb	Ocena całego genomu pod kątem wariantów liczby kopii sekwencji DNA. Wykrywa główne nieprawidłowości chromosomalne z wyjątkiem zrównoważonych rearanżacji i niektórych triploidii. Wykrywanie różni się w zależności od różnych platform mikromacierzy.
	Ocena molekularnego DNA	3–14 dni (szybciej w przypadku testów bezpośrednich niż w przypadku, gdy wymagane są hodowane komórki)	Mutacje genetyczne wcześniej stwierdzone za obecne w rodzinie lub podejrzewane na podstawie wyników badania USG płodu lub innych ustaleń	Zwykle celowany test skupiający się na konkretnym zaburzeniu (lub kategorii zaburzeń) podejrzanym o obecność u płodu na podstawie wyników badania USG lub wywiadu rodzinnego.

Podsumowanie:

W ramach wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono i włączono do analizy 7 dokumentów: 2 polskie i 5 zagranicznych. W przypadku publikacji zagranicznych poszukiwano wytycznych opublikowanych po 2016 r. Dla zaleceń polskich nie wprowadzono ograniczenia czasowego.

Włączone do analizy wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej wskazują na to, iż:

- Zaleca się wykonywanie testów przesiewowych w kierunku najczęstszych aneuploidii u wszystkich kobiet w pierwszym trymestrze ciąży (ACOG 2020, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017). Badania te obejmują:
 - połączone badanie przesiewowe z pomiarami przezierności karku (USG) i stężenia białka osocza A (PAPP-A) związanego z ciążą oraz ludzkiej beta gonadotropiny kosmówkowej (βHCG),
 - badanie przesiewowe oparte na bezkomórkowym DNA (cfDNA, wolne płodowe DNA) - są to badania nieinwazyjne (NIPT, ang. Non Invasive Prenatal Testing)
 - **Polska** (PTG, PTGC 2017): badania genetyczne wykonane na wolnym płodowym DNA (NIPT) należy zaproponować kobietom ciężarnym, jeśli ich ryzyko wyliczone na podstawie wyniku badania przesiewowego I trymestru ciąży wynosi między 1:100 a 1:1000.
- W przypadku wysokiego ryzyka aberracji chromosomowych (np. zwiększona przezierność karkowa >3,5 mm, anomalie w badaniu ultrasonograficznym, ryzyko wad wrodzonych wyliczone na podstawie wyniku badania przesiewowego I trymestru ciąży >1:100) wykazanego po przeprowadzeniu badań przesiewowych pacjentce należy zaoferować **poradę genetyczną i badania diagnostyczne w kierunku chorób genetycznych**, a także **kompleksową ocenę ultrasonograficzną** (PTG 2009, PTG, PTGC 2017, ACOG 2020, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017).

Badania diagnostyczne z wykorzystaniem amniopunkcji lub biopsji kosmówki (CVS) są zalecane lub obligatoryjne do przeprowadzenia przed podjęciem ostatecznych decyzji dotyczących np. przerwania ciąży w przypadku podwyższonego ryzyka wynikającego z badań przesiewowych, w tym pozytywnego wyniku badań przesiewowych cfDNA (ACOG 2020, SOGC, CCMG 2017, ISOUG 2016).

Badania diagnostyczne obejmują wykonanie celowanej diagnostyki genetycznej polegającej na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną (**amniopunkcja/biopsja trofoblastu/kordocenteza**) pod kontrolą USG, za pomocą technik takich jak:

- **badanie kariotypu płodu** (PTG, PTGC 2017, RANZCOG 2018, ISOUG 2016, ACOG 2016)
- **badanie FISH** (PTG 2009, PTG, PTGC 2017, RANZCOG 2018, ISOUG 2016, ACOG 2016)

- **badanie aCGH, mikromacierz** (PTG, PTGC 2017, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017, ACOG 2016),
- **QF-PCR** (RANZCOG 2018, ISOUG 2016),
- **BACs on beads, BoBs** (RANZCOG 2018),
- **ocena DNA** (PTG 2009, ACOG 2016),
- ogólnie określone bez wyszczególnienia: **badania molekularne** (PTG 2009, PTG, PTGC 2017), **badanie diagnostyczne z szybką detekcją aneuploidii** (SOGC, CCMG 2017).

Wybór metody jest zależny od rodzaju wad stwierdzonych w badaniu USG, zebranego wywiadu, wyników badań przesiewowych (PTG, PTGC 2017, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017, ISOUG 2016, ACOG 2016).

- **badanie FISH** – jest jednym z szybkich testów w kierunku aneuploidii (pozostałe to np. QF-PCR oraz BACs on beads) i jest zalecane w wytycznych do stosowania w ramach diagnostyki prenatalnej (PTG 2009, PTGC 2017, RANZCOG 2018, ISOUG 2016, ACOG 2016). Badanie FISH jest zwykle stosowane jako uzupełnienie pełnego badania kariotypowego w celu szybkiej oceny powszechnych trisomii autosomalnych (chromosomy 21, 18, 13) oraz chromosomów płci (RANZCOG 2018, ISOUG 2016, ACOG 2016). Nieprawidłowy wynik FISH nie powinien być uważany za diagnostyczny (ACOG 2016). Podejmowanie decyzji klinicznych w oparciu o informacje uzyskane z badania FISH powinno być uzupełnione o dodatkowe wyniki: potwierdzająca tradycyjna analiza chromosomów w metafazie (kariotypowanie) lub mikromacierz chromosomalna lub spójne informacje kliniczne takie jak: nieprawidłowe wyniki badań USG i/lub pozytywny wynik testu przesiewowego w kierunku zespołu Downa lub trisomii 18 (ACOG 2016, ISOUG 2016).

Wytyczne ACOG 2016 wskazują również na możliwość przeprowadzenia badania FISH na chromosomach w metafazie, poprzedzonych hodowlą komórkową, jednak takiego badania z uwagi na czas przeprowadzenia nie zalicza się do szybkich testów w kierunku aneuploidii.

- Odnalezione wytyczne nie wskazują bezpośrednio na możliwość stosowania metody MLPA w diagnostyce prenatalnej. Test MPLA może być uwzględniony w szerszej grupie badań diagnostycznych wskazywanych przez wytyczne np. ocena molekularnego DNA lub cytogenetyczne badania molekularne.

4.4.3. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów w zakresie alternatywnych technologii dla badań genetycznych metodą Rapid-FISH i MLPA.

Tabela 11. Alternatywne technologie medyczne w opinii ekspertów

Ekspert	Treść opinii
Inne/najsukuteczniejsze/najtańsze metody diagnostyczne stosowane obecnie w przedmiotowym wskazaniu	
Zespół ekspertów	<p><u>Inne techniki</u>: Najlepszym badaniem, rekomendowanym przez międzynarodowe organizacje, przy tych samych wskazaniach do badania/kryteriach kwalifikacji, jest technika porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy.</p> <p><u>Najtańszą technologią</u> obecnie wykorzystywaną w badaniach prenatalnych jest klasyczna ocena kariotypu.</p> <p>Ocena kariotypu polega na analizie obrazu prążkowego chromosomów, uzyskanego specyficznymi metodami barwienia. Metoda ta, wymaga hodowli komórek, trwającej 10-21 dni; ma małą rozdzielczość, którą szacuje się na 5-10 Mpz, jest także bardzo pracochłonna.</p> <p>Metoda oceny kariotypu jest stosowana w tych samych wskazaniach /kryteriach kwalifikacji jak MLPA i Rapid-FISH.</p> <p><u>Najsukuteczniejszą metodą</u> rekomendowaną przez międzynarodowe organizacje (między innymi: European Cytogeneticists Association, American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Canadian College of Medical Geneticists (CCMG)), jest całogenomowe badanie porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy.</p> <p>Wyniki badań z 12 tysięcy testów prenatalnych z wykorzystaniem metody aCGH wykazały ogromną przewagę tego badania nad obecnie wykonywaną w Polsce klasyczną metodą oceny kariotypu.</p>

Ekspert	Treść opinii
	<p>Podstawowymi kryteriami włączenia do badania były; nieprawidłowe wyniki USG, nieprawidłowy wynik testów przesiewowych, obecność aberracji chromosomowej w rodzinie oraz zaawansowany wiek matki. Równolegle, do badań z zastosowaniem m kromacierzy, oceniano także kariotyp płodu metodą klasyczną. Wyniki tych badań wykazały patogenne niezrównoważenie genomu w ~7% badań wykonanych z powodu nieprawidłowego USG, w 1,4% badań w grupie nieprawidłowych wyników testów przesiewowych oraz w 1% badań do których wskazaniem był zaawansowany wiek matki, podczas gdy standardowa analiza chromosomów wykazała prawidłowy kariotyp. Kluczowym wydaje się fakt, że 71% patogennych niezrównoważeń chromosomowych znajdowało się poniżej rozdzielczości klasycznej metody oceny kariotypu. Dodatkowo, w badaniach z powodu zaawansowanego wieku matki, wykazano, że mimo iż stwierdzonych aberracji jest stosunkowo mniej niż w grupie z nieprawidłowym wynikiem badania USG, to aż 43% aberracji nie zostało zidentyfikowane w badaniu standardowym. Zastosowanie tej techniki skraca również czas oczekiwania na wynik badania, z 3 tygodni do nawet 3 dni, co w przypadku diagnostyki prenatalnej jest szczególnie istotne.</p> <p>Znacznie większa skuteczność identyfikacji patologii chromosomowej metodą aCGH w porównaniu z konwencjonalną metodą oceny kariotypu, oraz krótki czas badania uzasadnia wprowadzenie tej metody do inwazyjnych badań prenatalnych.</p> <p><u>Inne techniki:</u> <u>Identyfikacja wybranych aneuploidii (chromosomy 21, 18,13 oraz X i Y):</u> QF-PCR to nowoczesna, najbardziej popularna metoda molekularna stosowana w wielu laboratoriach w kraju i na świecie. Do ograniczeń metody należy: zależność od alleli STR w danej populacji, utrudniona identyfikacja kariotypu mozaikowego. Wynik badania w 24 godziny. Wymaga użycia dość kosztownego aparatu/analizatora genetycznego. Cena badania ok. 500 zł.</p> <p>Digital PCR to metoda ultranowoczesna oparta o cyfrowy PCR, bardzo czuła i specyficzna, niezależna od alleli STR, umożliwia identyfikację kariotypu mozaikowego. Wyniki badania do 24 godzin. Wynik informatywny nawet w przypadku kontaminacji materiałem matczynym. Wymagana aparatura jest mniej popularna, ale sprzętu do QF-PCR. Cena badania ok. 500 zł.</p> <p><u>Badanie całego genomu pod kątem zmiany liczby kopii:</u> aCGH – zakres badania znacznie szerszy (także w kierunku m krodelecji i m kroduplkacji). Koszt badania to ok. 1400 zł.</p> <p>Ekspert wskazał QF-PCR i Digital PCR jako najtańsze i najskuteczniejsze metody stosowane w analizowanych wskazaniach.</p>
Wskazania oraz metody diagnostyczne rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego	
Zespół ekspertów	<p>Jest to pytanie do genetyka klinicznego. Mnie jako neonatologowi zależy na szybkiej odpowiedzi dotyczącej obecności lub nie aneuploidii, bo jest to ważne z punktu widzenia postępowania bezpośrednio po urodzeniu oraz w formułowaniu rokowania na użytek rodziców.</p> <p>Prenatalne badanie aCGH jest rekomendowane w przypadku wad płodu stwierdzonych w badaniu ultrasonograficznym.</p>
Procedura/metoda diagnostyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w przedmiotowym wskazaniu	
Zespół ekspertów	<p>Niewątpliwie częściowo zostaje zastępowany kariotyp oceniany metodą klasyczną. Szczególnie ma na to wpływ coraz większe zastosowanie nieinwazyjnych badań prenatalnych wolnokrążącego DNA w krwioobiegu matki (NIPT). Przy nieprawidłowym wyniku badania NIPT, badania weryfikacyjne można wykonać za pomocą techniki MLPA lub Rapid-FISH.</p> <p>Ponieważ techniki MLPA i Rapid-FISH są technikami celowanymi, nie zastąpią one w rzeczywistej praktyce badań całogenomowych, takich jak kariotyp lub aCGH.</p> <p>MLPA i Rapid-FISH nie mogą zastąpić innych badań w diagnostyce prenatalnej.</p>

4.4.4. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

W diagnostyce prenatalnej wykorzystuje się wiele metod do wykrywania aberracji chromosomowych. Możliwości diagnostyczne nie są ograniczone do badań metodami Rapid-FISH i MLPA. W oparciu o odnalezione wytyczne, opinie eksperckie i przeprowadzony przegląd literatury naukowej wytypowano następujące alternatywne technologie inwazyjnej diagnostyki prenatalnej, które mogą zostać użyte do wykrywania aneuploidii u płodu:

- kariotypowanie, badanie kariotypu
- standardowe badanie FISH
- badanie aCGH, mikromacierz

- QF-PCR
- BACs on beads, BoBs

Obecnie istotnym trendem jest wykorzystywanie do wykrywania aneuploidii i innych zmian genetycznych u płodu również nieinwazyjnych prenatalnych testów genetycznych, w skrócie NIPT. Inne badania nieinwazyjne przesiewowe m.in. USG, test PAPP-A, nie są metodami diagnostyki genetycznej, dlatego nie stanowią komparatora na analizowanych w niniejszym opracowaniu metod. W badaniu takim nie wykonuje się biopsji lecz bada występujące w krwi matki wolne płodowe DNA (ang. cell free fetal DNA, cffDNA). Bazując na wytycznych. Bazując na wytycznych, opiniach ekspertów i przeglądzie literatury tego typu testy nie zostały uwzględnione jako komparator dla testu MLPA i Rapid-FISH, gdyż są to badania jedynie o charakterze przesiewowym. Niemniej jednak technologia ta szybko się rozwija i jej możliwości diagnostyczne rosną.

4.4.5. Opis wybranych technologii alternatywnych

kariotypowanie

Badanie kariotypu to podstawowa metoda cytogenetyczna służąca do oceny liczby i struktury chromosomów. Kariotyp to kompletny zestaw chromosomów obecnych w komórkach. Nieprawidłowości w kariotypie (np. brak lub nadmiar jakiegoś chromosomu) oznaczają, że u danej osoby występuje tzw. aberracja (mutacja) chromosomowa. Aberracje w kariotypie takie jak aneuploidie (nieprawidłowa liczba chromosomów) prowadzą do chorób takich jak zespół Downa (trisomia 21 pary chromosomów), zespół Edwardsa (trisomia 18 pary chromosomów). Kariotypowanie jest nieskomplikowanym technicznie badaniem bazującym na obserwacji mikroskopowej. W diagnostyce prenatalnej aneuploidii często jest określone jako złoty standard oraz metoda referencyjna, jednak procedura przygotowania materiału biologicznego do badania (prowadzenie hodowli komórkowej) oraz duży nakład manualnej pracy ludzkiej, przekładają się na długi czas oczekiwania na wynik i stosunkowo wysoki koszt badania prenatalnego wykonanego tą metodą (Boormans 2012).

FISH (standardowa procedura, bez modyfikacji „Rapid”)

Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ to jedna z podstawowych metod cytogenetycznych służąca do badania liczby i struktury chromosomów. Podobnie jak oznaczanie kariotypu bazuje na obserwacji mikroskopowej badanych komórek, ale dodatkowe konieczne jest użycie mikroskopii fluorescencyjnej oraz specjalnego zestawu sond molekularnych, którymi znakuje się badany materiał genetyczny. Standardowe badanie FISH i Rapid-FISH są od strony technicznej podobnymi testami genetycznymi, różni je głównie procedura przygotowania materiału biologicznego do badania. W klasycznej metodzie FISH prowadzona jest hodowla komórkowa i analizowane są chromosomy metafazowe. W metodzie Rapid-FISH analizowany jest od razu materiał pochodzący z biopsji co pozwala jedynie na obserwacje jąder interfazowych, dlatego czasem stosowana jest zamiennie nazwa interfazowy FISH.

aCGH

W technice porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) wykorzystywana jest płytka naniesionymi w uporządkowany sposób oligonukleotydami reprezentującymi dany fragment genomu lub nawet cały genom. Tego typu analiza pozwala na wykrywanie nawet drobnych zmian w badanych chromosomach, o ile nie są to rearanżacje typu zrównoważonego. Metoda ta pozwala na detekcję różnic w ilości kopii DNA pomiędzy kontrolnym (referencyjnym) i badanym DNA, więc wykrywa również aneuploidie.

QF-PCR

Ilociowa fluorescencyjna reakcja łańcuchowej polimerazy QF-PCR (ang. quantitative fluorescence polymerase chain reaction) wykorzystywana jest do szybkiej analizy określonych nieprawidłowości chromosomowych. Metoda QF-PCR opiera się na wykorzystaniu, jako markerów, chromosomowych sekwencji DNA określanych mianem krótkich tandemowych powtórzeń. Metoda ta jest stosowana w diagnostyce prenatalnej i pozwala na szybki wykrywanie aneuploidii w badanym materiale.

BACs on beads

Technologia ta wykorzystuje sondy DNA uzyskane ze sztucznych chromosomów bakteryjnych (ang. Bacterial Artificial Chromosomes – BACs). Odpowiednie zestawy są przygotowane w formie paneli. Następnie wzorcowy i badany DNA poddany jest hybrydyzacji z sondami na powierzchni kulek. Hybrydyzacja badanego DNA

plodowego (lub jej brak) jest wykrywana w mikrokapilarze aparatu, w którym ocenia się za pomocą lasera dwa różne znakujące barwniki. Intensywność ich świecenia zależna jest od wystąpienia i poziomu hybrydyzacji. Metoda BoBs pozwala na określenie obecności wymienionych aberracji chromosomowych w czasie 48 godzin od pobrania wód płodowych (Piotrowski 2012). Stosując odpowiednie markery można wykrywać zarówno aneuploidie jak i wybrane delecje w chromosomach.

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i/lub wtórnych dotyczących badania metodą Rapid-FISH oraz MLPA w diagnostyce prenatalnej, dokonano przeszukiwania systematycznego w następujących bazach publikacji medycznych MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.10.2021 r. dla badania MLPA oraz dnia 14.12.2021 r. dla badania Rapid-FISH. Zastosowane strategie wyszukiwania oraz diagramy selekcji badań zostały przedstawione w rozdziale *Załączniki*.

W poniższych tabelach przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań dotyczących MLPA do przedmiotowego przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Kobiety w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii.	<ul style="list-style-type: none"> Inna niż w kryteriach włączenia. Nie uwzględniono badań, w których populacja osób poddana badaniom MLPA wynosi <100 osób.
Interwencja	Badanie diagnostyczne MLPA przeprowadzana na DNA wyizolowanym bezpośrednio po pobraniu niewielkiej ilości komórek trofoblastu lub płynu owodniowego	<ul style="list-style-type: none"> Inna niż w kryteriach włączenia. Nie włączano badań, w których stosowano modyfikacje metody MLPA takie jak MLPA służąca do badania metylacji DNA (methylation specific MLPA). Wyłączono badania, w których MLPA była stosowana w połączeniu z innymi metodami np. MLPA + NGS.
Komparator	Dowolny test diagnostyczny zalecany do wykrywania aneuploidii, m.in. kariotypowanie, Rapid-FISH.* *W przypadku szybkich testów genetycznych (testu ocenianego oraz innych szybkich testów ocenianych w badaniu) testem referencyjnym musi być kariotypowanie, które jest obecnie „złotym standardem”.	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> czułość, swoistość i inne istotne w kontekście zastosowania MLPA w diagnostyce prenatalnej zgodność pomiędzy wynikami uzyskanymi metodą MLPA a innymi metodami stosowanymi w diagnostyce prenatalnej czas do uzyskania wyniku 	-
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania kliniczne nierandomizowane; badania kliniczne jednoramienne; badania obserwacyjne prospektywne z grupą kontrolną i jednoramienne; badanie obserwacyjne retrospektywne z grupą kontrolną i jednoramienne. W przypadku odnalezienia wielu publikacji do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	<ul style="list-style-type: none"> opisy przypadków
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku angielskim i polskim publikacje w pełnym tekście badania opublikowane po 2000 roku 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia publikacje w postaci abstraktu lub listu do redakcji

Tabela 13. Kryteria selekcji badań dotyczących Rapid-FISH do przedmiotowego przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
-------	--------------------	---------------------

Populacja	Kobiety w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii.	<ul style="list-style-type: none"> Inna niż w kryteriach włączenia Nie uwzględniono badań, w których populacja osób poddana badaniom MLPA wynosi <100 osób.
Interwencja	Badanie diagnostyczne Rapid-FISH przeprowadzone na jądrach interfazowych bezpośrednio po pobraniu niewielkiej ilości komórek trofoblastu lub płynu owodniowego	<ul style="list-style-type: none"> Inna niż w kryteriach włączenia. Nie włączano badań, w których stosowano modyfikacje metody Rapid-FISH. Wyłączono badania, w których Rapid-FISH była stosowana w połączeniu z innymi metodami.
Komparator	Dowolny test diagnostyczny zalecany do wykrywania aneuploidii, m.in. kariotypowanie, MLPA* *W przypadku szybkich testów genetycznych (testu ocenianego oraz innych szybkich testów ocenianych w badaniu) testem referencyjnym musi być kariotypowanie, które jest obecnie „złotym standardem”.	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> czułość, swoistość i inne istotne parametry w kontekście zastosowania badania Rapid-FISH w diagnostyce prenatalnej zgodność pomiędzy wynikami uzyskanymi metodą Rapid-FISH a innymi metodami stosowanymi w diagnostyce prenatalnej czas do uzyskania wyniku 	-
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania kliniczne nierandomizowane; badania kliniczne jednoramienne; badania obserwacyjne prospektywne z grupą kontrolną i jednoramienne; badanie obserwacyjne retrospektywne z grupą kontrolną i jednoramienne. <p>W przypadku odnalezienia wielu publikacji do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> opisy przypadków
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku angielskim i polskim publikacje w pełnym tekście badania opublikowane po 2000 roku 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia publikacje w postaci abstraktu lub listu do redakcji

5.1.1. Zasady interpretacji wybranych punktów końcowych

W poniższej tabeli zestawiono często stosowane terminy związane z raportowaniem wyników pochodzących z badań dotyczących wykorzystania testów diagnostycznych takich jak MLPA i Rapid-FISH w diagnostyce prenatalnej.

Tabela 14. Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniach dotyczących MLPA i Rapid-FISH

Punkt końcowy	Definicja
Czułość względna	zdolność do wykrycia każdej nieprawidłowości za pomocą testu diagnostycznego w zakresie wszystkich możliwych nieprawidłowości, które mogą być zidentyfikowane przez test referencyjny [Kooper 2008]
Czułość bezwzględna	zdolność do wykrycia wszystkich nieprawidłowości, które test diagnostyczny jest w stanie zidentyfikować, w porównaniu z testem referencyjnym [Kooper 2008]
Swoistość	opisuje zdolność wykrywania osób rzeczywiście zdrowych (bez danej cechy); jeśli więc bada się grupę osób zdrowych, to swoistość daje informację, jaki procent z nich ma negatywny wynik testu [PQStat]

Punkt końcowy	Definicja
Wartość predykcyjna dodatnia (PPV)	prawdopodobieństwo, że osobnik miał chorobę mając pozytywny wynik testu; jeśli więc badana osoba otrzymała pozytywny wynik testu, to PPV daje jej informację, na ile może być pewna, że cierpi na daną chorobę [PQStat]
Wartość predykcyjna ujemna (NPV)	prawdopodobieństwo, że osobnik nie miał choroby mając negatywny wynik testu; jeśli więc badana osoba otrzymała negatywny wynik testu, to NPV daje jej informację, na ile może być pewna, że nie cierpi na daną chorobę [PQStat]
Dokładność	prawdopodobieństwo prawidłowej diagnozy przy wykorzystaniu testu diagnostycznego; jeśli więc badana osoba otrzymała pozytywny lub negatywny wynik testu, to Acc daje jej informację o tym, na ile może być pewna postawionej diagnozy [PQStat]

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

5.2.1.1. MLPA

Po analizie pełnych tekstów do opracowania włączono łącznie 10 badań jednoramiennych (rodzaj badań: IV zgodnie z Klasyfikacją doniesień naukowych AOTMiT): Józwiak 2013, Chitty 2012, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Gerdes 2008, Kooper 2008, Hochstenbach 2005, Slater 2003.

Szczegóły opis badań uwzględnionych w przeglądzie przedstawiono w rozdziale *Załączniki*. Wyniki włączonych do przeglądu badań zostały przedstawione w Rozdziale 5.3.

5.2.1.2. Rapid-FISH

Po analizie pełnych tekstów do opracowania włączono łącznie siedem badań jednoramiennych (rodzaj badań: IV zgodnie z Klasyfikacją doniesień naukowych AOTMiT): Shah 2019, Jia 2011, Van Opstal 2009, Wyadnt 2006, Luquet 2002, Thilaganathan 2000, Feldman 2000.

Szczegóły opis badań uwzględnionych w przeglądzie przedstawiono w rozdziale *Załączniki*. Wyniki włączonych do przeglądu badań zostały przedstawione w Rozdziale 5.3.

5.3. Wyniki

5.3.1. Analiza skuteczności – MLPA

Tabela 15. Wyniki punktów końcowych w zakresie parametrów diagnostycznych badania MLPA

Publikacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Test oceniany	Test referencyjny	Wyniki		Klasyfikacja doniesień naukowych AOTMiT
					%	n/N próbek ogółem	
Wyniki fałszywie ujemne							
Jóźwiak 2013	aneuploidia chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y	komórki trofoblastu lub amniocyty	MLPA	kariotypowanie	0,3%	6/195	IV
Boormans 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	0,6%	26/4585	IV
Gerdes 2008	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	komórki trofoblastu lub amniocyty	MLPA	kariotypowanie	0,18%, w tym: - kosmówka: 0,21% - płyn owodniowy: 0,13%	7/3925, w tym: - kosmówka: 5/2400 - płyn owodniowy: 2/1525	IV
Slater 2003	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie; Rapid-FISH	0%	0/492	IV
Wyniki fałszywie ujemne, niemożliwe do wykrycia przez metodę MLPA							
Bocian 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	0,92%	3/324	IV
Yurdakul 2010	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie, Rapid-FISH	0,2%	1/500	IV
Opstal 2009	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	1,9%	76/4000	IV
Kooper 2008	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	2,4%	24/1000	IV
Gerdes 2008	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	komórki trofoblastu lub amniocyty	MLPA	kariotypowanie	1,5%	58/3925	IV
Hochstenbach 2005	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	0,4%	2/527	IV
Slater 2003	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie; Rapid-FISH	3,0%	15/492	IV

Publikacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Test oceniany	Test referencyjny	Wyniki		Klasyfikacja doniesień naukowych AOTMiT
					%	n/N próbek ogółem	
Wyniki fałszywie dodatnie							
Bocian 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	0,0%	0/324	IV
Yurdakul 2010	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie, Rapid-FISH	0,0%	0/500	IV
Hochstenbach 2005	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	0,2%	1/527	IV
Slater 2003	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie, Rapid-FISH	0,0%	0/492	IV
Czułość / czułość bezwzględna							
Bocian 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100%	nd	IV
Boormans 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100% (95%CI: 96–100), p<0,001	nd	IV
Yurdakul 2010	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie, Rapid-FISH	97%	nd	IV
Opstal 2009	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100% (względem najczęstszych aneuploidii)	nd	IV
Hochstenbach 2005	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100%	nd	IV
Kooper 2008	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100% (95%CI: 93,0–100)	nd	IV
Jóźwiak 2013	aneuploidia chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y	komórki trofoblastu lub amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100%	nd	IV
Czułość względna							
Jóźwiak 2013	aneuploidia chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y	komórki trofoblastu lub amniocyty	MLPA	kariotypowanie	86,7%	nd	IV

Publikacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Test oceniany	Test referencyjny	Wyniki		Klasyfikacja doniesień naukowych AOTMiT
					%	n/N próbek ogółem	
Kooper 2008	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	- wszystkie badane ciąży: 69,2% (95%CI: 57,7–79,2) - tylko ciąży zagrożone wystąpieniem zespołu Downa: 77,3% (95%CI: 54,6–92,2)	nd	IV
Swoistość / bezwzględna swoistość							
Jóźwiak 2013	aneuploidia chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y	komórki trofoblastu lub amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100%	nd	IV
Bocian 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100%	nd	IV
Boormans 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100% (95%CI: 99,9–100), p<0,001	nd	IV
Yurdakul 2010	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie, Rapid-FISH	100%	nd	IV
Opstal 2009	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100% (względem najczęstszych aneuploidii)	nd	IV
Hochstenbach 2005	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	99,8%	nd	IV
Kooper 2008	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100% (95%CI: 99,6–100)	nd	IV
Dokładność diagnostyczna							
Boormans 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100% (95%CI: 99–100), p<0,001	bd	IV
Zgodność między testami							
Bocian 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	zgodność wyników pozytywnych 100%	16/16	IV
Boormans 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	97,8%	4484/4585	IV

Publikacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Test oceniany	Test referencyjny	Wyniki		Klasyfikacja doniesień naukowych AOTMiT
					%	n/N próbek ogółem	
Yurdakul 2010	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie, Rapid-FISH	100%	490/490	IV
Opstal 2009	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA potwierdzone kariotypowaniem	Rapid-FISH potwierdzone kariotypowaniem	98,0%	495/505	IV
Kooper 2008	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	100%	bd	IV
Slater 2003	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie, Rapid-FISH	100%	477/477 (bez uwzględnienia aberracji niemożliwych do wykrycia przez MLPA)	IV

Tabela 16. Wyniki punktów końcowych w zakresie czasu potrzebnego na wykonanie testu MLPA

Punkt końcowy	Publikacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Test oceniany	Test referencyjny	Wyniki	Klasyfikacja doniesień naukowych AOTMiT
Czas niezbędny do wykonania badania	Kooper 2008	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	MLPA: faza rutynowej praktyki klinicznej: 94% wyn ków w ciągu 3 dni roboczych 5% w ciągu 7 dni roboczych	IV
Mediana czasu realizacji w laboratorium	Boormans 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	MLPA: faza 1 (szkolenie personelu): 6 dni (IQR: 4–8); faza 2 (faza właściwa badania): 3 dni (IQR: 2–7) Kariotypowanie: 17 dni (IQR: 15–20)	IV
Mediana czasu między amniopunkcją a poinformowaniem pacjentek	Boormans 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	MLPA: 3 dni (IQR: 3–7) Kariotypowanie: 18 dni (IQR: 15–20)	IV
Średnia redukcja czasu	Boormans 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	na poziomie laboratorium: 13,8 dni (p<0,001, 95%CI: 13,7–14,0) na poziomie pacjenta: 14,5 dni (p<0,001, 95%CI: 14,3–14,6)	IV

5.3.1.1. Podsumowanie analizy skuteczności w zakresie badania za pomocą MLPA

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono oraz włączono do analizy łącznie 10 jednoramiennych badań pierwotnych: Józwiak 2013, Chitty 2012, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Gerdes 2008, Kooper 2008, Hochstenbach 2005, Slater 2003, odnoszących się do zastosowania badania za pomocą MLPA w diagnostyce prenatalnej.

W odnalezionych badaniach wzięły udział kobiety ciężarne z różnym ryzykiem wystąpienia aneuploidii u płodu. Zastosowane w badaniach testy diagnostyczne stosowano w celu wykrycia aneuploidii chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y, a także innych aberracji chromosomowych. We wszystkich badaniach testem referencyjnym było kariotypowanie.

Wyniki w zakresie parametrów diagnostycznych badania MLPA

Punkt końcowy dotyczący wyników fałszywie ujemnych był analizowany w 4 badaniach (Józwiak 2013, Boormans 2011, Gerdes 2008, Slater 2003). **Najwyższy odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł 0,18%** (Gerdes 2008), **najniższy – 0%** (Slater 2003), a szczegółowe dane prezentują się następująco:

- Józwiak 2013 – 0,3% (6/195);
- Boormans 2011 – 0,6% (26/4585);
- Gerdes 2008 – 0,18% (7/3925);
- Slater 2003 – 0% (0/492).

Dane w zakresie wyników fałszywie dodatnich zostały przedstawione w czterech badaniach (Bocian 2011, Yurdakul 2010, Hochstenbach 2005, Slater 2003). **Najwyższy odsetek wyników fałszywie dodatnich wyniósł 0,2%** (Hochstenbach 2005), a **najniższy 0%** (Bocian 2011, Yurdakul 2010, Slater 2003). Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej:

- Bocian 2011 – 0,0% (0/324);
- Yurdakul 2010 – 0,0% (0/500);
- Hochstenbach 2005 – 0,2% (1/527);
- Slater 2003 – 0,0% (0/492).

Wyniki w zakresie czułości zostały poddane analizie w siedmiu publikacjach (Józwiak 2013, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Kooper 2008, Hochstenbach 2005). **Najwyższy wynik wyniósł 100%** (Józwiak 2013, Bocian 2011, Boormans 2011, Opstal 2009, Kooper 2008, Hochstenbach 2005), a **najniższy 97%** (Yurdakul 2010). Detale dotyczące wyników w zakresie czułości zostały zaprezentowane poniżej:

- Bocian 2011 – 100%;
- Boormans 2011 – 100% (95%CI: 96–100), $p < 0,001$;
- Yurdakul 2010 – 97%;
- Opstal 2009 – 100%;
- Hochstenbach 2005 – 100%;
- Kooper 2008 – 100% (95%CI: 93,0–100);
- Józwiak 2013 – 100%.

Dodatkowo, w publikacji Kooper 2008 analizowano czułość względną. W badaniu określono zdolność do wykrycia wszelkich nieprawidłowości za pomocą MLPA w zakresie wszystkich możliwych nieprawidłowości, które mogą być zidentyfikowane przez tradycyjne kariotypowanie. Opierało się to na 78 nieprawidłowych kariotypach, z których 24 zostały wykryte przez TK, ale nie przez MLPA, i skutkowało względną czułością 69,2% (95% CI: 57,7–79,2).

Punkt końcowy dotyczący swoistości był analizowany w siedmiu badaniach (Jóźwiak 2013, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Hochstenbach 2005, Kooper 2008). **Najwyższy wynik w zakresie swoistości wyniósł 100%** (Jóźwiak 2013, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Kooper 2008), **najniższy – 99,8%** (Hochstenbach 2005), a szczegółowe dane prezentują się następująco:

- Józwiak 2013 – 100%;
- Bocian 2011 – 100%;
- Boormans 2011 – 100% (95%CI: 99,9–100), $p < 0,001$;
- Yurdakul 2010 – 100%;
- Opstal 2009 – 100%;
- Hochstenbach 2005 – 99,8%;
- Kooper 2008 – 100% (95%CI: 99,6–100).

Dane w zakresie zgodności między testami zostały przedstawione w siedmiu badaniach (Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Kooper 2008, Slater 2003). Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej:

- Bocian 2011 (MLPA, kariotypowanie) – 100% (16/16 – wyniki pozytywne);
- Boormans 2011 (MLPA, kariotypowanie) – 97,8% (4484/4585);
- Yurdakul 2010 (MLPA, kariotypowanie, Rapid-FISH) – 100% (490/490);
- Opstal 2009 (MLPA potwierdzone kariotypowaniem, Rapid-FISH potwierdzone kariotypowaniem) – 98,0% (495/505);
- Kooper 2008 (MLPA, kariotypowanie) – 100%;
- Slater 2003 (MLPA, kariotypowanie, Rapid-FISH) – 100% (477/477).

Wyniki w zakresie czasu potrzebnego na wykonanie testu MLPA

W dwóch badaniach (Boormans 2011, Kooper 2008) zostały ocenione punkty końcowe związane z czasem potrzebnym na wykonanie testu MLPA. Mediana czasu realizacji w laboratorium (Boormans 2011) wyniosła:

- MLPA:
 - faza 1 (szkolenie personelu): 6 dni (IQR: 4–8);
 - faza 2 (faza właściwa badania): 3 dni (IQR: 2–7);
- Kariotypowanie: 17 dni (IQR: 15–20).

Mediana czasu między amniopunkcją a poinformowaniem pacjentek (Boormans 2011) wyniosła:

- MLPA: 3 dni (IQR: 3–7)
- Kariotypowanie: 17 dni (IQR: 15–20).

Czas niezbędny do wykonania badania (Kooper 2008) wyniósł 94% wyników w ciągu 3 dni roboczych, a 5% w ciągu 7 dni roboczych.

Podsumowując, metoda MLPA jest wiarygodną i skuteczną metodą szybkiej prenatalnej diagnostyki najczęstszych aneuploidii (Jóźwiak 2013, Bocian 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Kooper 2008, Gerdes 2008, Hochstenbach 2005, Slater 2003). Dokładność diagnostyczna MLPA w wykrywaniu trisomii X, Y, 13, 18 i 21 jest porównywalna z dokładnością kariotypowania i skraca czas oczekiwania (Boormans 2011). Czułość, swoistość i odsetek niepowodzeń MLPA były porównywalne z FISH i QFPCR (Hochstenbach 2005).

5.3.2. Analiza skuteczności – Rapid-FISH

Tabela 17. Analiza wiarygodności diagnostycznej testu Rapid-FISH

Publikacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Test oceniany	Test referencyjny	Wyniki		Klasyfikacja doniesień naukowych AOTMiT
					%	n/N próbek ogółem	
Wyniki fałszywie ujemne							
Jia 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	2,0%	2/97 wykrytych aneuploidii przez kariotypowanie	IV
Wyandt 2006	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	Rapid-FISH	analiza chromosomalna	0,06%	1/1788	IV
Luquet 2002	nieprawidłowości chromosomalne, w tym aneuploidie	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	0,15%	3/1937 próbek, dla których uzyskano wynik badania FISH	IV
Feldman 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty, komórki trofoblastu, krew płodu	interfazowy-FISH	kariotypowanie	0,0%	0/301	IV
Wyniki fałszywie ujemne, niemożliwe do wykrycia przez metodę Rapid-FISH							
Luquet 2002	nieprawidłowości chromosomalne, w tym aneuploidie	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	1,50%	29/1937 próbek, dla których uzyskano wynik badania FISH	IV
Feldman 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty, komórki trofoblastu, krew płodu	interfazowy-FISH	kariotypowanie	3,32%	10/301	IV
Thilaganathan 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	interfazowy-FISH	konwencjonalna analiza cytogenetyczna	0,6%	18/3106	IV
Wyniki fałszywie dodatnie							
Jia 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	0,0%	0/4126	IV
Luquet 2002	nieprawidłowości chromosomalne, w tym aneuploidie	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	0,15%	3/1937 próbek, dla których uzyskano wynik badania FISH	IV

Publikacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Test oceniany	Test referencyjny	Wyniki		Klasyfikacja doniesień naukowych AOTMiT
					%	n/N próbek ogółem	
Feldman 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty, komórki trofoblastu, krew płodu	interfazowy-FISH	kariotypowanie	0,0%	0/301	IV
Thilaganathan 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	interfazowy-FISH	konwencjonalna analiza cytogenetyczna	1,1%	1/94 aneuploidii wykrywanych przez metodę FISH	IV
Czułość / czułość bezwzględna							
Jia 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	97,9%	nd	IV
Thilaganathan 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	interfazowy-FISH	konwencjonalna analiza cytogenetyczna	99%	nd	IV
Luquet 2002	nieprawidłowości chromosomalne, w tym aneuploidie	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	98,5±1,6%	nd	IV
Feldman 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty, komórki trofoblastu, krew płodu	interfazowy-FISH	kariotypowanie	100%	nd	IV
Czułość względna							
Feldman 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y i inne aberracje chromosomalne	amniocyty, komórki trofoblastu, krew płodu	interfazowy-FISH	kariotypowanie	76,2%	nd	IV
Thilaganathan 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y i inne aberracje chromosomalne	amniocyty	interfazowy-FISH	konwencjonalna analiza cytogenetyczna	84%	nd	IV
Swoistość / bezwzględna swoistość							
Jia 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	100%	nd	IV
Luquet 2002	nieprawidłowości chromosomalne, w tym aneuploidie	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	99,8 ± 0,2%	nd	IV

Publikacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Test oceniany	Test referencyjny	Wyniki		Klasyfikacja doniesień naukowych AOTMiT
					%	n/N próbek ogółem	
Feldman 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty, komórki trofoblastu, krew płodu	interfazowy-FISH	kariotypowanie	100%	nd	IV
Dokładność							
Wyandt 2006	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	Rapid-FISH	Analiza chromosomalna	98,7%	nd	IV
Wartość predykcyjna dodatnia (PPV)							
Jia 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	100%	nd	IV
Feldman 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty, komórki trofoblastu, krew płodu	interfazowy-FISH	kariotypowanie	100%	nd	IV
Wartość predykcyjna ujemna (NPV)							
Jia 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	99,9%	nd	IV
Feldman 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty, komórki trofoblastu, krew płodu	interfazowy-FISH	kariotypowanie	96,3%	nd	IV
Zgodność między testami							
Shah 2019	aneuploidia chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y	komórki trofoblastu lub amniocyty	Rapid-FISH	QF-PCR	100%	120/120	IV
Jia 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	zgodność wyników pozytywnych 97,9%	95/97 wykrytych aneuploidii	IV
Van Opstal 2009	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA potwierdzone kariotypowaniem	Rapid-FISH potwierdzone kariotypowaniem	98%	495/505	IV

Tabela 18. Analiza czasu potrzebnego na wykonanie testu

Punkt końcowy	Publikacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Test oceniany	Test referencyjny	Wyniki	Klasyfikacja doniesień naukowych AOTMiT
Czas od rozpoczęcia badania do przekazania wyniku do lekarza kierującego	Feldman 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty, komórki trofoblastu, krew płodu	interfazowy-FISH	kariotypowanie	FISH: 24-48 godzin	IV

5.3.2.1. Podsumowanie analizy skuteczności w zakresie badania za pomocą Rapid-FISH

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono oraz włączono do analizy łącznie siedem jednoramiennych badań pierwotnych: Shah 2019, Jia 2011, Van Opstal 2009, Wyandt 2006, Luquet 2002, Thilaganathan 2000, Feldman 2000, odnoszących się do zastosowania badania za pomocą Rapid-FISH w diagnostyce prenatalnej.

W odnalezionych badaniach wzięły udział kobiety ciężarne z różnym ryzykiem wystąpienia aneuploidii u płodu. Zastosowane w badaniach testy diagnostyczne stosowano w celu wykrycia aneuploidii chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y, a także innych aberracji chromosomowych. W badaniach testem referencyjnym było kariotypowanie (Jia 2011, Luquet 2002, Feldman 2000), QF-PCR (Shah 2019), MLPA (Van Opstal 2009), analiza chromosomalna (Wyandt 2006), konwencjonalna analiza cytogenetyczna (Thilaganathan 2000).

Wyniki w zakresie parametrów diagnostycznych badania Rapid-FISH

Dane w zakresie wyników fałszywie ujemnych zostały przedstawione w czterech publikacjach (Jia 2011, Wyandt 2006, Luquet 2002, Feldman 2000). W przypadku, gdy testem referencyjnym było kariotypowanie, **najwyższy odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł 2,0%** (Jia 2011), **najniższy – 0%** (Feldman 2000), a szczegółowe dane prezentują się następująco:

- Jia 2011 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 2% (2/97),
- Wyandt 2006 (Rapid-FISH, analiza chromosomalna) – 0,06% (1/1788),
- Luquet 2002 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 0,15% (3/1937),
- Feldman 2000 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 0% (0/301).

Punkt końcowy dotyczący wyników fałszywie dodatnich zostały poddane analizie w czterech publikacjach (Jia 2011, Luquet 2002, Feldman 2000 oraz Thilaganathan 2020). W przypadku, gdy testem referencyjnym było kariotypowanie, **najwyższy odsetek wyników fałszywie dodatnich wyniósł 0,15%** (Luquet 2002), a **najniższy 0%** (Jia 2011, Feldman 2000). Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej:

- Jia 2011 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 0% (0/4126),
- Luquet 2002 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 0,15% (3/1937),
- Feldman 2000 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 0% (0/301),
- Thilaganathan 2000 (Rapid-FISH, konwencjonalna analiza cytogenetyczna) – 1,1% (1/94).

Dane w zakresie **czułości** zostały przedstawione w 4 badaniach (Jia 2011, Thilaganathan 2000, Luquet 2002, Feldman 2000). W przypadku, gdy testem referencyjnym było kariotypowanie, **najwyższy wynik w tym zakresie wyniósł 100%** (Feldman 2000), a **najniższy 97,9%** (Jia 2011). Detale dotyczące wyników w zakresie czułości zostały zaprezentowane poniżej:

- Jia 2011 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 97,9%,
- Thilaganathan 2000 (Rapid-FISH, konwencjonalna analiza cytogenetyczna) – 99%,
- Luquet 2002 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 98,5%,
- Feldman 2000 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 100%.

Dodatkowo, w dwóch publikacjach (Feldman 2000, Thilaganathan 2000) przedstawiono wyniki w zakresie **czułości względnej**. W badaniu Thilaganathan 2000 (Rapid-FISH, konwencjonalna analiza cytogenetyczna) czułość względna analizy FISH w wykrywaniu wszystkich nieprawidłowości chromosomalnych **wyniosła 84% (93/111)**, w tym 75 aneuploidii autosomalnych, sześć triploidii i dwanaście aneuploidii chromosomów płci, a w badaniu Feldman 2000 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – **76,2%**.

Wyniki w zakresie **swoistości** był analizowany w 4 badaniach, w których testem referencyjnym było kariotypowanie (Jia 2011, Luquet 2002, Feldman 2000). **Najwyższy wynik wyniósł 100%** (Jia 2011, Feldman 2000), a **najniższy 99,8%** (Luquet 2002).

Punkt końcowy dotyczący **wartości predykcyjnej** został poddany analizie w dwóch publikacjach, w których testem referencyjnym było kariotypowanie (Jia 2011, Feldman 2000), a szczegółowe dane prezentują się następująco:

- wartość predykcyjna dodatnia (PPV):
 - Jia 2011 – 100%,
 - Feldman 2000 – 100%,
- wartość predykcyjna ujemna (NPV):
 - Jia 2011 – 99,9%,
 - Feldman 2000 – 96,3%.

Dane w zakresie **zgodności między testami** zostały przedstawione w trzech publikacjach (Shah 2019, Jia 2011, Van Opstal 2009). Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej:

- Shah 2019 (Rapid-FISH, QF-PCR) – 100%,
- Jia 2011 (Rapid-FISH, kariotypowanie) – 97,9%,
- Van Opstal 2009 (MLPA potwierdzone kariotypowaniem, Rapid-FISH potwierdzone kariotypowaniem) – 98%.

Wyniki w zakresie czasu potrzebnego na wykonanie testu Rapid-FISH

W jednym badaniu (Feldman 2000) został oceniony punkt końcowy związany z czasem od rozpoczęcia badania do przekazania wyniku do lekarza kierującego, który wyniósł 24-48 godzin dla testu FISH.

Podsumowując, metoda FISH jest czułą i niezawodną techniką diagnostyki prenatalnej najczęstszych aneuploidii (Jia 2011, Feldman 2000, Thilaganathan 2000). Ponieważ rutynowe badania prenatalne są ukierunkowane na główne trisomie autosomalne i aneuploidie chromosomów płci, analiza FISH może potencjalnie zastąpić konwencjonalną analizę cytogenetyczną w rutynowej diagnostyce prenatalnej (Thilaganathan 2000).

5.4. Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa ocenianych badań genetycznych MLPA i Rapid-FISH.

5.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa

W dniach 8-10.12.2021 r. przejrano około 2000 Komunikatów Bezpieczeństwa dotyczących wyrobów medycznych wydanych przez Prezesa URPL w latach 2017–2021 (<http://urpl.gov.pl/pl/wyroby-medyczne/komunikaty-bezpieczenstwa>), a w dniach 16-17.12.2021 r. przeszukano następujące bazy danych dotyczące bezpieczeństwa:

- baza FDA dotycząca bezpieczeństwa wyrobów medycznych MAUDE – Manufacturer and User Facility Device Experience
- International Medical Devices Database – <https://medicaldevices.icij.org/>
- bazę brytyjską dotyczącą notatek bezpieczeństwa – <https://www.gov.uk/drug-device-alerts>

W Komunikatach Bezpieczeństwa URPL odnaleziono jedną notatkę bezpieczeństwa dotyczącą metody MLPA firmy MRC-Holland BV dotyczącą wycofania z obrotu i z używania sondy SALSA MLPA probemix P060 SMA z powodu błędu produkcyjnego związanego ze względnym stężeniem dwóch oligonukleotydów partii produktu B2-1116. Sonda ta używana jest w diagnostyce rdzeniowego zaniku mięśni.

[URPL]

W bazie International Medical Devices Database odnaleziono tą samą notatkę bezpieczeństwa odnośnie sondy SALSA MLPA probemix P060 SMA co na stronie URPL. Zgodnie z podanymi w bazie informacjami oprócz Polski notatka ta dotyczyła również Włoch, Francji, Hiszpani, Holandii, Niemiec, Czech, Wielkiej Brytanii i Andory. Ponadto odnaleziono również jedną informację dotyczącą sondy FISH cMYC firmy Cytocell używanej w onkologii w związku z aktualizacją instrukcji używania tego produktu.

W bazie MAUDE prowadzonej przez FDA zidentyfikowano 1 wpis o problemie z produktem dotyczący zestawu do oznaczeń metodą FISH, jeden z użytkowników odnalazł uszkodzone elementy w fabrycznie nowym zestawie. Zestaw ten nie był dedykowany diagnostyce prenatalnej lecz onkologicznej. Nie odnaleziono wpisów dotyczących metody MLPA.

[MAUDE]

W brytyjskiej bazie odnaleziono notatkę bezpieczeństwa (Field Safety Notice) firmy Abbott z dnia 4.08.2021 r. dotyczącą zestawu Vysis CLL FISH. Notatka dotyczyła wycofania z używania kilku partii produktu, które nie wykrywały istotnej w diagnostyce przewlekłej białaczki limfoblastycznej delecji 13q.

[Drug Device Alerts]

Podsumowując, żaden z odnalezionych komunikatów bezpieczeństwa, odnoszących się do metody FISH i MLPA, nie dotyczył ich wykorzystania w diagnostyce prenatalnej.

Ryzyko związane z diagnostyką inwazyjną

Pobieranie próbek kosmówki, podczas której z łożyska pobierana jest niewielka próbka, może wiązać się z poronieniem, które wystąpi u jednej kobiety na sto (1%). W przypadku amniopunkcji, podczas której pobiera się próbkę płynu owodniowego, ryzyko poronienia przy amniopunkcji wynosi jedno na dwieście badań.

[The Royal Women's Hospital]

5.5. Badania zarejestrowane w bazie ClinicalTrials.gov

W dniu 21.02.2022 dokonano wyszukiwania w bazie ClinicalTrials.gov badań dotyczących stosowania badań MLPA oraz FISH w diagnostyce prenatalnej. W wyszukiwaniu użyto słów kluczowych: *MLPA, Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, FISH, fluorescent in situ hybridization, pregnant, pregnancy*. Odnaleziono 25 wyników dot. MLPA, żaden nie odnosił się do analizowanej interwencji. Odnaleziono 54 wyniki dot. FISH, żaden nie odnosił się do analizowanej interwencji.

5.6. Ograniczenia dotyczące analizy skuteczności

5.6.1. MLPA

Ograniczenia dotyczące populacji:

- W ramach niniejszej analizy wyszukiwanie ograniczono do publikacji, w których badana była populacja co najmniej 100 pacjentów.
- Niejasne zasady wybierania pacjentów do badania i często szczątkowe informacje odnośnie kryteriów włączenia i wyłączenia.

Ograniczenia dotyczące punktów końcowych:

- Brak analizy statystycznej w większości badań i oceny istotności statystycznej różnic w analizowanych punktach końcowych.

5.6.2. Rapid-FISH

Ograniczenia dotyczące populacji:

-
- W ramach niniejszej analizy wyszukiwanie ograniczono do publikacji, w których badana była populacja co najmniej 100 pacjentów.
 - Niejasne zasady wybierania pacjentów do badania i często szczątkowe informacje odnośnie kryteriów włączenia i wyłączenia.

Ograniczenia dotyczące punktów końcowych:

- Brak analizy statystycznej w większości badań i oceny istotności statystycznej różnic w analizowanych punktach końcowych.

6. Analiza ekonomiczna

W niniejszym opracowaniu odstępiono od przeprowadzenia analizy ekonomicznej z modelowaniem z uwagi na:

- różnorodność sprzętu używanego przez laboratoria przeprowadzające badania MLPA i Rapid-FISH;
- różnorodność dostępnych odczynników;
- brak jednego ustalonego protokołu wykonywania tego typu badań;
- punkty końcowe w badaniach mają charakter punktów surogatowych;
- szeroką populację kwalifikującą się do wnioskowanego świadczenia.

Jednocześnie, analiza wymagałaby przyjęcia szeregu założeń dotyczących ewentualnych efektów klinicznych ocenianej technologii w dłuższym horyzoncie czasowym. Ponadto diagnostyka molekularna stanowi uzupełnienie dotychczasowego postępowania diagnostycznego a nie alternatywę. W opinii analityków Agencji, na chwilę obecną, dostępnych jest zbyt mało danych, aby móc przeprowadzić wiarygodne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej.

Z uwagi na powyższe postanowiono poszukać analiz ekonomicznych dotyczących stosowania metod MLPA i Rapid-FISH w diagnostyce prenatalnej i wykonać przegląd analiz ekonomicznych.

6.1. Przegląd analiz ekonomicznych

W ramach przeprowadzonego w dniu 13.10.2021 r. wyszukiwania systematycznego baz publikacji medycznych, odnaleziono trzy publikacje dotyczące kosztów stosowania przedmiotowych metod, dwie dotyczące metody MLPA (Boormans 2010, Boormans 2012) i jedną dotyczącą Rapid-FISH (Gekas 2011).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania.

Tabela . Wyniki analiz ekonomicznych dotyczących kosztów związanych z badaniem metodami MLPA i Rapid-FISH

Badanie	Wyniki
MLPA	
<p>Boormans 2010</p> <p><u>Kraj:</u> Holandia</p> <p><u>Cel:</u> Porównanie kosztu i czasu wykonania badania MLPA oraz kariotypowania przy wykrywaniu aneuploidii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Populację stanowiły kobiety w ciąży pojedynczej po 35 roku życia lub z podejrzeniem zespołu Downa u płodu po badaniu przesiewowym, lub ze stanami lękowymi związanymi z ciążą. • Redukcja czasu wykonania badania dla MLPA w porównaniu z kariotypowaniem wynosiła 13,8 dni ($p=0,001$, 95% CI 13,7–14,0) na poziomie laboratorium i 14,5 dni ($p=0,001$, 95% CI 14,3–14,6) z perspektywy pacjenta. • Koszt wykonania badania MLPA wyniósł 472 USD, koszt kariotypowania 915 USD. Średnia redukcja kosztu wyniosła 433 USD (95% CI 416 –449), jest to redukcja o 47%. <p>Średni kurs dolara amerykańskiego (USD) wg NBP na dzień 22.02.2022 r. wynosił 1 USD=4,012 PLN. [NBP]</p>
<p>Boormans 2012</p> <p><u>Kraj:</u> Holandia</p> <p><u>Cel:</u> Analiza efektywności kosztowej metody MLPA w porównaniu do kariotypowania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Populację stanowiły kobiety w ciąży pojedynczej po 35 roku życia lub z podejrzeniem zespołu Downa u płodu po badaniu przesiewowym, lub ze stanami lękowymi związanymi z ciążą. • Dokładność diagnostyczna metod była porównywalna, nie stwierdzono istotnych różnic we wpływie na jakość życia, w związku z tym ocena ekonomiczna przygotowana została w oparciu o metodykę analizy minimalizacji kosztów. • W analizie uwzględniano bezpośrednie koszty medyczne, bezpośrednie koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie. • Koszt krótkoterminowy był niższy w przypadku MLPA: średnia różnica 315,68 EUR (95% CI 315,63–315,74; -44,4%). • Koszt długookresowy był wyższy w przypadku MLPA: średnia różnica 76.42 EUR (95% CI 71,32–81,52; +8.6%). • Mediana kosztu całkowitego wynosiła 344,60 EUR w przypadku MLPA i 668,00 EUR w przypadku kariotypowania. Oszacowana różnica w koszcie całkowitym wynosił 240,13 EUR (95% CI 235,02–245,23; -14.9% na korzyść MLPA). <p>Średni kurs euro (EUR) wg NBP na dzień 22.02.2022 r. wynosił 1 EUR=4,5416. [NBP]</p>

Badanie	Wyniki
Rapid-FISH	
<p>Gekas 2011</p> <p><u>Kraj:</u> Kanada</p> <p><u>Cel:</u> Ekonomiczne porównanie szybkich metod inwazyjnej diagnostyki prenatalnej (QF-PCR i Rapid-FISH) z karyotypowaniem</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rozważaną w analizie wirtualną populacją były kobiety w ciąży z podejrzeniem występowania zespołu Downa u płodu. • Analiza opierała się na przeprowadzeniu szeregu symulacji komputerowych dotyczących kosztów badań przesiewowych i inwazyjnej diagnostyki prenatalnej. • Na podstawie modelowania komputerowego wykazano, że szybkie metody inwazyjnej diagnostyki prenatalnej (Rapid-FISH i QF-PCR) są bardziej kosztowo-efektywne niż standardowe karyotypowanie, niemniej jednak karyotypowanie wykrywa więcej aberracji chromosomowych niż Rapid-FISH czy QF-PCR. • Model wytypował badanie przesiewowe (β-hCG + PAPP-A + przezierność karkowa) w pierwszym trymestrze w połączeniu z testem QF-PCR jako najbardziej efektywny kosztowo schemat postępowania z oszacowanym kosztem przypadającym na badania prowadzące do wykryci jednego zespołu Downa wynoszącym 24 084 USD. <p>Średni kurs dolara amerykańskiego (USD) wg NBP na dzień 22.02.2022 r. wynosił 1 USD=4,012 PLN [NBP]</p>

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych zidentyfikowano 3 publikacje (dwie dotyczące metody MLPA i jedną dla Rapid-FISH).

MLPA

W warunkach rutynowej praktyki klinicznej w badaniu Boormans 2010 wykrywanie aneuploidii metodą MLPA pozwoliło na redukcję czasu badania w porównaniu z karyotypowaniem o 13,8 dni na poziomie laboratorium i 14,5 dni z perspektywy pacjenta. Koszt wykonania badania MLPA wyniósł 472 USD (1984 PLN), koszt karyotypowania 915 USD (3671 PLN; redukcja kosztu badania o 47%). W badaniu Boormans 2012 w oparciu o analizę minimalizacji kosztów wykazano, że koszt krótkoterminowy (obejmują wszystkie koszty społeczne, które pojawiają się między amniopunkcją a decyzją rodziców; na koszty te składają się m.in. koszty badań diagnostycznych) był niższy w przypadku MLPA niż dla karyotypowania, średnia różnica wyniosła 315,68 EUR (1425,61 zł), -44,4% redukcji kosztu na korzyść MLPA. Koszt długoterminowy (wszystkie koszty społeczne, które pojawiają się między decyzją rodziców oraz koszty dożywotnie) był natomiast wyższy w przypadku MLPA, średnia różnica wyniosła 76,42 EUR (347,07 PLN; 95% CI 71,32–81,52; +8.6%). Oszacowana różnica w koszcie całkowitym wyniósł 240,13 EUR (1090,57), -14.9% na korzyść MLPA.

Rapid-FISH

W badaniu Gekas 2011 na podstawie symulacji komputerowej wykazano, że szybkie metody inwazyjnej diagnostyki prenatalnej (Rapid-FISH i QF-PCR) przy wykrywaniu zespołu Downa mają lepszy wskaźnik efektywności kosztowej niż standardowe karyotypowanie, niemniej jednak karyotypowanie wykrywa więcej aberracji chromosomowych niż Rapid-FISH i QF-PCR. Na podstawie modelu badanie przesiewowe w pierwszym trymestrze w połączeniu z testem QF-PCR zostało wskazane jako najbardziej efektywny kosztowo schemat postępowania (współczynnik opłacalności 24 084 USD=96 625 PLN na wykryty Zespół Downa).

Ograniczenia badań zidentyfikowane przez Analityków Agencji:

- zróżnicowana waluta w poszczególnych badaniach: Boormans 2010 – USD, Boormans 2012 – EUR, Gekas 2011 – USD,
- różne kraje, w których przeprowadzono badania: Boormans 2010 – Holandia, Boormans 2012 – Holandia, Gekas 2011 – Kanada.

Według analityków Agencji wyciągnięcie zbiorczych wniosków może budzić zastrzeżenia, ze względu na wyżej wymienione ograniczenia poszczególnych publikacji oraz fakt, że żadna z publikacji nie odnosi się do kraju o zbliżonym PKB do Polski [AOTMiT PKB].

7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

7.1.1. Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Aktualny wykaz i warunki realizacji badań genetycznych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (tekst jednolity ogłoszony Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r., Dz.U. 2016, poz. 357, z późn. zm).

Załącznik nr 1 „Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku porad specjalistycznych oraz warunki ich realizacji” ww. Rozporządzenia określa warunki dla świadczenia „Porada specjalistyczna – genetyka” (tabela poniżej). Rozporządzenie określa w ramach realizacji świadczenia dostępność do badań laboratoryjnych, w tym do badań genetycznych, molekularnych oraz cytogenetycznych.

Tabela 19. Porada specjalistyczna z zakresu genetyki oraz warunki jej realizacji [Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, Zał. nr 1]

Porada specjalistyczna	Personel	Dostępność badań lub procedur medycznych
Genetyka	1) lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej a bo 2) lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie genetyki klinicznej.	Dostęp do: badań laboratoryjnych (w tym badań genetycznych, molekularnych cytogenetycznych, enzymatycznych i biochemicznych).

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Link: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU2016000357>

Załącznik nr 2 „Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku badań diagnostycznych oraz warunki ich realizacji” ww. Rozporządzeniu w części M. „Badania genetyczne” określa warunki wymagane dla badań genetycznych realizowanych w ramach AOS. Określone w załączniku badania genetyczne, w odróżnieniu od innych świadczeń z załącznika 2, nie posiadają kodu klasyfikacyjnego badań laboratoryjnych.

Wśród świadczeń gwarantowanych wyszczególnionych w części „M. Badania genetyczne” załącznika nr 2, w pozycji 914 „Cytogenetyczne badania molekularne”, ujęta jest metoda Rapid-FISH (analiza FISH do jąder interfazowych). Metoda MLPA (amplifikacja sond zależna od ligacji), nie jest wyszczególniona w części M, przy czym realizacja tej metody najprawdopodobniej możliwa jest w ramach metod wskazanych w pozycji 915 „Badania metodami biologii molekularnej dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji” w ramach innych badań.

Powyższe świadczenia zgodnie z częścią M załącznika nr 2 mogą być realizowane m.in. w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- wiek ciężarnej powyżej 35 lat,
- wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka,
- stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka,
- stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową,
- stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.

Skróconą treść części M załącznika nr 2 ww. Rozporządzenia przedstawiono w tabeli poniżej. Całość części M załącznika nr 2 przedstawiono w rozdziale *Załączniki*.

Tabela 20. Badania genetyczne finansowane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, Zał. nr 2]

Lp	Kod Klasyfikacji Badań Laboratoryjnych	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń
M. Badania genetyczne			
913	Brak kodu	Klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe - prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów)	<p>1. Poradnia genetyczna z medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych lub medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych.</p> <p>2. Personel:</p> <p>1) lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej oraz diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, w przypadku prenatalnej i postnatalnej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych oraz nowotworów dziedzicznych lub</p> <p>2) diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej w przypadku diagnostyki genetycznej nabytych zmian nowotworowych lub innych chorób niewymienionych w pkt 1.</p> <p>3. Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną:</p> <p>1) m kroskop; 2) termocykler; 3) wirówka preparacyjna; 4) pipeta automatyczna; 5) sprzęt niezbędny do analizy kwasów nukleinowych.</p> <p>4. Kryteria kwalifikacji osób wymagających udzielenia świadczenia:</p> <p><u>1) w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</u></p> <p>a) wiek ciężarnej powyżej 35 lat, b) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka, c) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka, d) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową, e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu;</p> <p>2) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych; 3) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych (...).</p>
914	Brak kodu	Cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH – hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH)	
915	Brak kodu	Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji)	
916	brak kodu	Badania biochemiczne lub enzymatyczne	

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Link: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU2016000357>

Zasady finansowania powyższych badań genetycznych ze środków publicznych zostały określone w dwóch obszarach:

- świadczenia opieki zdrowotnej w rodzaju AOS;
- świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (patrz rozdział 7.1.2)

Aktualnie obowiązujące Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30.03.2019 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna w Załączniku nr 1 w części a, określa Katalog zakresów świadczeń finansowanych w poradniach specjalistycznych, w tym świadczeń w zakresie genetyki realizowanych w poradniach genetycznych.

Tabela 21. Zakres świadczeń w poradni genetycznej [Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Zał. nr 1a]

Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczenia zgodnie z zał. nr 1 do rozporządzenia AOS	Kod zakresu świadczeń w poradniach specjalist.	Zakresy świadczeń w poradniach specjalistycznych, odpowiadające przedmiotom postępowań o zawarcie umów	Skojarzone zakresy świadczeń:		Poradnie realizujące zakres świadczeń
				Świadczenia na rzecz pacjentów pierwszorazowych		
2.	3.	4.	5.	10.		11.
Porada specjalistyczna - genetyka	lp. poz. 21	02.1210.001.02	świadczenia w zakresie genetyki	X		1210 poradnia genetyczna

- dopuszcza się kontraktowanie zakresów wym. w kol. 5 w innych komórkach org.niż wym. w kol. 11 pod warunkiem, że spełniają one warunki określone w rozporządzeniu AOS

- kody nadane zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia wydanym na podstawie art. 105 ust. 5 ustawy z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej (Dz. U. z 2018 r. poz. 160, z późn.zm.)

- stosuje się odpowiednio do komórek org. wykonujących usługi dla dzieci, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia

Źródło: Załącznik nr 1 część a do zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30.03.2019 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów o udzielenie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Link: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/tabBrowser/bags/9/DSOZ>

W związku z powyższym świadczenia w zakresie genetyki mogą być realizowane w ramach porady specjalistycznej – genetyka w ramach poradni genetycznej oraz w ramach innych poradni jeśli spełniają one warunki określone w rozporządzeniu AOS.

Jednakże w ww. Zarządzeniu dotyczącym AOS nie przedstawiono odrębnej klasyfikacji procedur dla świadczeń gwarantowanych w ramach diagnostyki genetycznej. Tym samym, w odróżnieniu od innych świadczeń, w tym badań laboratoryjnych, z załącznika 2 ww. Rozporządzenia MZ, badań genetycznych nie można realizować w ramach Ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, wskazanych w załączniku 5a ww. Zarządzenia.

Jednym produktem rozliczeniowym ujętym w Zarządzeniu Prezesa NFZ dotyczącym AOS, który umożliwi rozliczenie badań genetycznych, jest produkt Wykrywanie RNA/ DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/ PFGE) (kod produktu: 03.00.0000021) należący do Specjalistycznych świadczeń odrębnych (katalog 5b ww. Zarządzenia). Jednakże z uwagi na ograniczenie metod genetycznych do PCR i PFGE powyższym produktem nie można rozliczyć badań Rapid-FISH i MLPA.

W związku z powyższym Zarządzenie Prezesa NFZ dotyczące świadczeń w ramach AOS w chwili obecnej nie precyzuje produktów rozliczeniowych przewidzianych do rozliczania wnioskowanych świadczeń.

7.1.2. Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie

Badanie genetyczne przeprowadzane w ramach diagnostyki prenatalnej mogą być rozliczane w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie regulowanych Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Produkt rozliczeniowy, w ramach którego możliwa jest realizacja badań genetycznych w ramach diagnostyki prenatalnej ujętych w części M Załącznika nr 2 do ww. Rozporządzenia MZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Produkt do rozliczania badań genetycznych w ramach m.in. diagnostyki prenatalnej [Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ, Zał. nr 1]

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod produktu	Nazwa produktu	Wartość punktowa produktu rozliczeniowego	Warunki realizacji
11.1210.053.02	badania genetyczne	5.10.00.0000043	Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	1 065,02	świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym

1 pkt = 1 PLN

Źródło: Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie;

Link: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-1672019dsoz.7081.html>

Wymieniony powyżej produkt rozliczeniowy „Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”, odnosi się do wszystkich metod badań genetycznych, wymienionych w części M załącznika nr 2 do ww. Rozporządzenia (rodzaj metody nie podlega raportowaniu do NFZ). Ponadto koszt świadczenia stanowi zryczałtowany koszt wszystkich badań objętych produktem rozliczeniowym i obecnie wynosi 1065,02 zł.

W związku z powyższym w chwili obecnej nie ma produktów rozliczeniowych wyodrębnionych w Zarządzeniu Prezesa NFZ dotyczącym świadczeń kontraktowanych odrębnie, przewidzianych do osobnego rozliczania poszczególnych metod badań genetycznych.

7.1.3. Programy zdrowotne

Badania genetyczne przeprowadzane w ramach diagnostyki prenatalnej mogą być rozliczane również w ramach programu zdrowotnego „Program badań prenatalnych”, który reguluje Obwieszczenie MZ z dn. 29 grudnia 2017 r. ws. ogłoszenia jednolitego tekstu Rozporządzenia MZ ws. świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. 2018 poz. 188). „Program badań prenatalnych” obejmuje świadczenia w zakresie:

- Poradnictwo i badania biochemiczne,
- Poradnictwo i USG płodu w kierunku diagnostyki wad wrodzonych,
- Poradnictwo i badania genetyczne,
- Pobranie materiału płodowego do badań genetycznych (amniopunkcja lub biopsja trofoblastu lub kordocenteza).
- Świadczenia w ramach Poradnictwa i badań genetycznych wykonywane są w trybie ambulatoryjnym.

Wśród świadczeń gwarantowanych w ramach Poradnictwa i badań genetycznych w punkcie „Cytogenetyczne badania molekularne”, ujęta jest metoda Rapid-FISH (analiza FISH do jąder interfazowych). Metoda MLPA (amplifikacja sond zależna od ligacji), nie jest wyszczególniona, przy czym realizacja tej metody najprawdopodobniej możliwa jest w ramach metod wskazanych punkcie „Badania metodami biologii molekularnej dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji” w ramach innych badań.

Wymienione badania można przeprowadzić u kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

1. wiek od ukończenia 35 lat (badanie przysługuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat);
2. wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka;
3. stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka;
4. stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową;
5. stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.

Analizując powyższe można stwierdzić, że zakres badań genetycznych dostępnych dla kobiet w ciąży w ramach programu zdrowotnego „Program badań prenatalnych” jest spójny ze wyszczególnionymi w części M załącznika nr 2 Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Również kryteria kwalifikacji do ww. programu zdrowotnego są zbliżone do kryteriów kwalifikacji osób wymagających udzielenia świadczeń z części M załącznika nr 2 ww. Rozporządzenia.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze zasady określone w Rozporządzeniu MZ ws. świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych, związane z realizacją świadczeń w zakresie „Poradnictwo i badania genetyczne”. Pełną treść Programu badań prenatalnych można odnaleźć w rozdziale *Załączniki*.

Tabela 23. Zakres oraz warunki realizacji świadczeń w ramach programu zdrowotnego „Program badań prenatalnych” [Rozporządzenia MZ ws. świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych]

Program badań prenatalnych		
Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
<p>Poradnictwo i badania genetyczne:</p> <p>1) klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe – prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów);</p> <p>2) cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH – hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, małującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH);</p> <p>3) badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji.</p>	<p>Kryteria kwalifikacji</p> <p>Badania wykonuje się u kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>1) wiek od ukończenia 35 lat (badanie przysługuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat);</p> <p>2) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka;</p> <p>3) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka;</p> <p>4) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową;</p> <p>5) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.</p>	<p>1. Tryb realizacji świadczenia – ambulatoryjny.</p> <p>2. Warunki wymagane od świadczeniodawców:</p> <p>1) laboratorium wpisane do ewidencji prowadzonej przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych;</p> <p>2) personel:</p> <p>a. lekarz specjalista genetyki klinicznej,</p> <p>b. diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją laboratoryjnej genetyki medycznej;</p> <p>3) wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną:</p> <p>a. mikroskop,</p> <p>b. termocykler,</p> <p>c. wirówka preparacyjna,</p> <p>d. pipeta automatyczna.</p>

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2017 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych.

Link: <https://dziennikustaw.gov.pl/D2018000018801.pdf>

Program badań prenatalnych odrębnie reguluje Zarządzenie nr 168/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne. Badania genetyczne wymienione są w ramach dwóch zakresów świadczeń: Program badań prenatalnych oraz Program badań prenatalnych – część genetyczna. Zgodnie z Zał. nr 5 ww. Zarządzenia badania genetyczne obejmują w szczególności:

- klasyczne badania cytogenetyczne (hodowlę komórkową, wykonywanie preparatów do analizy cytogenetycznej, techniki prążkowe, analizę mikroskopową chromosomów,
- cytogenetyczne badania molekularne (analizę FISH, hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji),
- analizę DNA w przypadkach mikroaberracji i chorób monogenowych.

Powyższe badania rozliczane są w ramach jednego świadczenia o kodzie 5.19.00.0000026 (tabela poniżej). Koszt świadczenia stanowi zryczałtowany koszt wszystkich badań objętych produktem rozliczeniowym i w zależności od wyceny punktu koszt świadczenia wynosi od 1077,3 zł do 1386 zł.

Zgodnie z powyższym w chwili obecnej nie ma produktów rozliczeniowych wyodrębnionych w Zarządzeniu Prezesa NFZ dotyczącym programów zdrowotnych, przewidzianych do osobnego rozliczania poszczególnych metod badań genetycznych.

Tabela 24. Katalog zakresu świadczeń w ramach Programu badań prenatalnych wg NFZ [Zarządzenie Prezesa NFZ nr 168/2019/DSOZ, Zał. nr 1]

L.p.	Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Waga punktowa świadczenia
5.	10.4450.159.02	Program badań prenatalnych	5.19.00.0000025	Porada genetyczna – Program NFZ	6,30

L.p.	Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Waga punktowa świadczenia
			5.19.00.0000026	Badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego – Program NFZ	126,00
5b.	10.1210.159.02	Program badań prenatalnych – część genetyczna	5.19.00.0000025	Porada genetyczna – Program NFZ	6,30
			5.19.00.0000026	Badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego – Program NFZ	126,00

1 pkt = w zależności od Umowy z NFZ od 1077,3 zł do 1386 zł (patrz tabela poniżej)

Źródło: Zarządzenie nr 168/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju programy zdrowotne

Link: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1682019dsoz.7083.html>

Tabela 25. Wycena punktu w ramach Programu badań prenatalnych i Programu badań prenatalnych – część genetyczna w 2021 r.

Oddział wojewódzki	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Program badań prenatalnych		
Dolnośląski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Dolnośląskie centrum ginekologii Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	9,00
Lubelski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Centrum medyczne luxmed Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	9,00
Małopolski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	"SEMEDICA" Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	11,00
Opolski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	"FEMMINA Centrum Medyczne Mączka Pasternok Ziętek" Spółka partnerska	10,50
Pomorski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	8,55
Wielkopolski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego Im. Karola Marcinkowskiego W Poznaniu	10,00
Program badań prenatalnych - genetyka		
Zachodniopomorski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Diagen Diagnostyka Genetyczna Dla Rodziny Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10,30

Źródła: opracowanie własne Agencji na podstawie Informatora o umowach NFZ (Link: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>); w przypadku Programu badań prenatalnych opisano losowo wybranych Świadczeniodawców z 6 losowo wybranych Oddziałów NFZ, w przypadku Programu badań prenatalnych – genetyka opisano losowo wybranego Świadczeniodawcę z jednego Oddziału NFZ gdzie był kontraktowany dany zakres świadczeń

7.1.4. Podsumowanie informacji o finansowaniu wnioskowanych technologii ze środków publicznych

W wyniku analizy świadczeń finansowanych ze środków publicznych zidentyfikowano następujące produkty rozliczeniowe, w ramach który refundowane są badania genetyczne m.in. metodą Rapid-FISH i MLPA, przeprowadzane w ramach diagnostyki prenatalnej (patrz tabela poniżej). Jak już wspomniano w poprzednich rozdziałach odnalezione produkty rozliczeniowe mają charakter kompleksowy tj. dotyczą wielu metod badań genetycznych, których zakres jest przedstawiony w odpowiednich Rozporządzeniach MZ, a ich koszt stanowi zryczałtowany koszt wszystkich badań objętych produktem rozliczeniowym.

Tabela 26. Zestawienie produktów rozliczeniowych w prenatalnej diagnostyce genetycznej, w ramach których jest możliwość rozliczenia badania metodą Rapid-FISH i MLPA

Kod produktu	Nazwa produktu	Tryb realizacji świadczenia	Wartość	Rodzaj świadczenia
5.10.00.0000043	Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	ambulatoryjny	1 065,02 zł	Świadczenia Zdrowotne Kontraktowane Odrębnie

Kod produktu	Nazwa produktu	Tryb realizacji świadczenia	Wartość	Rodzaj świadczenia
5.19.00.0000026	Badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego – Program NFZ	ambulatoryjny	od 1077,3 zł do 1386 zł*	Profilaktyczne Programy Zdrowotne

*w zależności od Umowy z NFZ danego Świadczeniodawcy

7.2. Opinia Prezesa NFZ

Dnia 17.09.2021 pismem znak WS.430.4.2018.MGŁ przekazano do Prezesa NFZ prośbę o ocenę skutku finansowanego z perspektywy płatnika publicznego. Dnia 19.10.2021 pismem znak DSOZ-SAOS.401.148.2021 Prezes NFZ przekazał odpowiedź. Poniżej przedstawiono treści odpowiedzi Prezesa NFZ w zakresie skutków finansowanych kwalifikacji wnioskowanego świadczenia:

„Aktualnie w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej zawarty jest wykaz badań genetycznych dedykowanych diagnostyce prenatalnej:

- 1) klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe - prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów),
- 2) cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH - hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji - do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH)
- 3) badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji;
- 4) badania biochemiczne lub enzymatyczne,

ale w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży ograniczony jest on, tak jak w programie badań prenatalnych, do następujących wskazań:

- 1) wiek ciężarnej powyżej 35 lat,
- 2) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka,
- 3) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka,
- 4) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową,
- 5) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.

Badania te finansowane są na podstawie umowy o realizację świadczeń opieki zdrowotnej kontraktowanych odrębnie (SOK) jako procedura „5.10.00.0000043 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” z wyceną 1 065,02 punktów. W nazwie procedury (analogicznie jak w „koszyku”) nie zawarto ograniczenia co do liczby i rodzaju badanych mutacji. W ramach procedury finansowane są wszystkie badania genetyczne związane z diagnostyką chorób nienowotworowych, zatem nie jest możliwe oszacowanie ile z nich wykonywanych jest w diagnostyce prenatalnej. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę wykonanych w AOS procedur pobrania materiału płodowego, który mógłby być przekazany do diagnostyki genetycznej w SOK (w roku 2021 tylko 4 świadczenia) należy przyjąć, że diagnostyka prenatalna wykonywana jest niemal w całości w ramach programu badań prenatalnych oraz w ramach leczenia szpitalnego. Zatem koszt wprowadzenia procedur MLPA oraz Rapid-FISH, jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej nie powinien istotnie się zmienić jeśli nadal zostaną podtrzymane dotychczasowe wskazania do ich wykonania. Wydaje się, że ze względu na niższą wycenę świadczenia (499,5 zł i 959,4 zł) niż dotychczas stosowane procedury, może wzrosnąć wykonanie ww. badań, ale nie powinno przekroczyć progu określonego we wnioskach. Ponadto w opisie świadczeń wskazano, że „Nie można jednak uznać populacji 20000 dzieci jako populację docelową dla badania MLPA, gdyż w przypadku ciąży z nieprawidłowym wynikiem badania ultrasonograficznego badaniem prenatalnym powinno być wykonanie analizy kariotypu albo analizy aCGH.” Zatem nie do końca zrozumiałe jest jakiej de facto populacji będzie dedykowane to badanie. W przypadku, gdy świadczenia te będą dedykowane wszystkim kobietom ciężarnym, ich wykonanie może znacząco wzrosnąć. Biorąc pod uwagę liczbę kobiet ciężarnych pozostających w ciąży roku

pod opieką poradni ginekologiczno-położniczych (ok. 280 tys.) z których ok. 100 tys. objętych jest programem badań prenatalnych (diagnostykę inwazyjną wykonuje się tylko u tych, u których stwierdzi się podwyższone ryzyko choroby o podłożu genetycznym), pozostaje potencjalnie ok 180 tys. kobiet rocznie, które kwalifikowałyby się do wykonania badań genetycznych metodą MLPA lub Rapid-FISH. Odnosząc się do wstępnego oszacowania kosztów realizacji pojedynczego badania, wskazać należy, że wątpliwości budzi punkt obejmujący np. dla Rapid-FISH koszty dodatkowe (w tym ewentualna weryfikacja wyniku badania – MLPA, FISH, cytogenetyka klasyczna) w kwocie 200,00 zł. (...) Wydaje się, że w koszcie świadczenia powinno się ujmować jedynie koszty tego badania, a nie innych, które miałyby je weryfikować. W przypadku wątpliwego wyniku przedmiotowego badania, koszty badań weryfikujących, na które pacjent zostanie skierowany, płatnik poniesie odrębnie, chyba, że w opisie świadczenia zostanie zawarty wymóg weryfikacji wątpliwych wyników z tego samego materiału.

Ponadto tego rodzaju inwazyjna diagnostyka genetyczna realizowana jest w ramach programu badań prenatalnych na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych. Program dedykowany jest ograniczonej populacji tj. kobietom w ciąży, u których wystąpi jeden z poniższych czynników ryzyka:

1. wiek od ukończenia 35 lat (badanie przysługuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat);
2. wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka;
3. stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka;
4. stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową;
5. stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.

Zastosowanie w tym zakresie mają następujące badania genetyczne:

- 1) klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe - prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów);
- 2) cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH - hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji - do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH);
- 3) badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji.

W ramach programu badań prenatalnych rocznie wykonuje się ok 6-7 tys. badań genetycznych. Procedura „5.19.00.0000026 badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego” wyceniona jest na 126 pkt (co biorąc pod uwagę różne ceny punktu daje kwotę ok. 1130 – 1430 zł) przy czym „koszyk” nie ogranicza diagnostyki do wybranych mutacji. Zakłada się, że planowane do wprowadzenia w AOS świadczenia nie będą miały wpływu na finansowanie świadczeń w ramach programu badań prenatalnych. Pragnę jednocześnie dodać, że w karcie świadczenia opieki zdrowotnej (w punkcie 5, str. 2) dla Rapid-FISH znalazło się niezrozumiałe stwierdzenie, cyt. „Należy rozwiązać problem utylizacji wyników.” Zważywszy, że słowo „utilizacja” oznacza wykorzystanie odpadów jako surowców wtórnych, jego użycie w tym kontekście jest niejasne.”

7.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

7.3.1. Liczebność populacji docelowej

Populacja docelowa wg Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej

W KŚOZ kryteria kwalifikacji osób wymagających udzielenia przedmiotowych świadczeń zostały wskazane jako identyczne z wymaganiami określonymi w lp. 913-916. załączniku nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Ponadto wskazano, że badania powinny być oferowane kobietom w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii. Jednocześnie

doszczegółowiono, że wnioskowane świadczenia nie będą stosowane w przypadku ciąż z nieprawidłowym wynikiem badania USG prenatalnego, gdyż genetycznym badaniem weryfikującym powinno być wtedy wykonanie analizy kariotypu albo badanie aCGH.

Obecnie kobiety w ciąży wymagające dokładniejszej diagnostyki prenatalnej, w tym diagnostyki genetycznej, mogą być objęte opieką w ramach Programu badań prenatalnych. Kryteria kwalifikacji pacjentek do ww. Programu są określone w rozporządzenia Ministra Zdrowia ws. świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych.

Kryteria określone w ww. rozporządzeniach zebrano w tabeli poniżej. Z zestawienia wynika, że populacja docelowa dla przedmiotowych świadczeń, w zakresie kryteriów kwalifikacji, będzie bardzo zbliżona do populacji objętej Programem badań prenatalnych (jedyną różnicę zaznaczono kursywą). Tym samym do wnioskowanych świadczeń będą kwalifikować się również kobiety, włączane do Programu badań prenatalnych.

Tabela 27. Kryteria definiujące populację docelową dla wnioskowanych świadczeń oraz populację docelową Programu badań prenatalnych

Kryteria z rozporządzenia w sprawie AOS	Kryteria z rozporządzenia w sprawie programów zdrowotnych
<p>Kobiety w ciąży, spełniające co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>a) wiek ciężarnej powyżej 35 lat,</p> <p>b) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka,</p> <p>c) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka,</p> <p>d) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową,</p> <p>e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu</p>	<p>Kobiety w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>1) wiek od ukończenia 35 lat (<i>badanie przystępuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat</i>);</p> <p>2) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka;</p> <p>3) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka;</p> <p>4) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową;</p> <p>5) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.</p>

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Link: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357>

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2017 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych. Link: <https://dziennikustaw.gov.pl/D2018000018801.pdf>

Populacja aktualnie korzystająca z badań genetycznych w ramach badań prenatalnych wg danych NFZ

Poniżej przedstawiono dane z baz NFZ dotyczące liczby kobiet w ciąży włączanych do Programu badań prenatalnych oraz korzystających z badań genetycznych poza ww. Programem.

1. Program badań prenatalnych

Liczba kobiet objętych Programem badań prenatalnych wynosiła ok. 105 tys. w 2018 r., ok. 111 tys. w 2019 r. i ok. 110 tys. w 2020 r. W I połowie 2021 r. do programu zakwalifikowano ok. 62 tys. kobiet. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Liczba kobiet (unikalne numery PESEL) objętych opieką w ramach Programu badań prenatalnych [dane z baz NFZ]

Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	2018	2019	2020	2021 (styczeń – czerwiec)
10.4450.159.02	Program badań prenatalnych	105 302	107 440	106 773	59 688
10.1210.159.02	Program badań prenatalnych - część genetyczna	bd	1 578	1 854	1 094
10.1450.159.02	Program badań prenatalnych - część położniczo-ginekologiczna	bd	3 754	3 514	2 058
Łącznie		105 302	111 148	110 257	61 734

Program badań prenatalnych umożliwia m.in. przeprowadzenie badań genetycznych płodu. Poniżej zestawiono liczbę kobiet, u których wykonano pobranie materiału płodowego do badań genetycznych (amniopunkcja lub biopsja trofoblastu lub kordocenteza). W 2018 r. liczba ta wyniosła ok. 7,2 tys. osób, w 2019 ok. 7,7 tys. osób

a w 2020 ok. 6,9 tys. osób. W I połowie 2021 r. pobranie materiału płodowego do badań genetycznych wykonano u ok. 3,1 tys. kobiet.

Tabela 29. Liczba kobiet (unikalne numery PESEL), u których w ramach Programu badań prenatalnych wykonano inwazyjne badania diagnostyczne [dane z baz NFZ]

Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	2018	2019	2020	2021 (styczeń – czerwiec)
10.4450.159.02	Program badań prenatalnych	5.19.00.0000027	Amniopunkcja - program NFZ	6 871	7 115	6 301	2 726
		5.19.00.0000028	Biopsja trofoblastu - program NFZ	360	343	349	175
		5.19.00.0000029	Kordocenteza - program NFZ	12	17	14	11
10.1210.159.02	Program badań prenatalnych - część genetyczna	5.19.00.0000027	Amniopunkcja - program NFZ	0	0	0	0
		5.19.00.0000028	Biopsja trofoblastu - program NFZ	0	0	0	0
		5.19.00.0000029	Kordocenteza - program NFZ	0	0	0	0
10.1450.159.02	Program badań prenatalnych - część położniczo-ginekologiczna	5.19.00.0000027	Amniopunkcja - program NFZ	0	294	275	144
		5.19.00.0000028	Biopsja trofoblastu - program NFZ	0	12	20	9
Łącznie				7 221	7 744	6 924	3 054

W tabeli poniżej zestawiono liczbę kobiet, u których wykonano badanie genetyczne materiału płodowego ramach Programu badań prenatalnych. W 2021 r. nazwa produktu rozliczeniowego dla badań genetycznych zmieniła się z Badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program NFZ na Badania genetyczne obejmujące molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program NFZ.

Liczba kobiet, w przypadku których wykonano badanie genetyczne materiału płodowego w ramach Programu badań prenatalnych wynosiła ok. 7,0 tys. w 2018 r., ok. 7,2 tys. w 2019 r. i ok. 6,3 tys. w 2020 r. W I połowie 2021 r. badanie genetyczne wykonano u ok. 2,8 tys. kobiet.

Łączna liczba świadczeń zrealizowanych w powyższych latach była nieznacznie wyższa od liczby kobiet, w przypadku których wykonano badanie, i wyniosła ok. 7,2 tys. świadczeń w 2018 r., ok 7,4 tys. w 2019 r., ok. 6,5 tys. w 2020 r. i ok. 2,8 tys. w I połowie 2021 r. Różnica między liczbą pacjentek a liczbą świadczeń wyniosła odpowiednio: 163, 140, 172 i 68.

Tabela 30. Liczba kobiet (unikalne numery PESEL), u których w ramach Programu badań prenatalnych wykonano badanie genetyczne materiału płodowego oraz liczba wykonanych świadczeń [dane z baz NFZ]

Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	2018	2019	2020	2021 (styczeń – czerwiec)
Liczba pacjentek							
10.4450.159.02	Program badań prenatalnych	5.19.00.0000026	Badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program NFZ/	7 035	7 055	6 141	2 677
10.1210.159.02	Program badań prenatalnych - część genetyczna		Badania genetyczne obejmujące molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program NFZ	0	160	173	100
10.1450.159.02	Program badań prenatalnych - część położniczo-ginekologiczna		Badania genetyczne obejmujące molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program NFZ	0	0	0	0
Łącznie				7 035	7 215	6 314	2 777

Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	2018	2019	2020	2021 (styczeń – czerwiec)
Liczba świadczeń							
10.4450.159.02	Program badań prenatalnych	5.19.00.0000026	Badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program NFZ/	7 198	7 195	6 312	2 745
10.1210.159.02	Program badań prenatalnych - część genetyczna		Badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program NFZ/	0	160	174	100
10.1450.159.02	Program badań prenatalnych - część położniczo-ginekologiczna		Badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program NFZ	0	0	0	0
Łącznie				7 198	7 355	6 486	2 845

2. Badania genetyczne poza Programem badań prenatalnych

Badania genetyczne materiału płodowego mogą być rozliczane także w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (SOK). Liczba kobiet w ciąży, w przypadku których rozliczono badanie genetyczne w ramach SOK wyniosła 647 w 2018 r., 579 w 2019 r., 420 w 2020 r. i 232 w I połowie 2021 r. Łączna liczba świadczeń zrealizowanych w powyższych latach w ww. populacji była nieznane wyższa i wyniosła 653 świadczenia w 2018 r., 584 w 2019 r., 427 w 2020 r. i 232 w I połowie 2021 r. Różnica między liczbą pacjentek a liczbą świadczeń wyniosła odpowiednio 6, 5, 7 i 0. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Liczba kobiet w ciąży (unikalne numery PESEL), u których wykonano badanie genetyczne w ramach świadczeń kontraktowanych odrębnie oraz liczba wykonanych świadczeń [dane z baz NFZ]

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	2018	2019	2020	2021 (styczeń – czerwiec)
Liczba pacjentek					
5.10.00.0000043	Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem badań molekularnych*	647	579	420	232
Liczba świadczeń					
5.10.00.0000043	Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem badań molekularnych*	653	584	427	232

*ograniczono do kodów ICD-10 dotyczących kobiet w ciąży (wskazanie główne lub współistniejące)

Szacowanie liczebności populacji docelowej

Biorąc pod uwagę sugerowane w ramach KŚOZ kryteria kwalifikacji kobiet do wnioskowanych świadczeń można zauważyć, że populacja docelowa do badania metodą Rapid-FISH i metodą MLPA obejmuje zarówno kobiety, które mają aktualnie wykonywane badanie genetyczne płodu w ramach Programu badań prenatalnych oraz w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (ok. 7,5 tys. kobiet rocznie). Jednakże z danych sprawozdawczych NFZ nie można wyliczyć jaki odsetek z tych kobiet ma przeprowadzane badania genetyczne w kierunku wykrycia aneuploidii i tym samym nie można określić jaki odsetek kwalifikowałby się do przeprowadzenia badania metodą Rapid-FISH lub metodą MLPA. Jednocześnie trudno jest określić ile wzrosnie i czy w zrośnie liczba kobiet przeprowadzających inwazyjną diagnostykę prenatalną w przypadku zakwalifikowania ocenianych świadczeń.

7.3.2. Koszty badań

Według oszacowań przedstawionych w KŚOZ dla metody:

a) MPLA wskazano, iż sumaryczny szacunkowy koszt realizacji świadczenia na jednego pacjenta wynosić będzie **649,39 zł.**

Na ten koszt składać się będą:

- o Materiały jednorazowe (próbówki, końcówki do pipet, rękawiczki jednorazowe, wydruki i dokumentacja badania) - 6,50 zł
- o Odczynniki (zestaw odczynników do MLPA, zestaw odczynników do elektroforezy kapilarnej (standard bufory) - 63,00 zł
- o Sprzęt (termocyklery, wirówka, pipety automatyczne, NanoDrop, sekwenator, komputer) - 110 zł
- o Koszt wykonania (sprawdzenie jakości i ilości DNA, przygotowanie rozcieńczeń, reakcja MLPA; ocena ekspercka diagnosty, analiza przez specjalistę genetycznej diagnostyki medycznej; ocena kliniczna lekarza – specjalisty genetyki klinicznej) - 120 zł.
- o Koszty dodatkowe (ewentualna weryfikacja wyniku badania – MLPA (inny zestaw), FISH, cytogenetyka klasyczna) - 200,00 zł.

RAZEM: 499,5 zł

Dodatkowo przy szacowaniu kosztu świadczenia na jednego pacjenta do powyższego kosztu doliczono koszty pośrednie (woda, energia, gaz, telefony, lokal, leasing, administracja, serwis sprzętu, naprawy sprzętu, personalne IT, nieudane badania) w wysokości 30%, uzyskując koszt 649,39 zł.

b) Rapid-FISH wskazano, iż sumaryczny szacunkowy koszt realizacji świadczenia na jednego pacjenta wynosić będzie **959,4 zł.**

Na ten koszt składać się będą:

- o Materiały jednorazowe (kończówki do pipet, rękawiczki jednorazowe, szkiełka podstawowe, szkiełka nakrywkowe, klej, wydruki i dokumentacja badania) – 8 zł
- o Odczynniki (zestaw sond do Rapid-FISH, zestaw odczynników do FISH (bufory, odczynnik DAPI) – 350 zł
- o Sprzęt (pipety automatyczne, płyta grzewcza, komora hybrydyzacyjna, mikroskop fluorescencyjny) – 80 zł
- o Koszt wykonania (sprawdzenie jakości materiału genetycznego, przygotowanie preparatu, ocena ekspercka diagnosty 100 zł
- o Koszty dodatkowe: ewentualna weryfikacja wyniku badania - MLPA, cytogenetyka klasyczna – 200 zł

RAZEM: 738 zł

Dodatkowo przy szacowaniu kosztu świadczenia na jednego pacjenta do powyższego kosztu doliczono koszty pośrednie (woda, energia, gaz, telefony, lokal, leasing, administracja, serwis sprzętu, naprawy sprzętu, personalne IT, nieudane badania) w wysokości 30%, uzyskując koszt 959,4 zł

Nie jest możliwe porównanie szacowanych kosztów dla badań proponowanych do wyodrębnienia: metody Rapid-FISH i metody MLPA w kontekście kosztów aktualnie obowiązujących produktów rozliczeniowych, dedykowanych finansowaniu badań genetycznych wyszczególnionych w poszczególnych kategoriach wykazu świadczeń gwarantowanych, które stanowią zryczałtowany koszt wszystkich metod genetycznych objętych finansowaniem w ramach tego produktu rozliczeniowego. W przypadku kwalifikacji wnioskowanych metod do wykazu świadczeń gwarantowanych, niezbędne będzie przeprowadzenie taryfikacji tych metod. Wartości produktów rozliczeniowych zestawiono poniżej.

Tabela 32. Zestawienie obecnych i proponowanych produktów rozliczeniowych w prenatalnej diagnostyce genetycznej

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Tryb realizacji świadczenia	Wartość	Rodzaj świadczenia
Produkty dostępne obecnie				
5.10.00.0000043	Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	ambulatoryjny	1 065,02 zł	Świadczenia Zdrowotne

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Tryb realizacji świadczenia	Wartość	Rodzaj świadczenia
				Kontraktowane Odrębnie
5.19.00.0000026	Badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego – Program NFZ	ambulatoryjny	od 1077,3 zł do 1386 zł*	Profilaktyczne Programy Zdrowotne
Produkty proponowane				
-	Badanie metodą MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej**	ambulatoryjny	649,39 zł	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
-	Badanie metodą Rapid-FISH (szybkiej fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii**	ambulatoryjny	959,4 zł	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna

*w zależności od Umowy z NFZ danego Świadczeniodawcy

**przyjęte na podstawie KŚOZ

7.3.3. Oszacowanie wpływu na budżet NFZ wg KŚOZ

Z uwagi na brak możliwości precyzyjnego oszacowania liczebności populacji, która będzie korzystała z wnioskowanych świadczeń oszacowanie wstępnych skutków finansowych przedstawiono zgodnie z zaproponowanym w KŚOZ.

1. Populacja docelowa

W KŚOZ wskazano, że każdego roku w Polsce rozpoznaje się chorobę genetycznie uwarunkowaną u co najmniej 20 tys. noworodków. Jednakże populacji 20 tys. dzieci nie można uznać jako populacji docelowej, zarówno dla badania MLPA jak i Rapid-FISH, gdyż w przypadku ciąży z nieprawidłowym wynikiem badania USG prenatalnego genetycznym badaniem weryfikującym powinno być wykonanie analizy kariotypu albo badanie aCGH.

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę trudności z jednoczesnym wprowadzeniem badań na dużą skalę, zaproponowano rozpocząć od mniejszej (pilotażowej) liczby badań ograniczonej do 5000 dla metody MLPA i 5000 dla metody Rapid-FISH.

2. Koszt świadczenia

Zgodnie z KŚOZ sumaryczny koszt badania metodą MPLA szacowany jest na poziomie 649,39 zł, a koszt badania metodą Rapid-FISH na poziomie 959,40 zł.

Szczegółowy opis co składa się na koszt wnioskowanych świadczeń przedstawiono w rozdziale 7.3.2. Warto jednak zaznaczyć, że w ramach proponowanego kosztu wnioskowanych badań genetycznych uwzględniono również koszt ewentualnej weryfikacji wyniku badania inną metodą diagnostyczną (metodą MLPA (inny zestaw), FISH, cytogenetyka klasyczna).

3. Wyniki

• Badanie MLPA

W ramach KŚOZ wstępne skutki dla budżetu NFZ finansowania badania MLPA oszacowano w dwóch wariantach:

Wariant 1.

- Szacunkowy koszt realizacji świadczenia na jednego pacjenta – łącznie 649,39 zł,
- Minimalna populacja do objęcia wnioskowanym badaniem - 20 000 kobiet w ciąży rocznie (uzasadniająca 20 tys. dzieci rodzących się rocznie z chorobą genetycznie uwarunkowaną).
- Szacowany roczny skutek finansowy – 12 987 800 zł (20 000 x 649,39 zł)

Wariant 2.

- Szacunkowy koszt realizacji świadczenia na jednego pacjenta – łącznie 649,39 zł,
- Populacja pilotażowa do objęcia wnioskowanym badaniem - 5 000 kobiet w ciąży rocznie

- Szacowany roczny skutek finansowy – 3 246 950 zł (5000 x 649,39 zł)

W związku z powyższym wg oszacowań z KŚOZ koszt finansowania prenatalnych badań genetycznych metodą MLPA może wynieść od ok. 3,3 mln zł do ok. 13,0 mln zł. Przy czym sugerowane jest rozpoczęcie finansowania od populacji pilotażowej wynoszącej 5 tys. badań rocznie, tym samym koszt roczny nie powinien przekroczyć 3,3 mln zł.

- **Badanie Rapid-FISH**

Podobnie jak dla MLPA, skutki finansowania badania Rapid-FISH przeprowadzono w dwóch wariantach:

Wariant 1.

- Szacunkowy koszt realizacji świadczenia na jednego pacjenta – łącznie 959,40 zł.
- Minimalna populacja do objęcia wnioskowanym badaniem - 20 000 kobiet w ciąży rocznie (uzasadniając to 20 tys. dzieci rodzących się rocznie z chorobą genetycznie uwarunkowaną).
- Szacowany roczny skutek finansowy – = 19 188 000 zł (20 000 x 959,40 zł)

Wariant 2.

- Szacunkowy koszt realizacji świadczenia na jednego pacjenta – łącznie 959,40 zł.
- Populacja pilotażowa do objęcia wnioskowanym badaniem - 5 000 kobiet w ciąży rocznie
- Szacowany roczny skutek finansowy – 4 797 700 zł (5000 x 959,40 zł)

W związku z powyższym wg oszacowań z KŚOZ koszt finansowania prenatalnych badań genetycznych metodą Rapid-FISH może wynieść od ok. 4,8 mln zł do ok. 19,2 mln zł. Przy czym sugerowane jest rozpoczęcie finansowania od populacji pilotażowej wynoszącej 5 tys. badań rocznie, tym samym koszt roczny nie powinien przekroczyć 5 mln zł.

Komentarz AOTMiT: Warto zauważyć, że populacji docelowej dla badań MLPA i Rapid-FISH nie można szacować z na podstawie liczby dzieci, które urodziły się z chorobą uwarunkowaną genetycznie gdyż pomija się w ten sposób koszt badań genetycznych metodą MLPA lub Rapid-FISH, których wynik był negatywny oraz koszt badań, w których wynik był pozytywny, ale ciąża nie zakończyła się urodzeniem żywego dziecka. Ponadto niepewna jest możliwość wprowadzenia pilotażu w ramach diagnostyki prenatalnej.

7.3.4. Podsumowanie

1. Analiza dostępnych danych sprawozdawczych NFZ wskazała, że obecnie znaczna większość badań genetycznych materiału płodowego realizowanych w trybie ambulatoryjnym odbywa się w ramach Programu badań prenatalnych (ok. 7 tys. rocznie), a część (ok. 500 rocznie) jest rozliczana w ramach SOK. Z uwagi na kompleksowość produktów rozliczeniowych dla badań genetycznych nie można określić ile z tych badań wykorzystuje metody dzięki którym można ocenić występowanie aneuploidii płodu. Tym samym nie można precyzyjnie oszacować ile kobiet będzie korzystało rocznie z wnioskowanych świadczeń. Z uwagi na powyższe w ramach analizy odstąpiono od przeprowadzenia oszacowań własnych Agencji i przedstawiono wyłącznie oszacowania z KŚOZ.
2. Według otrzymanych wraz z zleceniem oszacowań koszt finansowania prenatalnych badań genetycznych metodą MLPA może wynieść od ok. 3,3 mln zł do ok. 13,0 mln zł rocznie, w zależności od liczebności populacji. Przy czym sugerowane jest rozpoczęcie finansowania od populacji pilotażowej wynoszącej 5 tys. badań rocznie, tym samym koszt roczny nie powinien przekroczyć 3,3 mln zł. Natomiast koszt finansowania prenatalnych badań genetycznych metodą Rapid-FISH może wynieść od ok. 4,8 mln zł do ok. 19,2 mln zł rocznie, w zależności od liczebności populacji. Przy czym sugerowane jest rozpoczęcie finansowania od populacji pilotażowej wynoszącej 5 tys. badań rocznie, tym samym koszt roczny nie powinien przekroczyć 5 mln zł.
3. Z uwagi na fakt, że metoda Rapid-FISH (FISH do jąder interfazowych) jest obecnie dostępna w koszyku świadczeń gwarantowanych w zakresie AOS, wydaje się, że wyszczególnienie tej metody i określenie dla niej adekwatnej taryfy wpłynęłoby na ograniczenie stosowania produktu rozliczeniowego o kodzie:

5.10.00.0000043 Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych, za pomocą którego obecnie jest finansowane to badanie, a co za tym idzie koszty inkrementalne będą niższe niż przedstawione powyżej.

4. Zgodnie z przekazaną opinią Prezesa NFZ, obecnie w ramach AOS wykonuje się niewielką liczbę procedur pobrania materiału płodowego, który mógłby być przekazany do diagnostyki genetycznej w SOK. Tym samym diagnostyka prenatalna wykonywana jest niemal w całości w ramach Programu badań prenatalnych oraz w ramach leczenia szpitalnego. Zdaniem NFZ wyszczególnienie w ramach AOS wnioskowanych świadczeń nie wpłynie na finansowanie świadczeń w ramach Programu badań prenatalnych. Ponadto NFZ zakłada, że ze względu na niższą wycenę wnioskowanych świadczeń (Rapid-FISH 959,4 zł; MLPA 649,39 zł), niż dotychczas stosowanych produktów rozliczeniowych, może wzrosnąć wykonanie ww. badań, ale nie powinno przekroczyć progu określonego we wnioskach.

8. Ocena proponowanego sposobu finansowania

Oceniane metody Rapid-FISH i MLPA mają być wyszczególnione z badań genetycznych dla kobiet w ciąży, dostępnych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Jednakże wątpliwość budzi oszacowany koszt analizowanych świadczeń. W ramach szacowania kosztu każdej z metod uwzględniono koszty dodatkowe (w tym ewentualną weryfikację wyniku badania – MLPA, FISH, cytogenetyka klasyczna) w kwocie 200,00 zł. W ocenie analityków Agencji w koszcie świadczenia powinno uwzględniać się jedynie koszty jednego badania, a nie innych, które miałyby je weryfikować. Niepewność w tym zakresie wskazał również NFZ w przesłanym piśmie, zaznaczając jednocześnie, że „w przypadku wątpliwego wyniku przedmiotowego badania, koszty badań weryfikujących, na które pacjent zostanie skierowany, płatnik poniesie odrębnie, chyba, że w opisie świadczenia zostanie zawarty wymóg weryfikacji wątpliwych wyników z tego samego materiału”.

9. Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

W dniach 22.09–23.09.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne dotyczące finansowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej na stronach rządowych innych krajów oraz w wyszukiwarce Google. W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych szukano informacji finansowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej w następujących krajach: Chorwacja, Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Węgry (kraje o zbliżonym PKB do Polski) [AOTMiT PKB]. Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu następujących słów kluczowych: *prenatal genetic diagnostic*, *prenatal genetic testing*. Dodatkowo zdecydowano się na rozszerzenie wyszukiwania o wybrane kraje wymienione poniżej:

- anglojęzyczne – Australia, Irlandia, Kanada, Nowa Zelandia, Szkocja, USA, Wielka Brytania,
- inne – Austria, Belgia, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Malta, Niemcy, Szwajcaria, Szwecja oraz Włochy.

W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione informacje w zakresie finansowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej w 24 krajach.

Tabela 33. Rozwiązania międzynarodowe.

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
Australia	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p>Jednym z najczęstszych problemów genetycznych, jakie może mieć dziecko, jest zespół Downa. Chociaż zaleca się kobietom wykonanie testów genetycznych, decyzja o ich wykonaniu należy do kobiety. Testy przesiewowe najlepiej wykonywać w pierwszych 16 tygodniach ciąży i nie można ich wykonać po 19 tygodniu.</p> <p>W ciąży można wykonać dwa rodzaje badań.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania przesiewowe, które mogą stwierdzić, czy istnieje ryzyko urodzenia dziecka z wadami wrodzonymi. Testy te nie dostarczają definitywnych informacji o płodzie. • Badania diagnostyczne, które mogą powiedzieć, czy płód ma wadę. Kobiety mogą zdecydować, czy poddać się badaniom, aby określić ryzyko urodzenia dziecka z wadą wrodzoną. Niektóre szpitale mają poradnię genetyczną, w której może omówić konsekwencje wykonania badań i ich znaczenie. <p>Niektóre z tych badań należy wykonać we wczesnej ciąży, jeśli pacjentka korzysta z publicznego systemu opieki zdrowotnej, może być konieczne zorganizowanie badań u lekarza rodzinnego (GP).</p> <p><i>Badania przesiewowe</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Połączone badanie przesiewowe w pierwszym trymestrze – Ten test łączy wyniki badania krwi wykonanego w około 10-12 tygodniu i USG w 11-13 tygodniu. Test wykaże ryzyko lub szansę urodzenia dziecka z zespołem Downa lub trisomią 18. Nie powie, czy dziecko ma zespół Downa. W przypadku grupy podwyższonego ryzyka, zostanie zaoferowane badanie diagnostyczne, biopsja, CVS lub amniopunkcja. • Badanie przesiewowe surowicy matki – Jest to badanie krwi pobrane między 15-20 tygodniem ciąży. Badanie pokazuje ryzyko urodzenia dziecka z zespołem Downa, trisomią 18 lub wadami cewy nerwowej, takimi jak rozszczep kręgosłupa. Jeśli test wykaże, że kobieta jest w grupie podwyższonego ryzyka, zaoferowana zostanie amniopunkcja i USG. • Nieinwazyjny test prenatalny (NIPT) – To badanie krwi wykonuje się po 10 tygodniu ciąży. Przesiewa zespół Downa i pewne inne nieprawidłowości chromosomalne u dziecka. W Australii jest dostępny tyko w niektórych specjalistycznych ośrodkach. <p><i>Badania diagnostyczne</i></p> <p>Badanie diagnostyczne bada materiał genetyczny płodu i dlatego może stwierdzić, czy płód rzeczywiście ma zaburzenie genetyczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pobieranie próbek kosmówki (CVS) (od 11 do 12 tygodnia) – W tym teście z łożyska pobierana jest niewielka próbka. Próbkę z łożyska można zbadać pod kątem zespołu Downa lub w niektórych przypadkach innych schorzeń genetycznych, takich jak mukowiscydoza. Jedna kobieta na sto (1%) będzie miała poronienie w wyniku tego testu. • Amniopunkcja (od 15 do 18 tygodnia) – Pobiera się próbkę płynu owodniowego otaczającego dziecko i można ją wykorzystać do zdiagnozowania zespołu Downa lub innych schorzeń genetycznych. Ryzyko poronienia przy amniopunkcji wynosi jedno na dwieście badań. • USG (od 18 do 20 tygodnia) – Ten skan w drugim trymestrze służy do identyfikacji nieprawidłowości fizycznych i strukturalnych, w tym rozszczepu kręgosłupa, wad serca i kończyn. <p>[The Royal Women's Hospital]</p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
Austria	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa</i> Ubezpieczenie publiczne w Austrii płaci za CVS (pobieranie próbek kosmówki) lub amniopunkcję, jeśli kobieta w ciąży ma 35 lat lub więcej w dniu EDD (przewidywana data porodu). Ponadto koszty badań łączonych i szczegółowego USG (20-tygodniowego badania) są pokrywane z ubezpieczenia publicznego od września 2009 r., jeśli kobieta w ciąży ma 36 lat lub więcej w momencie poczęcia.</p> <p>Dalsze wskazania do oferowania tych badań za darmo to: poprzednie dziecko z wrodzoną anomalią lub aneuploidią, pokrewieństwo, podejrzenie teratogenności. Wszystkie te nieinwazyjne/obliczeniowe testy oraz inwazyjne/diagnostyczne testy są oferowane na życzenie kobiet w ciąży i nie są obowiązkowe.</p> <p>Ponieważ testy łączone są coraz częściej wymagane, liczba testów inwazyjnych znacznie spada.</p> <p><i>Wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej</i> Badanie inwazyjne musi być wskazane i pożądanie przez odpowiednią kobietę w ciąży.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży w wieku 35 lat lub starsze w przewidzianym terminie porodu, • Zaburzenia genetyczne u rodziców i krewnych, • Poprzednie dziecko z zaburzeniem genetycznym lub defektem metabolicznym, • Oznaki zaburzeń rozwojowych w poprzednim badaniu USG, • Podejrzenie serologiczne lub oznaka aneuploidii, • Spożycie teratogenów lub wysokie dawki promieniowania, • Ekstremalny niepokój kobiet w ciąży. <p><i>Badanie przesiewowe w kierunku anomalii strukturalnych za pomocą USG</i> Wszystkie badania USG są dobrowolne i nieobowiązkowe. „Paszport Matki i Dziecka” oferuje dwa badania ultrasonograficzne: w 20 i 30 tygodniu ciąży. W niedalekiej przyszłości zostanie dodane trzecie badanie w 12. tygodniu ciąży. Skan w 20. tygodniu jest ukierunkowany na anomalie strukturalne i markery aneuploidii. [Eurocat 2010]</p>
Belgia	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa</i> Obecna polityka prenatalnych badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa w Belgii obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przezierność karku między 11. a 13. tygodniem ciąży • badanie surowicy w pierwszym trymestrze w 8-15 tygodniu ciąży <p>Testy te są oferowane i refundowane dla wszystkich kobiet bez względu na wiek.</p> <p><i>Wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej</i> Diagnostyka cytogenetyczna (z amniopunkcją lub biopsją kosmówki) jest oferowana wszystkim kobietom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 36 lat i więcej w przewidywanym czasie porodu (ang. delivery), • z wyliczonym ryzykiem wyższym niż 1/250 na podstawie ww. testów, • które miały poprzednie dziecko z anomalią chromosomową, • które mają lub ich partnerzy mają anomalię chromosomową (np. translokację), • mają historię rodzinną (rodzina matki lub ojca) nieprawidłowości DNA lub zaburzeń metabolicznych, • mają poprzednie dziecko z wadą wrodzoną, • mają nieprawidłowości w USG sugerujące nieprawidłowości chromosomalne. <p>Koszty są zwracane.</p> <p><i>Badanie przesiewowe anomalii strukturalnych za pomocą badania ultrasonograficznego</i> W Belgii USG są refundowane raz w każdym trymestrze ciąży. Rutynowe badanie w celu określenia wieku ciążowego wykonuje się w pierwszym trymestrze ciąży. Rutynowe skanowanie pod kątem anomalii strukturalnych odbywa się w drugim trymestrze ciąży.</p> <p>Specjalistyczne USG dla anomalii strukturalnych jest wskazane, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność znanych czynników ryzyka anomalii strukturalnych u płodu – poprzednie dziecko z anomalią strukturalną, cukrzyca u matki, stosowanie leków przeciwpadaczkowych lub innych leków o znanym działaniu teratogennym. • Wskazania na anomalię strukturalną w rutynowym badaniu USG. <p>[Eurocat 2010]</p> <p>Organizacja badań genetycznych w Belgii obejmuje 8 Centrów Genetyki Człowieka zlokalizowanych w szpitalach uniwersyteckich (7 szpitali – 7 CHG) i niezależnym instytucie (<i>Institut de Pathologie et de Génétique</i>). Każde CHG powinno oferować konsultacje genetyczne w celu ustalenia diagnozy. Centrum zapewnia testy genetyczne, ale może je przeprowadzić we współpracy z innymi ośrodkami lub za granicą. Każdy CHG musi być kierowany przez lekarza specjalizującego się w genetyce.</p> <p>CHG tradycyjnie koncentruje się na rzadkich zaburzeniach genetycznych (w tym rzadkie nowotwory), ich zakres obejmuje także inne rodzaje chorób o podłożu genetycznym, takie jak nowotwory i zaburzenia neurologiczne.</p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<p>CHG przeprowadzają testy genetyczne w ograniczonym zakresie (każdy CHG specjalizuje się w specyficznych zaburzeniach). Próbkę wymieniają się między CHG, istnieje wspólna platforma genetyczna o nazwie BRIGHTcore.</p> <p>Większość testów przeprowadzonych przez centra jest refundowana przez INAMI-RIZIV (testy muszą zostać przeprowadzone w CHG, aby uzyskać zwrot kosztów z INAMI-RIZIV). Celem uzyskania zwrotu kosztów od INAMI-RIZIV, analizy molekularne powinny być przeprowadzone tylko dla wskazań wymienionych na liście ustanowionej przez Belgian College in Medical Genetics. Aby uzyskać zwrot kosztów, każda CHG musi mieć interdyscyplinarny zespół (składający się z genetyków, psychologa, pielęgniarki lub pracownika socjalnego i sekretarki) specjalizujący się w poradnictwie genetycznym.</p> <p>Badania genetyczne przeprowadzone za granicą są refundowane przez INAMI-RIZIV, jeśli belgijskie laboratoria nie przeprowadzają testów.</p> <p>Obecnie w Belgii wskazania do testów genetycznych w praktyce klinicznej są zdefiniowane w art. 33 i 33a. nomenklatury (dane po francusku). Testy wymienione w ww. artykułach są refundowane. Są to m. in.: karyotypowanie za pomocą pasm do diagnozy, proste molekularne badania cytogenetyczne (tj. FISH) dla diagnozy mutacji konstytucyjnych, kompleksowe molekularne badanie cytogenetyczne (z submikroskopową analizą całego genomu) w celu zdiagnozowania mutacji konstytucyjnych, karyotypowanie metodą prążkową do diagnozy stanu złośliwego, i in.</p> <p>[Hanquet 2018]</p>
Chorwacja	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa</i></p> <p>W Chorwacji są dwa rodzaje badań przesiewowych na zespół Downa – badanie przesiewowe surowicy matki i badanie USG, które są stosowane łącznie.</p> <p>Obecnie stosuje się kilka strategii badań przesiewowych, ponieważ nie ma oficjalnych wytycznych. Testy biochemiczne są dostępne w największych chorwackich miastach. Szpitale, prywatne kliniki i prywatne laboratoria oferują różne rodzaje badań przesiewowych - podwójne, potrójne lub połączone. Badania przesiewowe biochemiczne są oferowane wszystkim kobietom w ciąży, a koszty są pokrywane przez krajowe ubezpieczenie zdrowotne</p> <p>USG przesiewowe pierwszego trymestru są również oferowane wszystkim kobietom w ciąży, samodzielnie lub w połączeniu z badaniami biochemicznymi. Oszacowanie wieku ciążowego w USG ma na celu poprawę wydajności testów biochemicznych. Ocena ultrasonograficzna „miękkiego markera” zespołu Downa i innych nieprawidłowości chromosomalnych (przezierność karkowa, echogeniczność serca, torbiele splotu naczyniówkowego, poszerzenie kielicha nerkowego, echogeniczny brak kości nosowej itp.).</p> <p>Podstawowe ubezpieczenie zdrowotne nie pokrywa kosztów badań przesiewowych USG w prywatnych instytucjach.</p> <p>Kobietom, u których stwierdzono zwiększone ryzyko urodzenia dziecka z zespołem Downa podczas badań przesiewowych w pierwszym trymestrze, proponuje się poradnictwo genetyczne oraz opcję CVS lub amniopunkcji w połowie trymestru.</p> <p><i>Wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej</i></p> <p>Nie ma oficjalnych zaleceń dotyczących prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej, ale powszechnie stosowane są następujące wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany wiek matki (35 lat i więcej) • Poprzednie dziecko (poród żywy lub martwy) z anomalią chromosomową • Rearanżacja chromosomów rodzicielskich • Nieprawidłowości wykryte podczas ciąży: zwiększone ryzyko podczas badania surowicy matki, nieprawidłowe USG płodu itp. • Narażenie na promieniowanie/chemioterapię • Określanie płci w zaburzeniach sprzężonych z chromosomem X • Wiek ojca powyżej 42 lat i czasami bierze się pod uwagę niepokój matki <p>Wymagane jest poradnictwo genetyczne przed i po badaniu cytogenetycznym. Koszty cytogenetycznej diagnostyki prenatalnej pokrywa państwowe ubezpieczenie zdrowotne.</p> <p><i>Badanie przesiewowe anomalii strukturalnych za pomocą USG</i></p> <p>Nie ma oficjalnych zaleceń, ale zwykle podczas ciąży wykonuje się trzy badania USG. Badania przesiewowe pod kątem anomalii strukturalnych w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszym trymestrze (10-12 tygodni) obejmuje pomiary długości płodu, przezierności karkowej i kości nosowej, określenie częstości akcji serca oraz ocenę morfologii mózgu, serca, kończyn i ściany brzucha płodu, • drugim trymestrze (18-24 tygodnie ciąży) obejmuje pełną ocenę morfologii płodu w celu wykrycia wad wrodzonych, • trzecim trymestrze (28-32 tygodnie ciąży) obejmuje ocenę wzrostu płodu. <p>[Eurocat 2010]</p>
Dania	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa</i></p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<p>Wszystkim ciężarnym kobietom w Danii oferuje się ocenę ryzyka w pierwszym trymestrze na podstawie badania surowicy w pierwszym trymestrze, „podwójnego testu” (GA 8+0 do 13+6) oraz badania ultrasonograficznego przezierności karku (GA 11+3 do 13+6).</p> <p><i>Wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej</i></p> <p>Wskazaniami do biopsji kosmówki lub amniopunkcji są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety, u których wyliczone ryzyko wystąpienia zespołu Downa > 1:300 (w czasie badania przesiewowego) na podstawie połączonego testu pierwszego trymestru (test surowicy i przezierność karku). • Kobiety, które wcześniej urodziły dziecko z anomalią chromosomową lub jeśli jedno z rodziców jest jej nosicielem. • Kobiety, które wcześniej urodziły dziecko z chorobą monogenową lub jeśli jedno z rodziców jest jej nosicielem. • Jeśli bliski członek rodziny cierpi na chorobę monogenową. • Jeśli USG wykaże anomalie strukturalne dające podejrzenie anomalii chromosomalnej. <p><i>Badanie przesiewowe anomalii strukturalnych za pomocą USG</i></p> <p>Wszystkim kobietom w ciąży oferowane jest badanie USG pod kątem anomalii strukturalnych w 19-20 tygodniu ciąży.</p> <p>[Eurocat 2010]</p>
Estonia	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Badania przesiewowe w czasie ciąży</i></p> <p>W czasie ciąży u wszystkich kobiet wykonuje się co najmniej dwa USG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomiar przezierności karku w 11-13 tygodniu ciąży • Analiza anatomii dziecka w 20-21 tygodniu ciąży. <p>Analizy te są bezpłatne. W przypadku wskazań medycznych zostaną wykonane dodatkowe USG.</p> <p><i>Badanie przesiewowe NIPTFY</i></p> <p>NIPTIFY to najdokładniejszy test przesiewowy w kierunku chorób chromosomalnych płodu, który określa ryzyko wystąpienia zespołów Downa, Edwardsa, Patau i Turnera. Ponadto ujawnia płeć płodu. Estoński Fundusz Ubezpieczeń Zdrowotnych pokrywa koszty badania pacjentów, u których w teście przesiewowym OSCAR uzyskano podwyższone ryzyko wystąpienia choroby chromosomowej płodu.</p> <p>[Keskhaigla Sünnitusmaja – Tallinna Keskhaigla]</p>
Finlandia	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p>Programy prenatalnych badań przesiewowych zostały ujednolicone w Finlandii od początku 2010 r. Przeprowadzanie badań przesiewowych zostało uregulowane dekretem rządowym w sprawie badań przesiewowych z 2006 r. (1339/2006, zaktualizowany w 280/2009), którego celem jest zwiększenie jednolitości i jakości programów badań przesiewowych. Gminy i wspólne zarządy gmin muszą organizować badania przesiewowe anomalii chromosomowych płodu i poważnych anomalii strukturalnych w ramach ogólnej opieki zdrowotnej. Badania przesiewowe muszą być oferowane wszystkim kobietom w ciąży bezpłatnie. Kobiety w ciąży mogą wybrać, w którym z dobrowolnych programów badań prenatalnych chcą uczestniczyć, jeśli w ogóle.</p> <p><i>Badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa</i></p> <p>Ogólne badanie ultrasonograficzne we wczesnej ciąży jest oferowane wszystkim kobietom w 10+0–13+6 tygodniu ciąży. To badanie przesiewowe ma na celu sprawdzenie wieku ciążowego, mnogości i umiejscowienia łożyska, a nie wykrycie wad płodu, chociaż mogą one zostać wykryte. Jeśli kobieta w ciąży zdecydowała się na udział w prenatalnym badaniu przesiewowym chromosomów, oferowane są przede wszystkim połączone badania przesiewowe wczesnej ciąży. Badanie surowicy we wczesnej ciąży (SPAPP-A i S-hCGβ-V) wykonuje się w 9+0–11+6 tygodniu ciąży, a pomiar przezierności karkowej w połączeniu z ogólnym badaniem USG we wczesnej ciąży wykonuje się w 11 tygodniu ciąży+0-13+6.</p> <p>Ewentualnie, na przykład, gdy pierwsza wizyta w Położniczym Ośrodku Opieki Zdrowotnej odbywa się po tygodniu 11+6 i lub gdy nie jest możliwy wiarygodny pomiar przezierności karkowej, badanie surowicy (dwumarkerowe) (S-AFP, S-hCGβ) -V) drugiego trymestru wykonuje się w 15+0-16+6 tygodniach. Nie można wybrać obu opcji badań przesiewowych chromosomów. Celem obu opcji jest odnalezienie kobiet w ciąży, u których występuje większe ryzyko trisomii (21, 18, 13), a następnie zaoferowanie im możliwości wykonania dalszych badań chromosomowych, biopsji kosmówki (CVS) lub amniopunkcji (AC). Gminy mają możliwość zaoferowania bezpośredniego pobierania próbek kosmówki lub amniopunkcji kobietom w ciąży w wieku 40 lat lub więcej.</p> <p><i>Badanie przesiewowe anomalii strukturalnych za pomocą badania ultrasonograficznego</i></p> <p>W celu wykrycia ciężkich wad strukturalnych badanie ultrasonograficzne morfologiczne wykonuje się przede wszystkim w 18+0-21+6 tygodniu ciąży lub alternatywnie po 24+0 tygodniu.</p> <p>W sumie w czasie ciąży zwykle wykonuje się dwa prenatalne badania USG.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi jakości badań prenatalnych, wydanymi przez Grupę Ekspertów w celu wsparcia wdrożenia Dekretu Rządowego w sprawie badań przesiewowych (Ministerstwo Spraw Społecznych i Zdrowia), ogólne badania ultrasonograficzne we wczesnej ciąży, połączone badania przesiewowe we wczesnej</p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<p>ciąży i badania ultrasonograficzne strukturalne mogą być zorganizowane zarówno w podstawowej opiece zdrowotnej, jak i w specjalistycznej opiece medycznej lub częściowo w obu. Badania laboratoryjne i obliczanie ryzyka będące częścią połączonego badania przesiewowego wczesnej ciąży i badania surowicy w drugim trymestrze ciąży powinny być scentralizowane w szpitalach uniwersyteckich i innych laboratoriach, które są wystarczająco duże. Dalsze badania (diagnostyczne) związane z badaniami przesiewowymi powinny być scentralizowane w szpitalach uniwersyteckich. Grupa Ekspertów uznała, że organizowanie badań przesiewowych w ramach publicznej opieki zdrowotnej zagwarantuje najlepszy wynik. Gminy mogą jednak zakupić badania prenatalne od zewnętrznego dostawcy usług.</p> <p><i>Wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej</i></p> <p>W Finlandii wskazaniami do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyższe obliczone ryzyko wystąpienia zespołu Downa/defektów chromosomalnych w prenatalnych badaniach przesiewowych, • Wiek matki co najmniej 40 lat (opcjonalnie w niektórych gminach), • Poprzednie dziecko lub płód z anomalią chromosomową lub chorobą monogenową lub jedno z rodziców nosicielem takiej choroby lub • Główne anomalie strukturalne płodu lub miękkie markery lub ich kombinacje wykryte przez ultrasonografię prenatalną, dające podejrzenie defektu chromosomalnego lub monogenową. <p>Życzenie matki dotyczące badania chromosomów płodu bez innych wskazań jest możliwe ty ko w prywatnych klinikach i na własny koszt. [Eurocat 2010]</p>
<p>Francja</p>	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa</i></p> <p>Obecna polityka dotycząca prenatalnych badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa we Francji obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomiar przezierności karkowej w sposób rutynowy między 11. a 13. tygodniem ciąży • Badanie przesiewowe surowicy matki między 14 a 16 tygodniem, które powinno być systematycznie proponowane wszystkim kobietom, zgodnie z ustawą wdrożoną w styczniu 1997 roku. <p>Koszty badań prenatalnych są refundowane, a w przypadku nieprawidłowego wyniku któregośkolwiek z badań przesiewowych proponuje się wykonanie amniopunkcji i zwrot jej kosztów.</p> <p>Nadchodzące zmiany w polityce badań prenatalnych w kierunku zespołu Downa: Francuski Wysoki Urząd ds. Zdrowia (Haute Autorité de Santé, HAS) niedawno zalecił ustanowienie połączonych badań przesiewowych w pierwszym trymestrze z pomiarem przezierności karku i badaniem surowicy w pierwszym trymestrze (wolna podjednostka beta hCG i związanego z ciążą białka osocza A) dla wszystkich kobiet w ciąży. HAS zalecił również, aby wdrażaniu tej strategii towarzyszyło ustanowienie regulowanego programu zapewniania jakości pomiaru przezierności karku i badań przesiewowych surowicy w pierwszym trymestrze ciąży. HAS stwierdził ponadto, że oferta inwazyjnych badań diagnostycznych dla wszystkich kobiet w wieku 38 lat i starszych bez wcześniejszego badania przesiewowego nie jest już uzasadniona.</p> <p><i>Wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej</i></p> <p>Polityka badań przesiewowych surowicy matki wprowadzona w 1997 r. i nowe połączone badania przesiewowe obejmują ofertę amniopunkcji, gdy obliczone ryzyko jest większe niż 1/250.</p> <p>W ostatnich latach diagnostyka prenatalna zespołu Downa znacznie rozszerzyła się z systemu opartego na oferowaniu amniopunkcji (lub biopsji kosmówki) kobietom w wieku 38 lat lub starszym oraz osobom ze znaczącym wywiadem rodzinnym (translokacja ze strony ojca lub matki, poprzednie rodzeństwo z zespołem Downa) do regulowanego systemu powszechnego dostępu do badań przesiewowych.</p> <p>W 1988 roku wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej poszerzono o nieprawidłowości USG sugerujące anomalię chromosomową. Wskazania do diagnozy cytogenetycznej zostały dodatkowo rozszerzone o „markery skanu”, w tym grubość karku większą niż 3 mm.</p> <p>W przypadku wszystkich wskazań wymienionych powyżej koszty amniopunkcji (lub CVS) są w pełni refundowane. Oprócz dostępu do opisanych powyżej metod prenatalnych badań przesiewowych, matki w wieku 38 lat lub starsze mają możliwość bezpośredniego dostępu do refundowanej amniopunkcji (tj. bez prenatalnych badań przesiewowych).</p> <p><i>Badanie przesiewowe anomalii strukturalnych za pomocą badania ultrasonograficznego</i></p> <p>W czasie ciąży wykonywane są trzy rutynowe skany w celu wykrycia nieprawidłowości strukturalnych. Badania te wykonuje się około 12 tygodnia, 22 tygodnia (skan morfologiczny z badaniem serca) i 32 tygodnia ciąży. [Eurocat 2010]</p>
<p>Grecja</p>	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Prenatalne badania przesiewowe:</i></p> <p>Prenatalne badania przesiewowe dla kobiet i mężczyzn pod kątem urodzenia zdrowych dzieci, a w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania krwi (ogólne badanie krwi, elektroforeza hemoglobiny, ferrytyna, test ciałek inkluzyjnych i test w kierunku anemii sierpowatej) w celu ustalenia heterozygotycznej talasemii i anemii sierpowatej. • Oznaczenie przeciwciał przeciwko różyczce, toksoplazmozie i cytomegalii w celu wykluczenia wszelkich infekcji wrodzonych. • USG poziomu B i badanie szyjki macicy raz podczas ciąży.

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsja trofoblastu i amnioparacenteza ze wskazań medycznych. • Badanie DNA embrionu, pod warunkiem, że oboje rodzice mają genetyczną podatność na talasemię i anemię sierpowatą lub inne znane zaburzenie genetyczne. • Omówienie sposobu pobrania materiału do badania kariotypu zarodka u kobiet powyżej 35 roku życia. <p>[GOV.GR]</p>
Hiszpania	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa</i></p> <p>Polityka dotycząca prenatalnych badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa w Katalonii (od października 2009) obejmuje:</p> <p>Dla wszystkich kobiet: Badanie przesiewowe w pierwszym trymestrze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowy pomiar przezierności karkowej między 11. a 13. tygodniem ciąży. • Rutynowe badania przesiewowe surowicy matki (wolne βhCG i PAPP-A) między 8. a 13. tygodniem ciąży. <p>Dla kobiet bez wizyt położniczych w pierwszym trymestrze: Badanie przesiewowe w drugim trymestrze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie przesiewowe surowicy matki (wolna βhCG, αFP, uE3 i inhibina A) od 14 tygodnia ciąży. <p><i>Wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obliczone ryzyko ≥ 250 • Matka lub ojciec nosiciel translokacji zrównoważonej. • Poprzednia ciąża z anomalią chromosomową. • Historia rodzinna zaburzeń genetycznych z dostępną diagnostyką prenatalną. • Wada wrodzona wykryta przez USG położnicze (to wskazanie nie jest dobrze zdefiniowane). <p><i>Badanie przesiewowe anomalii strukturalnych za pomocą badania ultrasonograficznego</i></p> <p>Trzy rutynowe badania (1/trymestr ciąży).</p> <p>[Eurocat 2010]</p>
Holandia	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa</i></p> <p>Każda kobieta w ciąży we wczesnym okresie ciąży otrzymuje poradę dotyczącą badań przesiewowych pod kątem anomalii płodu. To doradztwo jest refundowane. Może wybrać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przezierność karku między 11. a 14. tygodniem ciąży • Wczesna analiza surowicy (PAPP-A i wolna beta hCG) między 9 a 14 tygodniem ciąży <p>Gdy wykonywane są oba testy, powyższe określa się jako „test łączony”.</p> <p>W szczególnych przypadkach możliwe jest wykonanie późnej analizy surowicy (surowica-αFP, hCG i estriol) w 15-19 tygodniu ciąży. Ten test jest znany jako „test potrójny”.</p> <p>Koszty tych badań są zwracane ty ko wtedy, gdy kobieta ma 36 lat lub ma zwiększone ryzyko wad płodu. „Test kombinowany” kosztuje 140 euro.</p> <p><i>Wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej</i></p> <p>Diagnostyka cytogenetyczna (z amniopunkcją lub biopsją kosmówki) jest oferowana wszystkim kobietom w ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 36 lat i więcej w 18. tygodniu ciąży, • które mają lub ich partnerzy mają anomalię chromosomową (np. translokację), • u których anomalie USG sugerują nieprawidłowości chromosomalne, • które miały poprzednią ciążę/dziecko z anomalią chromosomową, • z dodatkowym ryzykiem posiadania dziecka z: zaburzeniem autosomalnym recesywnym, zaburzeniem autosomalnym dominującym lub zaburzeniem chromosomu X, • z wykrywalną mitochondrialną chorobą dziedziczną, • z ryzykiem wyższym niż 1/200 z badania przesiewowego, • która zaszła w ciążę w wyniku zabiegu ICSI, • która zaszła w ciążę w wyniku procedury PGD. <p>Koszty te są zwracane.</p> <p><i>Badanie przesiewowe anomalii strukturalnych za pomocą badania ultrasonograficznego</i></p> <p>Każdej ciężarnej kobiecie proponuje się rutynowe badanie USG około 20 tygodnia ciąży. Celem tego badania jest sprawdzenie rozwoju narządów, wzrostu płodu oraz ilości płynu owodniowego. To rutynowe badanie mogą wykonywać pracownicy służby zdrowia z wykształceniem w zakresie ultrasonografii, np. położne, lekarze rodzinni. Koszty są zwracane. Wskazaniem do „zaawansowanego badania ultrasonograficznego” około 20. tygodnia jest obecność znanych czynników ryzyka anomalii strukturalnych u płodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poprzednie dziecko lub członek rodziny z anomalią strukturalną, cukrzycą u matki, stosowanie leków przeciwpadaczkowych lub innych leków, o których wiadomo, że mają działanie teratogenne, • Ekspozycja na promieniowanie rentgenowskie i/lub chemioterapię, • Ciąża bliźniacza jednokosmówkowa,

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<ul style="list-style-type: none"> • Pozytywne przeciwciała przeciwko receptorowi TSH, • Pokrewieństwo, • Kobieta w ciąży ma 36 lat lub więcej i zrezygnowała z wszelkich badań przesiewowych lub diagnostyki we wczesnej ciąży, • Wskazania do anomalii strukturalnej lub innych istotnych zmian w rutynowym badaniu USG, • Odchylenia wzrostu, • Małowodzie / wielowodzie, • Zaburzenia rytmu serca płodu, • Infekcja u matki, która może mieć wpływ na płód. <p>Zaawansowane badania ultrasonograficzne wykonywane są wyłącznie w Centrum Diagnostyki Prenatalnej przez wyspecjalizowanych ginekologów. Koszty są zwracane. [Eurocat 2010]</p>
Irlandia	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Rodzaje badań przesiewowych w kierunku ciąży</i></p> <p>Proponuje się następujące rodzaje badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pytania dotyczące zdrowia i historii rodziny – zazwyczaj przeprowadza je położna, • badania krwi na obecność chorób zakaźnych, anemii i grupy krwi – zazwyczaj wykonuje się je podczas wizyty w szpitalu lub u położnej, • badanie USG z datowaniem (ang. a dating ultrasound scan) – pomoże ono położnikowi i położnej ustalić, kiedy kobieta spodziewa się dziecka. <p>Badania krwi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Większość położników, lekarzy rodzinnych i położnych zdecydowanie zaleca wykonanie badań krwi. <p>Skany anomalii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Można otrzymać badanie USG w połowie ciąży około 18 do 21 tygodnia. Czasami nazywa się to skanem anomalii lub skanem anatomii płodu. • To skanowanie sprawdza fizyczne nieprawidłowości u dziecka. <p>Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy ciążowej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Może zostać zaproponowane badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy ciążowej – zwykle wykonuje się je w szpitalu położniczym. • W niektórych szpitalach położniczych to badanie jest oferowane wszystkim kobietom. W innych obszarach jest on oferowany tylko kobietom, które mają inne czynniki ryzyka cukrzycy ciążowej. <p>Testy na problemy chromosomalne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Można otrzymać badanie przesiewowe, aby sprawdzić, czy dziecko ma problemy chromosomalne, takie jak zespół Downa, zespół Edwardsa i zespół Patau (w przypadku, kiedy dziecko jest zagrożone – na przykład z powodu wieku kobiety lub dlatego, że wcześniej urodziła dziecko z jednym z tych zespołów <p>Nieinwazyjne badania prenatalne (NIPT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Najpopularniejszym rodzajem badań przesiewowych w kierunku problemów z chromosomami są nieinwazyjne badania prenatalne (NIPT). • Można zdecydować się na wykonanie testu NIPT – być może trzeba za niego zapłacić. Jest dostępny w niektórych szpitalach położniczych. Jeśli nie jest dostępny w szpitalu, można wykonać testy prywatnie. • Zwykle odbywa się to między 10 a 12 tygodniem ciąży. • Jeśli wynik jest pozytywny lub „wysokiego ryzyka”, kobieta będzie potrzebować testów diagnostycznych, aby potwierdzić diagnozę. <p>Badania przesiewowe oczu dla kobiet z cukrzycą</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli zdiagnozowano u kobiety cukrzycę przed zajściem w ciążę, zalecono wykonywanie badań przesiewowych oczu w każdym trymestrze ciąży. Ma to na celu sprawdzenie oznak problemów ze wzrokiem spowodowanych cukrzycą, takich jak retinopatia cukrzycowa. <p>[HSE]</p>
Kanada	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanej interwencji Rapid-FISH w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Badania prenatalne</i></p> <p>Badania prenatalne wykonuje się przed urodzeniem dziecka. Wykrywa ciążę z większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń chromosomowych (takich jak zespół Downa) lub wad wrodzonych (takich jak rozszczep kręgosłupa). Test przesiewowy może jedynie oszacować ryzyko i nie może potwierdzić, czy rozwijający się płód ma jeden z tych warunków.</p> <p>Niektóre opcje badań przesiewowych obejmują: zintegrowane badanie prenatalne (IPS), badanie przesiewowe w pierwszym trymestrze (FTS), badanie przesiewowe surowicy matczynej (MSS-quad) oraz USG położnicze.</p> <p>Prenatalne badania genetyczne</p> <p>Prenatalne badanie genetyczne oznacza badanie płodu (dziecka przed urodzeniem) pod kątem zmian genetycznych. Opcje obejmują amniopunkcję i biopsję kosmówki (CVS).</p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<ul style="list-style-type: none"> • Amniopunkcja: Zwykle przeprowadzana między 15 a 18 tygodniem ciąży. Ma 0,5-1% ryzyko powikłań, w tym poronienia. • CVS: Zwykle przeprowadzany między 10-12 tygodniem ciąży. Ryzyko powikłań, w tym poronienia, wynosi 1-2%. <p>[Government of Canada]</p> <p>Alberta Zakres i wymagania ubezpieczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testy genetyczne, które mogą być publicznie dostępne, obejmują testy predykcyjne, badania prenatalne i noworodków, testy dla późnych postaci choroby, testy diagnostyczne i indywidualne testy farmakogenomiczne. • Testy genetyczne są na ogół objęte regionalnymi planami zdrowotnymi dla tych, którzy spełniają określone warunki oraz pod warunkiem, że lekarz wydał takie zalecenie. <p>[Waddell 2017]</p> <ul style="list-style-type: none"> • W <i>Alberta Health Services</i>, program genetyki klinicznej i metabolicznej (<i>Clinical & Metabolic Genetics Program</i>) obejmuje wszystkich mieszkańców. Najczęściej kierowanymi osobami do klinik są osoby, u których: zdiagnozowano chorobę genetyczną, mają dziecko ze schorzeniami genetycznymi lub wadami wrodzonymi, mają wyższe ryzyko rozwoju choroby genetycznej w ciągu trwania życia. <p>[My Health Alberta]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z wytycznymi CCMG, z 2010 roku, Alberta Health Services w 2015 roku wydała zasady dotyczące monitorowania wariantów liczby kopii (CNV) przez <i>Genetic Laboratory Services North Molecular and Cytogenetic Laboratories</i>, w którym określono, że: a) badania monitorujące CNV wykryte za pomocą mikromacierzy powinny zostać przeprowadzone przy użyciu FISH, qPCR, MLPA lub m kromacierzy, wybór metody powinien uwzględniać ocenę wiekości i lokalizacji CNV; b) badania rodzicielskie w celu ustalenia, czy CNV powstały de novo, czy są dziedziczne powinny zostać przeprowadzone przy użyciu tej samej technologii, co ocena probanta; c) o ile to możliwe, analiza FISH powinna zostać przeprowadzona na probancie i rodzicach w celu dostarczenia informacji o klinicznie istotnych strukturalnych CNV; d) gdy testowanie FISH nie jest możliwe, nie można wykluczyć niewielkiej możliwości strukturalnego przestawienia chromosomu. • W odniesieniu do delecji/duplikacji zidentyfikowanych przez ukierunkowane metody qPCR lub MLPA (przykład: usunięcie 22q11): a) testy rodzicielskie, jeżeli są wskazane, powinny być przeprowadzane przy użyciu tej samej technologii, co identyfikacja delecji/duplikacji u probanta; b) jeśli badanie dla probanta i rodziców odbywa się za pomocą qPCR lub MLPA, nie ma możliwości wykluczenia niewielkiej możliwości strukturalnego przestawienia chromosomu; c) badania prenatalne w kierunku CNV są dostępne tą samą metodą co u probanta. Testy prenatalne są dostępne niezależnie od statusu rodzicielskiego ze względu na 3-4% ryzyko mozaowości gonad <p>[AHS 2015]</p> <p>System płatności</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po spełnieniu wymogów kwalifikacyjnych, koszt testów genetycznych jest w całości opłacany w ramach planu ubezpieczenia zdrowotnego Alberta (<i>Alberta Health Care Insurance Plan</i>). • W niektórych przypadkach prywatne usługi genetyczne mogą być opłacone bezpośrednio przez pacjenta (out-of-pocket) lub w niektórych wybranych przypadkach, za pośrednictwem prywatnego ubezpieczenia zapewnianego przez pracodawcę (<i>employer-based insurance</i>). <p>[Waddell 2017]</p> <p>Saskatchewan Finansowanie z ubezpieczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usługi genetyczne, które mogą być publicznie dostępne, obejmują testy predykcyjne, testy genetyczne w kierunku raka, testy prenatalne oraz testy genetyczne przedkoncepcyjne lub porady dla osób o wysokim ryzyku mutacji genetycznej. • Testy przedobjawowe u dorosłych i testy u nosicieli nie są oferowane osobom poniżej 18. roku życia. <p>[Waddell 2017]</p> <p>Zakres i wymagania ubezpieczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testy genetyczne są zasadniczo objęte regionalnymi planami zdrowotnymi dla tych, którzy spełniają określone wytyczne dotyczące badań genetycznych i mają skierowanie od wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia. • Badania prenatalne są dostępne dla wszystkich kobiet w ciąży w Saskatchewan. <p>[Waddell 2017]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla badania zmienności liczby kopii (CNV) można zastosować różnorodne metody: NGS, amplifikację sondy zależną od ligacji multipleksowej (MLPA) i ilościową PCR (qPCR). Potwierdzenie drugą metodą przeprowadza się w razie potrzeby. <p>[Saskatchewan Health Authority 2019]</p> <p>System płatności</p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<ul style="list-style-type: none"> • Po spełnieniu wymogów kwalifikacyjnych koszt testów genetycznych jest w całości pokrywany przez Saskatchewan Health. • W niektórych przypadkach prywatne usługi genetyczne mogą być finansowane przez pacjenta (<i>out of pocket</i>) lub w niektórych wybranych przypadkach, za pośrednictwem prywatnego ubezpieczenia od pracodawcy. <p>[Waddell 2017]</p> <p>Ontario</p> <p>Finansowanie z ubezpieczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania genetyczne i doradztwo są objęte regionalnym planem zdrowotnym (OHIP). • Testy genetyczne, publicznie dostępne, obejmują testy predykcyjne, testy diagnostyczne, testy prenatalne, testy genetyczne w odniesieniu do chorób metabolicznych oraz testy w kierunku nowotworów dziedzicznych. <p>[Waddell 2017]</p> <ul style="list-style-type: none"> • <p>Zakres i wymagania ubezpieczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozszerzone, prenatalne badania przesiewowe i prenatalne testy diagnostyczne są objęte finansowaniem dla tych, którzy znajdują się w grupie ryzyka (kryteria, takie jak wiek matki i wywiad rodzinny lub nieprawidłowe wyniki badań USG). <p>[Waddell 2017]</p> <p>System płatności</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po spełnieniu wymogów kwalifikacyjnych program ubezpieczenia zdrowotnego Ontario i inne programy, takie jak program badań przesiewowych pod kątem wielu markerów, pokrywają w całości koszty testów genetycznych. • W niektórych przypadkach prywatne usługi genetyczne mogą być opłacane z własnej kieszeni lub w niektórych wybranych przypadkach, za pośrednictwem prywatnego ubezpieczenia od pracodawcy. <p>[Waddell 2017]</p> <p>Quebec, Nova Scotia</p> <p>Finansowanie z ubezpieczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testy genetyczne i doradztwo są objęte regionalnymi planami zdrowotnymi. • Testy genetyczne publicznie dostępne, obejmują testy predykcyjne, testy diagnostyczne, testy prenatalne i testy na nowotwory dziedziczne. • Jeżeli lekarz zalecił test genetyczny, ale nie jest on dostępny w Quebecu, osoby mogą złożyć wniosek o objęcie go badaniem i jego dostarczenie. <p>[Waddell 2017]</p> <p>System płatności</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po spełnieniu wymagań kwalifikacyjnych koszt testów genetycznych jest w całości pokrywany przez ubezpieczyciela. • W niektórych przypadkach prywatne usługi genetyczne mogą być opłacane z własnej kieszeni lub w niektórych wybranych przypadkach, za pośrednictwem prywatnego ubezpieczenia od pracodawcy. <p>[Waddell 2017]</p> <p>Québec Prenatal Screening Program</p> <p>Program badań prenatalnych Québec ma na celu umożliwienie kobietom w ciąży i parom w Quebecu dobrowolnych badań prenatalnych w kierunku trisomii 21, trisomii 18 i trisomii 13. Istnieją inne nieprawidłowości chromosomalne, ale program publiczny, oparty na zaleceniach kanadyjskich, nie prowadzi badań przesiewowych pod ich kątem.</p> <p>Program prenatalnych badań przesiewowych Québec jest oferowany bezpłatnie w publicznej sieci zdrowotnej. Badanie przesiewowe jest oferowane podczas obserwacji ciąży, ale nie jest to rutynowe badanie.</p> <p>Québec Prenatal Screening Program jest oferowany bezpłatnie wszystkim kobietom w ciąży, które posiadają kartę zdrowia Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Niektóre kobiety o specjalnym statusie również mogą mieć do niego dostęp. Jednak może być opłata za pomiar przezierności karku, jeśli jest wykonywany w prywatnej klinice.</p> <p>Kobiety, które mają ciążę mnogą, to znaczy, które noszą więcej niż jedno dziecko, nie kwalifikują się do Québec Prenatal Screening Program ze względu na jego obecne ograniczenia.</p> <p>Procedura</p> <p>Program prenatalnych badań przesiewowych w Quebecu obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie biochemiczne, w tym pomiar przezierności karkowej, jeśli to możliwe; • Nieinwazyjny prenatalny test genomowy (NIPT) lub amniopunkcja w celu dalszego zbadania, czy test biochemiczny wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo trisomii płodu.

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<p>Etap 1.</p> <p>Test biochemiczny (z lub bez pomiaru przezierności karkowej)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Test biochemiczny to badanie przesiewowe, które, z pomiarem przezierności karku lub bez, ujawnia prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z trisomią 21, niezależnie od tego, czy jest ona niska czy wysoka. • W ramach tego testu wykonuje się podobne obliczenia prawdopodobieństwa dla trisomii 18. Wyniki dla trisomii 13 są porównywalne z wynikami dla trisomii 18. Oznacza to, że nie można ich odróżnić na tym etapie badań przesiewowych. <p>Badania krwi</p> <p>Test biochemiczny służy do pomiaru białek lub hormonów dziecka we krwi matki. Test obejmuje wykonanie dwóch badań krwi podczas ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsze badanie krwi wykonuje się między 10 a 13 tygodniem; • drugie badanie krwi wykonuje się między 14 a 16 tygodniem. <p>USG w pierwszym trymestrze</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie USG pierwszego trymestru między 11 a 14 tygodniem; to USG służy do oceny, jak długo kobieta jest w ciąży, aby obliczyć prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z trisomią. • można również zaproponować pomiar przezierności karkowej za pomocą ultradźwięków. Wykonuje się go między 11 a 13 tygodniem. Mierzy grubość nagromadzonego płynu w tyłu szyi dziecka. U niemowląt z trisomią 21 nagromadzenie płynu jest często grubsze niż normalnie. Jeśli to możliwe, pomiar przezierności karkowej łączy się z wynikami testu biochemicznego w celu obliczenia prawdopodobieństwa trisomii. <p>Wyniki badań biochemicznych (z lub bez pomiaru przezierności karkowej)</p> <p>Wyniki dwóch badań krwi i pomiaru przezierności karku (jeśli są dostępne) wskażą, czy prawdopodobieństwo trisomii 21 jest niskie czy wysokie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niskie prawdopodobieństwo (mniej niż 1 na 300) – jest mało prawdopodobne, że dziecko ma trisomię 21 i nie są konieczne żadne dodatkowe badania (ponad 95% kobiet otrzymuje ten wynik, gdy mają test biochemiczny). Jednak ten wynik nie gwarantuje, że dziecko nie ma trisomii 21. Biorąc pod uwagę naturalne różnice między poszczególnymi osobami i ograniczenia prenatalnych badań przesiewowych, testy biochemiczne i pomiar przezierności karkowej nie mogą wykryć wszystkich przypadków trisomii 21. • Wysokie prawdopodobieństwo (równe lub większe niż 1 na 300) – kobieta może nosić dziecko z trisomią 21 (od 3 do 4% kobiet otrzymuje ten wynik po wykonaniu testu biochemicznego). Zostanie zaproponowana kontynuacja, aby potwierdzić, czy istnieje trisomia. Ten wynik nie musi oznaczać, że dziecko będzie miało trisomię 21. • W ramach tego testu wykonuje się podobne obliczenia prawdopodobieństwa dla trisomii 18. Wyniki dla trisomii 13 są porównywalne z wynikami dla trisomii 18. Oznacza to, że nie można ich odróżnić na tym etapie badań przesiewowych. • W tym momencie lekarz lub położna zaleci przejście do drugiego etapu programu. <p>Etap 2.</p> <p>Nieinwazyjny prenatalny test genomowy (NIPT) lub amniopunkcja</p> <p>W zależności od wyników, które kobieta otrzyma w pierwszym etapie programu, lekarz lub położna może zaproponować nieinwazyjne prenatalne badanie genomowe lub raczej od razu przejść do amniopunkcji.</p> <p>Nieinwazyjny prenatalny test genomowy (NIPT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli istnieje duże prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z trisomią 21 (lub trisomią 18) na podstawie testu biochemicznego, zostanie zaproponowane nieinwazyjne prenatalne badanie genomowe. Test polega na pobraniu próbki krwi matki w celu analizy fragmentów DNA z łożyska. • Testy genomowe (NIPT) są wykorzystywane jako testy przesiewowe pod kątem trisomii 21, 18, 13. • Test ten jest oferowany, ponieważ jest wiarygodny i bezpieczny (nie ma ryzyka poronienia w porównaniu z amniopunkcją). • Może również zostać od razu zaproponowany ten test (zamiast testu biochemicznego), jeśli kobieta znajduje się w jednej z następujących sytuacji: była w ciąży, w której dziecko miało trisomię 21, trisomię 18 lub trisomię 13; w momencie porodu będzie mieć ukończone 40 lat; badanie zleca się po konsultacji z medycyny genetycznej. <p>Wyniki nieinwazyjnego prenatalnego testu genomowego (NIPT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niskie prawdopodobieństwo – Istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dziecko ma jedną z trisomii, nawet jeśli wynik testu biochemicznego początkowo wykazywał wysokie prawdopodobieństwo. Wynik ten jest bardzo wiarygodny (ponad 99%) i nie ma potrzeby prowadzenia dalszych badań • Wysokie prawdopodobieństwo – Prawdopodobnie dziecko ma jedną z trzech trisomii. Jednak wynik ten nie jest w 100% pewny i dopiero badanie diagnostyczne (amniopunkcja) może z dużą pewnością stwierdzić, czy dziecko ma jedną z trisomii. <p>Nieinwazyjny prenatalny test genomowy ma pewne ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie identyfikuje wszystkich dzieci z jedną z testowanych trisomii. • Nie wyklucza to możliwości uzyskania wyniku fałszywie dodatniego. W rzeczywistości istnieje możliwość, że dziecko nie ma jednej z trisomii, nawet jeśli wynik jest pozytywny. Z tego powodu amniopunkcja jest oferowana w przypadku pozytywnego wyniku.

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe										
	<ul style="list-style-type: none"> Nie działa u małego odsetka kobiet. W takiej sytuacji pracownik służby zdrowia prowadzący kontrolę ciąży może omówić opcje, w szczególności amniopunkcję. Nie obejmuje wszystkich chorób genetycznych, które powodują nieprawidłowości, opóźnienia intelektualne lub autyzm. <p>Amniopunkcja: test diagnostyczny</p> <ul style="list-style-type: none"> Amniopunkcja to test diagnostyczny, który zostanie zaproponowany, jeśli wyniki nieinwazyjnego prenatalnego testu genomowego wykażą wysokie prawdopodobieństwo trisomii 21, trisomii 18 lub trisomii 13. Niektóre kobiety lub pary mogą chcieć przejść bezpośrednio do amniopunkcji bez wykonywania testu genomowego, pomimo związanego z tym ryzyka. Ta możliwość może zostać przedyskutowana ze specjalistą odpowiedzialnym za kontrolę ciąży. Test polega na wkłuciu cienkiej igły w brzuch, z celu pobrania niewielkiej ilości płynu owodniowego otaczającego dziecko w macicy. Płyn ten zawiera komórki dziecka, a amniopunkcja umożliwia analizę chromosomów w tych komórkach. Badanie można wykonać od 15. tygodnia ciąży. Amniopunkcja to badanie diagnostyczne, które może z dużą pewnością potwierdzić, czy dziecko ma jedną z trzech trisomii, podobnie jak może potwierdzić z taką samą pewnością, że dziecko nie ma żadnej z tych trisomii. <p>Możliwe powikłania związane z amniopunkcją</p> <ul style="list-style-type: none"> Amniopunkcja niesie ze sobą ryzyko dla ciąży, z których głównym jest poronienie. Ryzyko poronienia po amniopunkcji wynosi około 1 na 300. Dlatego badanie oferowane jest tylko kobietom w ciąży, u których wynik badania przesiewowego jest wysoki. Zaobserwowano również drobne komplikacje. Najczęstsze (2 do 5% przypadków) to: utrata niewielkiej ilości płynu owodniowego; skurcze macicy; ból brzucha. <p>Wyniki amniopunkcji</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak trisomii – dziecko nie ma trisomii 21, trisomii 18 ani trisomii 13. Ten wynik jest bardzo wiarygodny. Obecność trisomii 21 – dziecko ma trisomię 21. Ten wynik jest bardzo wiarygodny. Obecność trisomii 18 lub trisomii 13 – dziecko ma trisomię 18 lub trisomię 13. Ten wynik jest bardzo wiarygodny. <p>Tabela 1. Nieinwazyjny prenatalny test genomowy i amniopunkcja: charakterystyka.</p> <table border="1" data-bbox="341 1025 1406 1305"> <thead> <tr> <th data-bbox="341 1025 874 1059">Nieinwazyjny prenatalny test genomowy</th> <th data-bbox="874 1025 1406 1059">Amniopunkcja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="341 1059 874 1122">Jeśli wynik testu jest negatywny, wynik jest wiarygodny w ponad 99%.</td> <td data-bbox="874 1059 1406 1122">Wynik tego testu, zarówno negatywny, jak i pozytywny, jest najbardziej wiarygodnym wynikiem.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="341 1122 874 1184">Jeśli wynik testu jest pozytywny, wynik jest prawdopodobny, ale musi zostać potwierdzony.</td> <td data-bbox="874 1122 1406 1184"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="341 1184 874 1247">Test nie stanowi zagrożenia dla ciąży.</td> <td data-bbox="874 1184 1406 1247">Test wiąże się z ryzykiem poronienia (1 na 200 przypadków [0,5%] do 1 na 500 przypadków [0,2%]).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="341 1247 874 1305">Czas oczekiwania na wyniki wynosi od 5 do 10 dni.</td> <td data-bbox="874 1247 1406 1305">Czas oczekiwania na wyniki to około 3 dni przy szybkim teście diagnostycznym.</td> </tr> </tbody> </table> <p>[QPSP 2020]</p>	Nieinwazyjny prenatalny test genomowy	Amniopunkcja	Jeśli wynik testu jest negatywny, wynik jest wiarygodny w ponad 99%.	Wynik tego testu, zarówno negatywny, jak i pozytywny, jest najbardziej wiarygodnym wynikiem.	Jeśli wynik testu jest pozytywny, wynik jest prawdopodobny, ale musi zostać potwierdzony.		Test nie stanowi zagrożenia dla ciąży.	Test wiąże się z ryzykiem poronienia (1 na 200 przypadków [0,5%] do 1 na 500 przypadków [0,2%]).	Czas oczekiwania na wyniki wynosi od 5 do 10 dni.	Czas oczekiwania na wyniki to około 3 dni przy szybkim teście diagnostycznym.
Nieinwazyjny prenatalny test genomowy	Amniopunkcja										
Jeśli wynik testu jest negatywny, wynik jest wiarygodny w ponad 99%.	Wynik tego testu, zarówno negatywny, jak i pozytywny, jest najbardziej wiarygodnym wynikiem.										
Jeśli wynik testu jest pozytywny, wynik jest prawdopodobny, ale musi zostać potwierdzony.											
Test nie stanowi zagrożenia dla ciąży.	Test wiąże się z ryzykiem poronienia (1 na 200 przypadków [0,5%] do 1 na 500 przypadków [0,2%]).										
Czas oczekiwania na wyniki wynosi od 5 do 10 dni.	Czas oczekiwania na wyniki to około 3 dni przy szybkim teście diagnostycznym.										
Litwa	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p>Zgodnie z ogłoszeniem Ministra Zdrowia Republiki Litewskiej (2014 m. grudzień 31 d. Nr. V-1458 Vilnius) dotyczącym świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego, w rozdziale 2. Zamieszczono listę świadczeń genetycznych, na której znajduje się m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> Konsultacja genetyka lub położnika w przypadku prenatalnych nieinwazyjnych badań genetycznych znajdujących się na Trzeciej Liście Badań Genetycznych (Załącznik 3): <ul style="list-style-type: none"> I trymestr ciąży – biochemiczne badanie surowicy krwi (test podwójny) II trymestr ciąży – biochemiczne badanie surowicy krwi (test potrójny) Konsultacja genetyka w przypadku prenatalnych badań genetycznych tkanek płodowych znajdujących się na Czwartej Liście Badań Genetycznych (Załącznik 4): m.in. <ul style="list-style-type: none"> analiza chromosomów metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), FISH dla zespołów mikrodeletywnych (FISH-22q11; FISH-15q11; FISH-17p11.2; FISH-7q11), badanie aneuploidii chromosomów płci oraz chromosomów 13, 18, 21, badanie aneuploidii chromosomu 21, badanie aneuploidii chromosomu 18, badanie aneuploidii chromosomu 13, badanie aneuploidii chromosomów płci. <p>W rozdziale 3. zamieszczono listę wskazań do diagnostyki prenatalnej, które są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobieta jest starsza (35 lat i więcej w momencie porodu), ojciec biologiczny płodu jest starszy (w czasie zapłodnienia 42 lata i więcej), 										

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany liczby lub struktury chromosomów płodu w poprzednich ciążach, • kobieta urodziła dziecko z chorobą chromosomową lub genetyczną lub dziecko z wieloma wadami rozwojowymi, • chociaż jedna ciąża została przerwana z powodu wad rozwojowych płodu (na podstawie wywiadu), • kobieta miała co najmniej dwa poronienia lub nierozwijającą się ciążę (na podstawie historii medycznej), • kobieta lub biologiczny ojciec płodu ma chorobę dziedziczną lub ma wrodzoną wadę rozwojową lub jest nosicielem choroby dziedzicznej, • krewni pierwszego stopnia kobiety lub mężczyzny (biologiczny ojciec płodu) cierpią na chorobę dziedziczną lub mają wrodzoną wadę rozwojową, • zrównoważone rearanżacje chromosomowe lub moza kowy kariotyp u kobiety lub biologicznego ojca płodu, • USG ujawnia patologię płodu i/lub ciąży lub objawy patologii chromosomów, • markery biochemiczne chorób chromosomowych lub wad cewy nerwowej w surowicy krwi, • kobieta ma lub cierpi na chorobę zakaźną (rózyczka, toksoplazmoza, zakażenie wirusem cytomegalii itp.) w czasie ciąży lub jest narażona na szkodliwe czynniki chemiczne i/lub fizyczne (promieniowanie, chemioterapia, wysoka temperatura lub leki, które mogą mieć działanie teratogenne), • ciąża po zabiegach rozrodu wspomaganego in vitro (in vitro), • biologiczni rodzice płodu są krewnymi pierwszego do trzeciego rzędu. <p>[e-seimas 2014]</p>
Malta	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa</i> Nie ma zasad dotyczących badań przesiewowych pod kątem zespołu Downa. Ocena przezierności karkowej nie jest wykonywana rutynowo.</p> <p><i>Wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej</i> Nie przeprowadza się prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej (amniopunkcja lub biopsja kosmówki).</p> <p><i>Badanie przesiewowe anomalii strukturalnych za pomocą badania ultrasonograficznego</i> Skanowanie wieku ciążowego w około 18-20 tygodniu ciąży jest rutynowo wykonywane i obejmuje badanie przesiewowe pod kątem poważnych anomalii strukturalnych.</p> <p>[Eurocat 2010]</p>
Niemcy	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p>Prenatalne badania genetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie genetyczne może być przeprowadzone wyłącznie w celach medycznych i tylko wtedy, gdy badanie ma na celu określone cechy genetyczne zarodka lub płodu, które zgodnie z ogólnie przyjętą wiedzą naukową i techniczną pogarszają jego zdrowie podczas ciąży lub po urodzeniu lub jeżeli zapewnione jest leczenie zarodka lub płodu lekiem, na którego wpływ mają pewne właściwości genetyczne, a kobieta w ciąży została poinformowana o charakterze, znaczeniu i zakresie testu genetycznego i wyraziła zgodę. • Prenatalne badanie genetyczne mające na celu stwierdzenie wad genetycznych embrionu lub płodu, które na podstawie ogólnego stanu wiedzy i techniki medycznej może wystąpić dopiero po 18 r. ż. nie może być przeprowadzone. • Przed prenatalnym badaniem genetycznym i po uzyskaniu wyników badania kobieta w ciąży otrzyma poradę genetyczną. • Badanie genetyczne na ciężarnej kobiecie, która nie jest w stanie rozpoznać charakteru, znaczenia i konsekwencji prenatalnego badania genetycznego można wykonać tylko wtedy, gdy: opiekun lub przedstawiciel prawny osoby został w pełni poinformowany; lekarz, który spełnia warunki określone w ustawie, udzielił przedstawicielowi porady genetycznej; przedstawiciel wyraził stosowną zgodę. <p>[Gendiagnostikgesetz – GenDG]</p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
Nowa Zelandia	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p>W czasie ciąży zostaną zaoferowane badania przesiewowe, aby sprawdzić, czy kobieta i jej dziecko są zdrowi. Badania przesiewowe mogą dostarczyć informacji o wzroście i rozwoju dziecka oraz o tym, jak organizm radzi sobie z fizycznymi zmianami i wymaganiami ciąży. Mogą również powiedzieć, czy kobieta lub jej dziecko są bardziej narażeni na chorobę.</p> <p>Testy przesiewowe i kontrole, które mogą zostać zaoferowane obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsze przedporodowe badanie krwi, • badanie moczu, • USG, • testy na cukrzycę, • badanie prenatalne w kierunku zespołu Downa i innych schorzeń, • badania STI • ocena ryzyka przemocy w rodzinie. <p>USG ciąży</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie ultrasonograficzne jest oferowane z różnych powodów, takich jak ustalenie terminu porodu, sprawdzenie, czy kobieta spodziewa się bliźniąt (lub więcej) oraz sprawdzenie, czy dziecko rozwija się normalnie. Mogą istnieć inne powody wykonania USG w miarę postępu ciąży, takie jak monitorowanie wzrostu dziecka i pozycji łożyska. • Cztery najczęstsze etapy skanowania to: <ul style="list-style-type: none"> ○ skanowanie w celu ustalenia daty porodu – nie jest już powszechne wykonywanie skanów w celu ustalenia, ile tygodni jeste w ciąży i jaki jest termin porodu, ○ ocena przezierności karkowej – jest to część połączonego badania przesiewowego w pierwszym trymestrze w kierunku zespołu Downa i innych schorzeń (więcej informacji poniżej). Jeśli kobieta zdecyduje się na to opcjonalne badanie przesiewowe, zaoferowane zostanie badanie między 11 tygodniem 2 dni a 13 tygodniem 6 dni (najlepiej 12 tygodni). Jest to jedyny czas, w którym można wykonać to skanowanie, ○ skanowanie anatomii – około 18-20 tygodnia ciąży części ciała dziecka zostaną zmierzone, aby sprawdzić, czy rosną zgodnie z oczekiwaniami i znaleźć ewentualne problemy, ○ skany wzrostu – jeśli opiekunka położnicza jest zaniepokojona wzrostem dziecka w trzecim trymestrze, na tym etapie mogą być zalecane dodatkowe badania ultrasonograficzne <p><i>Badania prenatalne w kierunku zespołu Downa i innych schorzeń</i></p> <p>Dostępne są dwie opcje badań przesiewowych dla kobiet w Nowej Zelandii, które są w ciąży poniżej 20. tygodnia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie skojarzone w pierwszym trymestrze – jest to dostępne, jeśli kobieta jest w mniej niż 14 tygodniu ciąży. Łączy wyniki badania krwi (MSS1) i USG przezierności karkowej z innymi informacjami, takimi jak wiek i waga, aby uzyskać wynik dotyczący ryzyka. • Badanie przesiewowe surowicy matki w drugim trymestrze – Jest to dostępne, jeśli kobieta jest w 14-20 tygodniu ciąży i łączy wyniki badania krwi (MSS2) z innymi informacjami, takimi jak wiek i waga, aby uzyskać wynik dotyczący ryzyka. <p>Co oznaczają wyniki?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli badanie przesiewowe wykaże, że istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby genetycznej (takiej jak zespół Downa, trisomia 13, trisomia 18 lub zespół Turnera), dostępne są opcje badania diagnostycznego: amniopunkcja lub biopsja kosmówki (CVS). Amniopunkcja jest zwykle testem, który zostanie zaoferowany. • Amniopunkcja to zabieg polegający na wprowadzeniu cienkiej igły przez żołądek do macicy. Następnie pobiera się małą próbkę płynu owodniowego otaczającego dziecko. • Niektóre inne schorzenia, takie jak rozszczep kręgosłupa, wymagają diagnostycznego USG. <p>[Health Navigator NZ]</p>
Słowacja	<p>Koszty opieki zdrowotnej na Słowacji finansowane są z publicznego obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego na podstawie umowy między świadczeniodawcami a firmami ubezpieczeniowymi. Obecnie istnieją 3 firmy ubezpieczeniowe na Słowacji: jedna państwowa i dwie prywatne. Na Słowacji nie istnieją odrębne przepisy regulujące świadczenie usług z zakresu genetyki. Dostępność do diagnostycznych badań genetycznych finansowanych ze środków publicznych odbywa się w podobny sposób, jak w przypadku ogólnych usług medycznych. Świadczeniodawcy świadczący usługi z zakresu badań genetycznych są podmiotami publicznymi lub prywatnymi, a usługi te są finansowane z publicznego ubezpieczenia zdrowotnego na podstawie umowy między świadczeniodawcą a towarzystwem ubezpieczeniowym. Tradycyjne kariotypowanie jest szeroko dostępne w diagnostyce klinicznej i prenatalnej, natomiast kariotypowanie molekularne metodą Q-PCR jest głównie dostępne w prywatnych laboratoriach a analizy chromosomów na mikromacierzach dostępne są w dwóch laboratoriach (dane za 2015 r.).</p> <p>Techniki diagnostyki genetycznej takie jak PCR, MLPA, czy badania na mikromacierzach dostępne są w ograniczonym zakresie ze względu na wysokie koszty – głównie w prywatnych laboratoriach. Diagnostyka prenatalna (badanie próbek pobranych z amniopunkcji lub przezbrzuszej biopsji kosmówkowej) obejmuje</p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<p>kariotypowanie, Rapid-FISH w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii chromosomowej i oceny określonych mikrodelacji oraz techniki m kromacierzy. Poradnictwo genetyczne jest obowiązkowe, zarówno przed, jak i po badaniach prenatalnych w ramach publicznego ubezpieczenia zdrowotnego.</p> <p>[Kadasi 2015]</p>
Szkocja	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p>Wszystkim kobietom w ciąży oferowane są badania przesiewowe w celu oceny prawdopodobieństwa wystąpienia u kobiety lub dziecka schorzenia lub choroby chromosomowej. Nie dają one ostatecznej diagnozy, ale pomagają kobiecie i położnej zdecydować, czy kobieta potrzebuje dalszych badań, aby postawić diagnozę. Kobieta może nie poddawać się badaniom przesiewowym, ponieważ nie chce wiedzieć, czy dziecko jest chore, czy posiada schorzenie chromosomowe. Kobieta może zdecydować się na badanie przesiewowe, aby wcześniej uzyskać wsparcie i podejmować decyzje za siebie i swoje dziecko. Na przykład, aby przygotować lub zaplanować leczenie jakiegokolwiek schorzenia lub schorzeń chromosomowych zidentyfikowanych po urodzeniu dziecka. Wszystkie badania przesiewowe kobieta może omówić ze swoją położną.</p> <p>W trakcie ciąży kobiecie oferuje się badania krwi oraz badania USG. Są one stosowane do badania: morfologii, grupy krwi i statusu Rh (dodatni lub ujemny), anemii sierpowatej i talasemii, chorób zakaźnych (wirusowe zapalenie wątroby typu B, kiła i HIV), zespołu Downa, zespołu Edwardsa, zespołu Patau.</p> <p>Kobietom, których wyniki badań w pierwszym trymestrze wskazują, że ich dziecko ma większe szanse na wystąpienie zespołu Downa, zespołu Edwardsa lub zespołu Patau, oferuje się dalsze badania przesiewowe, zwane nieinwazyjnymi badaniami prenatalnymi, znanymi jako NIPT. Badanie to może dostarczyć kobietom dokładniejszych informacji na temat prawdopodobieństwa wystąpienia u ich dziecka zespołu Downa, zespołu Edwardsa lub zespołu Patau. Testy diagnostyczne oferowane są kobietom, u których badania przesiewowe wykazały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • posiadanie większych szans na bycie nosicielem (lub posiadanie) komórek sierpowatych lub talasemii, • większe prawdopodobieństwo, że ich dziecko może mieć zespół Downa, zespół Edwardsa lub zespół Patau. <p>Niektóre badania przesiewowe powinny być wykonane jak najwcześniej w ciąży, najlepiej do 10 tygodnia, ale w razie potrzeby można je wykonać później. Jednak niektóre inne badania mogą być wykonane tylko w określonym czasie ciąży (np. badania przesiewowe w celu sprawdzenia, czy dziecko może mieć zespół Downa, zespół Edwardsa lub zespół Patau).</p> <p>[NHS Inform]</p>
Szwajcaria	<p>Na Liście Analiz, która jest załącznikiem 3. do rozporządzenia w sprawie świadczeń zdrowotnych znajdują się pozycje dotyczące badań genetycznych (cytogenetycznych oraz molekularnych) w diagnostyce prenatalnej bez wyodrębnienia wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA.</p> <p>Poradnictwo genetyczne, jak każda inne świadczenie medyczne, rozliczane jest za pośrednictwem Tarmed. Finansowanie badań genetycznych jest uregulowane w rozporządzeniu EDI (Federalny Departament Spraw Wewnętrznych, niem. Eidgenössisches Departement des Innern) w sprawie świadczeń w obowiązkowym ubezpieczeniu zdrowotnym (rozporządzenie w sprawie świadczeń pielęgnacyjnych, niem. Krankenpflege-Leistungsverordnung – KLV) i zawiera w załączniku 3. tzw. listę badań. Koszty zależą od kosztu analizy i wynoszą od około 350 CHF (np. analiza MLPA w celu wykrycia m krodlecji 22q11.2) do kilku tysięcy CHF (np. ok. 5 000 CHF za sekwencjonowanie genu BRCA1).</p> <p>[SAMW 2011]</p> <p>Struktura tariff TARMED służy rozliczaniu ambulatoryjnych usług medycznych w gabinetach lekarskich i szpitalach.</p> <p>[BAG 2019]</p> <p>Zgodnie z Rozporządzeniem EDI w sprawie świadczeń w obowiązkowym ubezpieczeniu zdrowotnym (rozporządzenie w sprawie świadczeń zdrowotnych, KLV) z dnia 29 września 1995 r. w zakresie specjalnych świadczeń macierzyńskich ubezpieczenie obejmuje:</p> <p><u>W zakresie badań prenatalnych:</u></p> <p><i>Kontrola</i></p> <p>W normalnej ciąży siedem badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konsultacja wstępna: wywiad, badanie kliniczne i pochwy, porada, badanie żyłaków i obręzków nóg. Zorganizuj niezbędne analizy laboratoryjne zgodnie z listą analiz (AL). • Dalsze konsultacje: kontrola stanu ogólnego, w szczególności wagi, ciśnienia tętniczego, poziomu dna oka, stanu moczu oraz osłuchiwanie tonów serca płodu; niezbędne analizy laboratoryjne zgodnie z listą analiz (AL); kompleksowe porady w związku z ciążą, w tym wszelkie objawy ciąży. <p>W ciąży o wysokim ryzyku: Odstęp między badaniami oparty na ocenie klinicznej.</p> <p><i>Kontrola za pomocą USG</i></p> <p>W prawidłowej ciąży rutynowa kontrola w 12-14 tygodniu ciąży; rutynowe badanie 20-23 tydzień ciąży</p> <p>W ciąży o wysokim ryzyku: Odstęp między badaniami oparty na ocenie klinicznej.</p> <p><i>Test w pierwszym trymestrze:</i></p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe								
	<ul style="list-style-type: none"> • Prenatalna ocena ryzyka trisomii 21, 18 i 13: na podstawie pomiaru przezierności karkowej w badaniu ultrasonograficznym (od 12. do 14. tygodnia), oznaczenia PAPP-A i wolnego β-HCG we krwi matki i innych i czynniki płodowe. • Analizy laboratoryjne według listy analiz (AL). <p><i>NIPT</i></p> <p>Nieinwazyjny test prenatalny (NIPT) stosuje się, aby sprawdzić trisomię 21, 18 lub 13.</p> <p><i>Amniopunkcja, biopsja kosmówki, kordocenteza</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Po wyczerpujących wyjaśnieniach i konsultacjach, które muszą być udokumentowane, w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ W celu potwierdzenia dodatniego wyniku u kobiet w ciąży, które na podstawie nieinwazyjnego prenatalnego badania genetycznego (NIPT) mają wysoki poziom podejrzeń lub, na podstawie badania I trymestru, ryzyko 1:380 lub wyższe, że płód ma trisomię 21, 18 lub 13 ; ○ dla kobiet w ciąży, u których na podstawie wyników USG, wywiadu rodzinnego lub z jakiegokolwiek innego powodu ryzyko 1:380 lub wyższe, że płód ma wyłącznie genetyczną chorobę; ○ jeśli płód jest zagrożony powikłaniem ciąży, chorobą matki lub chorobą niegenetyczną lub zaburzeniem rozwojowym płodu. • Analizy laboratoryjne według listy analiz (AL). <p>[KLV 2021]</p> <p>Na liście analiz z dnia 1.07.2021 roku, która jest załącznikiem 3. do rozporządzenia w sprawie świadczeń zdrowotnych (niem. Krankenpflege-Leistungsverordnung – KLV) znajdują się:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pozycja o numerze 6005.06 – „Dopłata za dodatkowy wysiłek laboratoryjny i logistyczny przy cytogenetycznych badaniach prenatalnych”, w której techniką analizy jest „ręczne czyszczenie materiału biopsyjnego, kontrola zanieczyszczeń z wykorzystaniem analizy mikrosatelitarnej, analizy podwójne lub wielokrotne”; punkty taryfowe 300,00 oraz – pozycja o numerze 6006.07 – „Dopłata za dodatkowy wysiłek laboratoryjny i logistyczny do prenatalnych molekularnych badań genetycznych”, w której techniką analizy jest „ręczne czyszczenie materiału biopsyjnego, dodatkowa ekstrakcja kwasu nukleinowego z krwi rodzielskiej, kontrola kontaminacji za pomocą analizy mikrosatelitarnej”; punkty taryfowe 300,00. <p>Wartość punktu taryfowego wynosi 1,00 CHF.</p> <p>[Analysenliste 2021]</p>								
Szwecja	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa</i></p> <p>W Szwecji nie ma zasad dotyczących prenatalnych badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa. W niektórych częściach Szwecji wprowadzono rutynowy pomiar przezierności karku i chemiczne badanie krwi między 11. a 13. tygodniem ciąży</p> <p><i>Wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej</i></p> <p>Diagnostyka prenatalna zespołu Downa opiera się na zaoferowaniu amniopunkcji (lub biopsji kosmówki) kobietom w wieku 35 lat lub starszym oraz osobom z istotnym wywiadem rodzinnym (translokacja ze strony ojca lub matki, poprzednie rodzeństwo z zespołem Downa) oraz osobom z nieprawidłowymi wynikami badań przesiewowych uzyskanymi w ramach systemu powszechnego dostępu do badań przesiewowych. Jeśli kobieta ma mniej niż 35 lat, ale bardzo obawia się posiadania dziecka z zespołem Downa, proponuje się jej diagnozę prenatalną. Koszty badań przesiewowych, amniopunkcji (lub CVS) są w pełni refundowane.</p> <p><i>Badanie przesiewowe anomalii strukturalnych za pomocą badania ultrasonograficznego</i></p> <p>Podczas ciąży wykonuje się jedno rutynowe badanie w celu wykrycia nieprawidłowości strukturalnych. Badania te wykonuje się około 15-18 tygodnia (skan morfologiczny z badaniem serca)</p> <p>[Eurocat 2010]</p>								
USA	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p>W USA zakres badań genetycznych jest różny w zależności od stanu i ubezpieczenia.</p> <p>Tabela 1. Przegląd zakresu ubezpieczeń uwzględniających testy genetyczne</p> <table border="1" data-bbox="338 1832 1414 2042"> <thead> <tr> <th data-bbox="338 1832 475 1868">Obszar</th> <th data-bbox="475 1832 826 1868">Zakres ubezpieczenia</th> <th data-bbox="826 1832 1136 1868">Osoby uprawnione</th> <th data-bbox="1136 1832 1414 1868">Finansowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="338 1868 475 2042">Blue Cross Blue Shield</td> <td data-bbox="475 1868 826 2042"><u>m.in. testy prenatalne</u> Badania przesiewowe populacji nie są objęte ubezpieczeniem.</td> <td data-bbox="826 1868 1136 2042">Osoby spełniające kryteria określone dla danego wskazania/choroby (np. rodzinna historia choroby). Osoby, u których wynik badania może mieć wpływ na proces leczenia badanie</td> <td data-bbox="1136 1868 1414 2042">Opłata za testy genetyczne jest zależna od wybranego planu ubezpieczenia. Większość niezbędnych (z medycznego punktu widzenia) badań</td> </tr> </tbody> </table>	Obszar	Zakres ubezpieczenia	Osoby uprawnione	Finansowanie	Blue Cross Blue Shield	<u>m.in. testy prenatalne</u> Badania przesiewowe populacji nie są objęte ubezpieczeniem.	Osoby spełniające kryteria określone dla danego wskazania/choroby (np. rodzinna historia choroby). Osoby, u których wynik badania może mieć wpływ na proces leczenia badanie	Opłata za testy genetyczne jest zależna od wybranego planu ubezpieczenia. Większość niezbędnych (z medycznego punktu widzenia) badań
Obszar	Zakres ubezpieczenia	Osoby uprawnione	Finansowanie						
Blue Cross Blue Shield	<u>m.in. testy prenatalne</u> Badania przesiewowe populacji nie są objęte ubezpieczeniem.	Osoby spełniające kryteria określone dla danego wskazania/choroby (np. rodzinna historia choroby). Osoby, u których wynik badania może mieć wpływ na proces leczenia badanie	Opłata za testy genetyczne jest zależna od wybranego planu ubezpieczenia. Większość niezbędnych (z medycznego punktu widzenia) badań						

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe		
			mutacji somatycznych w tkankach patologicznych pacjentów z nowotworem. genetycznych jest objętych współplaceniem i formą odliczenia.
	Anthem	Zakres testów genetycznych różni się w zależności od stanu i planu. Osoby potencjalnie kwalifikują się do m.in. <u>testów prenatalnych</u> .	Konieczność spełniania kryteriów/wskazań specyficznych dla choroby i testu. Ubezpieczeniem zostają objęte testy, których wyniki mają bezpośredni wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych. Opłata za testy genetyczne jest uzależniona od wybranego planu ubezpieczenia, najbardziej niezbędne testy genetyczne są objęte ubezpieczeniem po współplaceniu i odliczeniach.
	Cigna	Zakres testów genetycznych różni się w zależności od stanu i planu. Badania przesiewowe noworodków pod kątem zaburzeń genetycznych są realizowane zgodnie z regulacjami państwowymi. Badania przesiewowe populacji ogólnej nie są dostępne.	Testy, poza badaniami prenatalnymi, wymagają zaleceń od wykwalifikowanych lekarzy i muszą być dostarczone przez certyfikowanych dostawców. Osoby fizyczne muszą spełniać wskazania i/lub kryteria specyficzne dla chorób, aby ubiegać się o badanie genetyczne. Objęcie ubezpieczeniem, jeśli wyniki testu mają bezpośredni wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych. Płatność za testy genetyczne zależy od planu ubezpieczenia wybranego przez daną osobę, a większość niezbędnych badań genetycznych jest pokrywana po współplaceniu i formie odliczenia.
	United Healthcare	Zakres różni się znacznie w zależności od testu i stanu. Usługi przesiewowe, takie jak predykcyjne i przedobjawowe testy genetyczne oraz usługi, które są wykorzystywane do wykrywania niezdiagnozowanej choroby lub predyspozycji do choroby, nie są objęte ubezpieczeniem.	Osoby muszą spełniać określone kryteria dotyczące choroby i testu. Zakres badań genetycznych jest dostępny w ramach współplacenia i odliczeniami pokrywanymi przez osobę fizyczną.
	[Waddell 2017a]		
Wielka Brytania	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Dostępne badania przesiewowe płodu i ciąży</i></p> <p>Istnieje szereg badań przesiewowych płodu, które są oferowane w ramach opieki przedporodowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie obrazowe w kierunku anomalii: <ul style="list-style-type: none"> ○ wszystkim kobietom w ciąży oferuje się możliwość wykonania badania w kierunku anomalii między 18 a 21 tygodniem. Badanie obrazowe w kierunku anomalii to szczególnie badanie ciąży, które sprawdza strukturę i narządy dziecka, w tym mózg, serce i płuca. • badanie przesiewowe pod kątem rozszczepu kręgosłupa • badanie przesiewowe w kierunku anemii sierpowatej i talasemii • badanie przesiewowe w kierunku zespołu Downa: <ul style="list-style-type: none"> ○ wszystkim kobietom w ciąży oferowane są badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa i innych schorzeń genetycznych • biopsja kosmówki (CVS): <ul style="list-style-type: none"> ○ to test diagnostyczny, który zostanie zaoferowany, jeśli kobieta ma większe szanse na urodzenie dziecka z chorobą chromosomową lub genetyczną, ○ CVS polega na usunięciu i przetestowaniu małej próbki komórek z łożyska, ○ lekarze mogą wykonać CVS wcześniej w ciąży niż amniopunkcja, między 11 a 14 tygodniem, ○ nie zostanie wykonany przed upływem 10 tygodni, ○ chociaż można ją wykonać wcześniej, CVS niesie ze sobą nieco wyższe ryzyko poronienia niż amniopunkcja wykonywana między 15. a 18. tygodniem ciąży, ○ około jedna na 100 mam, które mają CVS, poroni, 		

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<ul style="list-style-type: none"> • amniocenteza: <ul style="list-style-type: none"> ○ amniopunkcja jest testem diagnostycznym, który zostanie zaoferowany, jeśli kobieta ma większe szanse na urodzenie dziecka z chorobą chromosomową lub genetyczną, ○ przeprowadza się go między 15 a 18 tygodniem, ○ jest to najbezpieczniejszy czas na wykonanie testu, ponieważ istnieje większe ryzyko poronienia we wcześniejszej ciąży, ○ podczas testu igła jest wprowadzana przez ścianę brzucha i niewie ka ilość płynu owodniowego otaczającego dziecko zostanie pobrana i przetestowana, ○ amniopunkcja wykonywana od 15 do 18 tygodnia niesie ze sobą niewielkie ryzyko poronienia, około 0,5%-1%, • badanie w kierunku mukowiscydozy • nieinwazyjne badania prenatalne: <ul style="list-style-type: none"> ○ od 2018 r. NHS zaczęło wprowadzać nieinwazyjne testy prenatalne (NIPT) przesiewowe w kierunku zespołów Downa, Edwardsa i Patau, ○ test analizuje próbkę krwi pobraną od mamy i można go wykonać od 10 tygodnia ciąży, ponieważ krew zawiera DNA z łożyska, ○ to DNA można przeanalizować, aby sprawdzić, czy istnieje większe prawdopodobieństwo, że dziecko będzie miało zespół Downa, zespół Edwardsa lub zespół Pataua, ○ kobiety mogą uzyskać wyniki fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne, więc nadal będzie wymagane badanie inwazyjne w celu potwierdzenia, czy dziecko ma chorobę genetyczną, ○ obecnie istnieją prywatni usługodawcy, którzy oferują NIPT. <p>[NCT UK] NHS <i>Genomic Medicine Service</i> ma na celu zapewnienie stałego i równego dostępu do najnowocześniejszych testów genomowych dla 55 milionów mieszkańców. W marcu 2017 r. Zarząd <i>NHS England</i> określił swoje strategiczne podejście do budowy <i>National Genomic Medicine Service</i> obejmujący pięć kluczowych elementów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. krajowa sieć laboratoriów genomowych (<i>Genomic Laboratory Hubs</i>); 2. krajowy katalog testów genomowych (<i>National Genomic Test Directory</i>) obejmujący diagnostykę rzadkich i dziedzicznych zaburzeń oraz nowotworów – od analizy pojedynczych genów do sekwencjonowania całego genomu; 3. ogólnokrajowa oferta sekwencjonowania całego genomu (<i>Whole Genomic Sequencing</i>) – we współpracy z Genomics England; 4. zintegrowane usługi kliniczne z zakresu medycyny genomicznej (powstałe w wyniku restrukturyzacji istniejącej oferty z zakresu genetyki klinicznej) i rozwinięta oferta Centrum Medycyny Genomowej (<i>Genomic Medicine Centre</i>); 5. krajowa funkcja koordynująca i nadzorująca w ramach NHS England (<i>Genomics Unit</i>). <p>[NHS GMS] [NHS 2018] Krajowa sieć laboratoriów genomowych Od października 2018 r. testy genomowe przeprowadzane w ramach NHS prowadzone są za pośrednictwem krajowej sieci konsolidującej i rozszerzającej dotychczasową ofertę badań laboratoryjnych. [NHS GLH] Sieć składa się z siedmiu centrów badań genomowych (<i>Genomic Laboratory Hubs</i>, GLHs), z których każde odpowiedzialne jest za koordynację usług dla określonej części kraju. Krajowy katalog testów genomowych Krajowy katalog testów genomowych 2020/2021 określa, które testy genomowe są zlecane przez NHS w Anglii oraz technologię, za pomocą której są one dostępne, a także określa warunki uprawniające pacjentów do dostępu do testów. Tylko testy zawarte w katalogu są zlecane i opłacane w ramach NHS. Warunkiem refundacji jest wykonanie badania przez krajową sieć laboratoriów genomowych (<i>Genomic Laboratory Hub</i>) lub podwykonawców, zgodnie ze standardami określonymi w specyfikacji usługi. Ogólnokrajowy katalog testów genomowych 2020/2021 podzielony został na dwa katalogi: katalog testów dla rzadkich i dziedzicznych chorób oraz katalog testów dla chorób nowotworowych. [NHS 2021]</p>
Włochy	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA w podanych wskazaniach.</p> <p><i>Badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa</i></p> <p>Obecna polityka dotycząca prenatalnych badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa we Włoszech obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podeszły wiek matki (35 lat lub więcej w momencie porodu) • Badanie przesiewowe surowicy matki między 16 a 17 tygodniem za pomocą testu potrójnego (AFP, hCG, uE3)

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<ul style="list-style-type: none"> • Pomiar przezierności karkowej za pomocą USG między 11. a 14. tygodniem, samodzielnie lub w połączeniu z oznaczeniem w surowicy matki wolnej β-hCG i białka osocza związanego z ciążą – A (test podwójny) <p>W niektórych regionach, takich jak Toskania, opracowano specjalne programy prenatalnych badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa, zgodnie z wytycznymi Fundacji Medycyny Płodowej. W niektórych prywatnych ośrodkach USG ultrasonografowie wykonują USG „genetyczne” między 16. a 22. tygodniem, ale ta procedura nie jest objęta publicznymi programami przesiewowymi.</p> <p><i>Wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej</i></p> <p>Diagnoza cytogenetyczna jest oferowana bezpłatnie kobietom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 35 lat lub więcej w momencie porodu • Którzy mają lub ich rodzice mają anomalię chromosomową • Którzy mają nieprawidłowości DNA lub zaburzenia metaboliczne w swojej rodzinie lub w rodzinie małżonka • Kto miał poprzednie dziecko z anomalią chromosomową • Dowód anomalii strukturalnej w USG płodu • Którzy mają przezierność karku w 1. trymestrze lub „podwójny test” lub w 2. trymestrze potrójny test z wynikiem 1:350 lub wyższym (w momencie porodu) <p><i>Badanie przesiewowe anomalii strukturalnych za pomocą badania ultrasonograficznego</i></p> <p>We Włoszech obowiązuje zasada trzech rutynowych badań USG podczas ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie USG w pierwszym trymestrze, między 10. a 12. tygodniem. Cele: <ul style="list-style-type: none"> ○ Siedzisko w ciąży ○ Żywotność i liczba płodów ○ Pomiary biometryczne (CRL, BPD) do datowania ciąży • Badanie USG w drugim trymestrze, między 19 a 21 tygodniem. Cele: <ul style="list-style-type: none"> ○ Żywotność płodu ○ Pomiary biometryczne (BPD, HC, AC, FL, TCD) do oceny rozwoju płodu ○ Ocena lokalizacji łożyska i płynu owodniowego ○ Badanie przesiewowe wad rozwojowych płodu • Badanie USG w trzecim trymestrze, między 30. a 34. tygodniem. Cele: <ul style="list-style-type: none"> ○ Żywotność płodu ○ Pomiary biometryczne (BPD, HC, AC, FL) do oceny rozwoju płodu ○ Ocena lokalizacji i struktury łożyska ○ Ocena płynu owodniowego <p>[Eurocat 2010]</p>

Podsumowanie

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych odnaleziono informacje dotyczące stosowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej w 24 krajach takich jak:

- kraje o PKB zbliżonym do Polski – Chorwacja, Estonia, Grecja, Litwa, Słowacja;
- kraje UE – Austria, Belgia, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Malta, Niemcy, Szwecja, Włochy;
- inne kraje – Australia, Irlandia, Kanada, Nowa Zelandia, Szkocja, Szwajcaria, USA, Wielka Brytania.

Kraje o PKB zbliżonym do Polski

Chorwacja

W Chorwacji dostępne są dwa rodzaje badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa – badanie przesiewowe surowicy matki i badanie USG; są stosowane łącznie. Stosuje się kilka strategii badań przesiewowych, ponieważ nie ma oficjalnych wytycznych. Testy biochemiczne są dostępne w największych chorwackich miastach. Szpitale, prywatne kliniki i prywatne laboratoria oferują różne rodzaje badań przesiewowych – podwójne, potrójne lub połączone. Badania przesiewowe biochemiczne są oferowane wszystkim kobietom w ciąży, a koszty są pokrywane przez krajowe ubezpieczenie zdrowotne. USG przesiewowe pierwszego trymestru są również oferowane wszystkim kobietom w ciąży, samodzielnie lub w połączeniu z badaniami biochemicznymi. Oszacowanie wieku ciążowego w USG ma na celu poprawę wydajności testów biochemicznych. Podstawowe ubezpieczenie zdrowotne nie pokrywa kosztów badań przesiewowych USG w prywatnych instytucjach.

Kobietom, u których stwierdzono zwiększone ryzyko urodzenia dziecka z zespołem Downa podczas badań przesiewowych w pierwszym trymestrze, proponuje się poradnictwo genetyczne oraz opcję CVS lub amniopunkcji w połowie trymestru. Nie ma oficjalnych zaleceń dotyczących prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej, ale powszechnie stosowane są następujące wskazania:

- zaawansowany wiek matki (35 lat i więcej),
- poprzednie dziecko (poród żywy lub martwy) z anomalią chromosomową,
- rearanżacja chromosomów rodzicielskich,
- nieprawidłowości wykryte podczas ciąży: zwiększone ryzyko podczas badania surowicy matki, nieprawidłowe USG płodu itp.,
- narażenie na promieniowanie/chemioterapię,
- określanie płci w zaburzeniach sprzężonych z chromosomem X,
- wiek ojca powyżej 42 lat i czasami bierze się pod uwagę niepokój matki.

Wymagane jest poradnictwo genetyczne przed i po badaniu cytogenetycznym. Koszty cytogenetycznej diagnostyki prenatalnej pokrywa państwowe ubezpieczenie zdrowotne. Nie odnaleziono informacji czy w ramach badań prenatalnych są finansowane metody Rapid-FISH i MLPA.

Estonia

W Estonii analizy USG w 11-13 i 20-21 tygodniu ciąży są bezpłatne. W przypadku wskazań medycznych wykonywane są dodatkowe USG. „NIPTIFY” to wykonywany w Estonii test przesiewowy w kierunku chorób chromosomalnych płodu, który określa ryzyko wystąpienia zespołów Downa, Edwardsa, Patau i Turnera. Ponadto ujawnia płeć płodu. Estoński Fundusz Ubezpieczeń Zdrowotnych pokrywa koszty badania pacjentów, u których we wcześniejszym teście przesiewowym uzyskano podwyższone ryzyko wystąpienia choroby chromosomowej płodu. Nie odnaleziono informacji czy w ramach badań prenatalnych są finansowane metody Rapid-FISH i MLPA.

Grecja

Wskazano, iż w ramach badań przesiewowych badania DNA embrionu wykonywane są w przypadku predyspozycji genetycznych rodziców na talasemię, anemię sierpowatą oraz inne znane zaburzenia genetyczne. Nie odnaleziono informacji precyzujących finansowanie wnioskowanych metod badań genetycznych w Grecji.

Litwa

Na liście świadczeń gwarantowanych odnaleziono informację w zakresie prowadzenia następujących badań prenatalnych: biochemiczne badanie surowicy krwi, analiza chromosomów metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) oraz badania aneuploidii (bez wskazania metody). Nie odnaleziono informacji precyzujących finansowanie wnioskowanych metod badań genetycznych na Litwie.

Słowacja

Na Słowacji techniki diagnostyki genetycznej takie jak m.in. **MLPA** dostępne są w ograniczonym zakresie ze względu na wysokie koszty – głównie w prywatnych laboratoriach. Diagnostyka prenatalna (badanie próbek pobranych z amniopunkcji lub przezbrzuszej biopsji kosmówkowej) obejmuje kariotypowanie, **Rapid-FISH** w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii chromosomowej i oceny określonych mikrodelacji oraz techniki mikromacierzy. Poradnictwo genetyczne jest dostępne zarówno przed jak i po badaniach prenatalnych w ramach publicznego ubezpieczenia zdrowotnego.

Kraje UE

Austria

W przypadku badania przesiewowego w kierunku zespołu Downa ubezpieczenie publiczne w Austrii pokrywa koszty CVS (pobieranie próbek kosmówki) lub amniopunkcję, jeśli kobieta w ciąży ma 35 lat lub więcej w dniu przewidywanej daty porodu. Ponadto koszty badań łączonych i szczegółowego USG (20-tygodniowego badania) są pokrywane z ubezpieczenia publicznego od września 2009 r., jeśli kobieta w ciąży ma 36 lat lub więcej w momencie poczęcia. Dalsze wskazania do oferowania tych badań w ramach ubezpieczenia to: poprzednie dziecko z wrodzoną anomalią lub aneuploidią, pokrewieństwo, podejrzenie teratogenności. Wszystkie te nieinwazyjne/obliczeniowe testy oraz inwazyjne/diagnostyczne testy są oferowane na życzenie kobiet w ciąży i nie są obowiązkowe. Wskazania do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej to:

- Badanie inwazyjne musi być wskazane i pożądanie przez odpowiednią kobietę w ciąży.

- Kobiety w ciąży w wieku 35 lat lub starsze w przewidzianym terminie porodu,
- Zaburzenia genetyczne u rodziców i krewnych,
- Poprzednie dziecko z zaburzeniem genetycznym lub defektem metabolicznym,
- Oznaki zaburzeń rozwojowych w poprzednim badaniu USG,
- Podejrzanie serologiczne lub oznaka aneuploidii,
- Spożycie teratogenów lub wysokie dawki promieniowania,
- Ekstremalny niepokój kobiet w ciąży.

Nie odnaleziono informacji czy w ramach badań prenatalnych są finansowane metody Rapid-FISH i MLPA.

Belgia

Organizacja badań genetycznych w Belgii obejmuje 8 Centrów Genetyki Człowieka zlokalizowanych w szpitalach uniwersyteckich (7 szpitali – 7 CHG) i niezależnym instytucie (Institut de Pathologie et de Génétique). Każde CHG powinno oferować konsultacje genetyczne w celu ustalenia diagnozy. Centrum zapewnia testy genetyczne, ale może je przeprowadzić we współpracy z innymi ośrodkami lub za granicą. Każdy CHG musi być kierowany przez lekarza specjalizującego się w genetyce. Obecna polityka prenatalnych badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa w Belgii obejmuje: przezierność karku między 11. a 13. tygodniem ciąży oraz badanie surowicy w pierwszym trymestrze w 8-15 tygodniu ciąży. Testy te są oferowane i refundowane dla wszystkich kobiet bez względu na wiek. Refundowana diagnostyka cytogenetyczna (z amniopunkcją lub biopsją kosmówki) jest oferowana kobietom:

- 36 lat i więcej w przewidywanym czasie porodu,
- z wyliczonym ryzykiem wyższym niż 1/250 na podstawie ww. testów,
- które miały poprzednie dziecko z anomalią chromosomową,
- które mają lub ich partnerzy mają anomalię chromosomową (np. translokację),
- mają historię rodzinną (rodzina matki lub ojca) nieprawidłowości DNA lub zaburzeń metabolicznych,
- mają poprzednie dziecko z wadą wrodzoną,
- mają nieprawidłowości w USG sugerujące nieprawidłowości chromosomalne.

Nie odnaleziono informacji czy w ramach badań prenatalnych są finansowane metody Rapid-FISH i MLPA.

Dania

Wszystkim ciężarnym kobietom w Danii oferuje się ocenę ryzyka w pierwszym trymestrze na podstawie badania surowicy w pierwszym trymestrze, „podwójnego testu” (GA 8+0 do 13+6) oraz badania ultrasonograficznego przezierności karku (GA 11+3 do 13+6). Wskazania do biopsji kosmówki lub amniopunkcji obejmują:

Kobiety, u których wyliczone ryzyko wystąpienia zespołu Downa $> 1:300$ (w czasie badania przesiewowego) na podstawie połączonego testu pierwszego trymestru (test surowicy i przezierność karku).

Kobiety, które wcześniej urodziły dziecko z anomalią chromosomową lub jeśli jedno z rodziców jest jej nosicielem.

Kobiety, które wcześniej urodziły dziecko z chorobą monogenową lub jeśli jedno z rodziców jest jej nosicielem.

Jeśli bliski członek rodziny cierpi na chorobę monogenową.

Jeśli USG wykáže anomalie strukturalne dające podejrzenie anomalii chromosomalnej.

Nie odnaleziono informacji czy w ramach badań prenatalnych są finansowane metody Rapid-FISH i MLPA.

Finlandia

Programy prenatalnych badań przesiewowych zostały ujednoczone w Finlandii od początku 2010 r. Samorządy muszą organizować badania przesiewowe anomalii chromosomowych płodu i poważnych anomalii strukturalnych w ramach ogólnej opieki zdrowotnej. Badania przesiewowe muszą być oferowane wszystkim kobietom w ciąży bezpłatnie. Kobiety w ciąży mogą wybrać, w którym z dowolnych programów badań prenatalnych chcą uczestniczyć. Badanie przesiewowe w kierunku wykrycia zespołu Downa opiera się na badaniach USG. Wskazaniami do prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej są: wyższe ryzyko wystąpienia zespołu Downa/defektów chromosomalnych oszacowane w prenatalnych badaniach przesiewowych, wiek matki co

najmniej 40 lat, poprzednie dziecko lub płód z anomalią chromosomową lub chorobą monogenową lub jedno z rodziców jest nosicielem takiej choroby lub główne anomalie strukturalne płodu lub miękkie markery lub ich kombinacje wykryte przez ultrasonografię prenatalną, dające podejrzenie defektu chromosomalnego lub monogenowego. Badanie na życzenie matki dotyczące analizy chromosomów płodu bez innych wskazań jest możliwe tylko w prywatnych klinikach i na własny koszt. Nie odnaleziono informacji czy w ramach badań prenatalnych są finansowane metody Rapid-FISH i MLPA.

Francja

Obecna polityka dotycząca prenatalnych badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa we Francji obejmuje pomiar przezierności karku w sposób rutynowy między 11. a 13. tygodniem ciąży i badanie przesiewowe surowicy matki między 14 a 16 tygodniem. Koszty badań prenatalnych są refundowane, a w przypadku nieprawidłowego wyniku któregośkolwiek z badań przesiewowych proponuje się wykonanie amniopunkcji i zwrot jej kosztów. Diagnostyka prenatalna zespołu Downa znacznie rozszerzyła się do systemu opartego na oferowaniu amniopunkcji (lub biopsji kosmówki) kobietom w wieku 38 lat lub starszym oraz osobom ze znaczącym wywiadem rodzinnym (translokacja ze strony ojca lub matki, poprzednie rodzeństwo z zespołem Downa) do regulowanego systemu powszechnego dostępu do badań przesiewowych. Jednak Francuski Urząd ds. Zdrowia (Haute Autorité de Santé, HAS) stwierdził, że oferta inwazyjnych badań diagnostycznych dla wszystkich kobiet w wieku 38 lat i starszych bez wcześniejszego badania przesiewowego nie jest już uzasadniona. Nie odnaleziono informacji czy w ramach badań prenatalnych są finansowane metody Rapid-FISH i MLPA.

Hiszpania

Odnaleziono informację, iż wskazaniami do prenatalnej diagnostyki genetycznej (bez określenia metody) jest podwyższone ryzyko wystąpienia choroby genetycznej, nosicielstwo przez rodziców translokacji, poprzednia ciąża z anomalią chromosomową, zaburzenia genetyczne w wywiadzie rodzinnym oraz wada wrodzona wykryta podczas badania USG. Nie odnaleziono informacji precyzujących finansowanie wnioskowanych metod badań genetycznych.

Holandia

Badania prenatalne z wykorzystaniem diagnostyki cytogenetycznej dedykowane są określonym wskazaniom, m.in. dla kobiet w wieku powyżej 36 lat, występowanie anomalii chromosomowych u rodziców, badania USG sugerują występowanie anomalii chromosomowych lub poprzednia ciąża/dziecko z anomalią chromosomową. Nie odnaleziono informacji precyzujących finansowanie wnioskowanych metod badań genetycznych.

Irlandia

Prowadzone są badania pod kątem anomalii chromosomalnych takich jak zespół Downa, zespół Edwardsa lub zespół Patau, ale nie wskazano stosowanych metod. Nie odnaleziono informacji precyzujących finansowanie wnioskowanych metod badań genetycznych.

Malta

Na Malcie nie przeprowadza się prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej.

Niemcy

Odnaleziono informację, iż w Niemczech prowadzone są programy genetycznych badań prenatalnych, natomiast nie zostały sprecyzowane metody, jakie są wykorzystywane. Nie odnaleziono informacji precyzujących finansowanie wnioskowanych metod badań genetycznych.

Szwecja

Diagnostyka prenatalna zespołu Downa opiera się na zaoferowaniu amniopunkcji lub biopsji kosmówki, których koszty są w pełni refundowane, kobietom w wieku 35 lat lub starszym oraz osobom z istotnym wywiadem rodzinnym oraz osobom z nieprawidłowymi wynikami badań przesiewowych uzyskanymi w ramach systemu powszechnego dostępu do badań przesiewowych. Podczas ciąży wykonuje się jedno rutynowe badanie w celu wykrycia nieprawidłowości strukturalnych. Nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat metod stosowanych w diagnostyce prenatalnej w Szwecji.

Włochy

Prenatalne badania przesiewowe wykonuje się w kierunku zespołu Downa takie jak test potrójny i pomiar przezierności karkowej za pomocą USG oraz badania anomalii strukturalnych za pomocą badania ultrasonograficznego. Diagnoza cytogenetyczna jest oferowana bezpłatnie niektórym kobietom, m.in. kobietom w wieku 35 lat lub więcej w momencie porodu lub kobietom, które mają nieprawidłowości DNA lub zaburzenia

metaboliczne w swojej rodzinie lub w rodzinie małżonka. Nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat metod stosowanych w diagnostyce prenatalnej we Włoszech.

Inne kraje

Australia

W Australii wykonywane są badania przesiewowe, które mogą stwierdzić, czy istnieje ryzyko urodzenia dziecka z wadami wrodzonymi. Testy te nie dostarczają definitywnych informacji o płodzie. W celu uzyskania dalszych informacji wykonywane są badania diagnostyczne, które mogą powiedzieć, czy płód ma wadę. Kobiety mogą zdecydować, czy poddać się badaniom, aby określić ryzyko urodzenia dziecka z wadą wrodzoną. Niektóre szpitale oferują poradnię genetyczną, która może omówić konsekwencje wykonania badań i ich znaczenie. Badania przesiewowe obejmują badania USG czy badanie surowicy. Nieinwazyjna genetyczna diagnostyka prenatalna (NIPT) dostępna jest tylko w niektórych specjalistycznych ośrodkach. Jeśli badania przesiewowe wykażą, że kobieta należy do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia wad u płodu zaoferowane zostaną badania diagnostyczne. Badanie diagnostyczne bada materiał genetyczny płodu i dlatego może stwierdzić, czy płód rzeczywiście ma zaburzenie genetyczne. Badania te obejmują takie interwencje jak amniopunkcja, biopsja kosmówki czy badanie USG mające na celu identyfikację wad fizycznych płodu jak rozszczepienie kręgosłupa, wady serca lub kończyn. Nie odnaleziono informacji czy w ramach badań prenatalnych są finansowane metody Rapid-FISH i MLPA.

Kanada

W Kanadzie badania prenatalne wykonuje się przed urodzeniem dziecka. Wykrywa ciążę z większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń chromosomowych (takich jak zespół Downa) lub wad wrodzonych (takich jak rozszczep kręgosłupa). Test przesiewowy może jedynie oszacować ryzyko i nie może potwierdzić, czy rozwijający się płód ma jeden z tych warunków. Niektóre opcje badań przesiewowych obejmują: zintegrowane badanie prenatalne (IPS), badanie przesiewowe w pierwszym trymestrze (FTS), badanie przesiewowe surowicy matczynej (MSS-quad) oraz USG położnicze. Prenatalne badanie genetyczne oznacza badanie płodu (dziecka przed urodzeniem) pod kątem zmian genetycznych. Opcje obejmują amniopunkcję i biopsję kosmówki (CVS). Amniopunkcja jest zwykle przeprowadzana między 15 a 18 tygodniem ciąży. CVS jest zwykle przeprowadzany między 10-12 tygodniem ciąży.

Nowa Zelandia

Testy przesiewowe i kontrole, które mogą zostać zaoferowane obejmują m.in. badanie prenatalne w kierunku zespołu Downa i innych schorzeń. Dostępne są dwie opcje badań przesiewowych dla kobiet, które są w ciąży poniżej 20. tygodnia: badanie skojarzone w pierwszym trymestrze – jest to dostępne, jeśli kobieta jest w mniej niż w 14 tygodniu ciąży (łączy wyniki badania krwi (MSS1) i USG przezierności karkowej z innymi informacjami) oraz badanie przesiewowe surowicy matki w drugim trymestrze. Nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat metod stosowanych w diagnostyce prenatalnej w Nowej Zelandii.

Szkocja

Wszystkim kobietom w ciąży oferowane są badania przesiewowe w celu oceny prawdopodobieństwa wystąpienia u kobiety lub dziecka schorzenia lub choroby chromosomowej. W trakcie ciąży kobiecie oferuje się badania krwi oraz badania USG. Kobiety, których wyniki badań w pierwszym trymestrze wskazują, że ich dziecko ma większe szanse na wystąpienie zespołu Downa, zespołu Edwardsa lub zespołu Patau, oferuje się dalsze badania przesiewowe, zwane nieinwazyjnymi badaniami prenatalnymi, znanymi jako NIPT. Nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat metod stosowanych w diagnostyce prenatalnej w Szkocji.

Szwajcaria

Na Liście Analiz, która jest załącznikiem 3. do rozporządzenia w sprawie świadczeń zdrowotnych znajdują się pozycje dotyczące badań genetycznych (cytogenetycznych oraz molekularnych) w diagnostyce prenatalnej bez wyodrębnienia wnioskowanych interwencji Rapid-FISH oraz MLPA. W zakresie badań prenatalnych stosuje się kontrolę, kontrolę za pomocą USG, prenatalną ocenę ryzyka trisomii 21, 18 i 13, badanie NIPT oraz po konsultacjach w określonych przypadkach – amniopunkcję, biopsję kosmówki, kordocentezę.

USA

Nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat metod stosowanych w diagnostyce prenatalnej w USA. Zakres badań genetycznych jest różny w zależności od stanu i ubezpieczenia.

Wielka Brytania

W Wielkiej Brytanii istnieje szereg badań przesiewowych płodu, które są oferowane w ramach opieki przedporodowej: badanie obrazowe w kierunku anomalii, badanie przesiewowe pod kątem rozszczepu kręgosłupa, badanie przesiewowe w kierunku anemii sierpowatej i talasemii, badanie przesiewowe w kierunku zespołu Downa, biopsja kosmówki (CVS), amniocenteza, badanie w kierunku mukowiscydozy oraz nieinwazyjne badania prenatalne. Nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat metod stosowanych w diagnostyce prenatalnej w Wielkiej Brytanii.

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne – MLPA

- Bocian 2011** Bocian E. et al., Przydatność metody MLPA do szybkiej prenatalnej identyfikacji aneuploidii. Wyniki 409 badań diagnostycznych, *Ginekol Pol.* 2011, 82, 680-684
- Boormans 2011** Boormans E.M. et al., Comparison of Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification and Karyotyping in Prenatal Diagnosis, *Obstet Gynecol* 2010;115:297–303
- Chitty 2012** Chitty L.S. et al., Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA): a reliable alternative for fetal chromosome analysis?, *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(8): 1383–1386, DOI: 10.3109/14767058.2011.636093
- Gerdes 2008** Gerdes T. et al., Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) in prenatal diagnosis—experience of a large series of rapid testing for aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, *Prenat Diagn* 2008; 28: 1119–1125, DOI: 10.1002/pd.2137
- Hochstenbach 2005** Hochstenbach R. et al., Rapid detection of chromosomal aneuploidies in uncultured amniocytes by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), *Prenat Diagn* 2005; 25: 1032–1039, DOI: 10.1002/pd.1247
- Jóźwiak 2013** Jóźwiak A. et al., Analiza efektywności techniki MLPA w inwazyjnej diagnostyce prenatalnej najczęstszych aneuploidii, *Ginekol Pol.* 2013, 84, 682-690
- Kooper 2008** Kooper A.J.A. et al., Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) as a stand-alone test for rapid aneuploidy detection in amniotic fluid cells, *Prenat Diagn* 2008; 28: 1004–1010, DOI: 10.1002/pd.2111
- Opstal 2009** Opstal D. et al., Rapid aneuploidy detection with multiplex ligation-dependent probe amplification: a prospective study of 4000 amniotic fluid samples, *European Journal of Human Genetics* (2009) 17, 112–121
- Slater 2003** Slater H.R. et al., Rapid, high throughput prenatal detection of aneuploidy using a novel quantitative method (MLPA), *J Med Genet* 2003;40:907–912
- Yurdaku 2010** Yurdaku IH. et al., Performance of MLPA as a screening method for aneuploidy in uncultured amniocytes, *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2010; 11: 199-203

Badania pierwotne – Rapid-FISH

- Shah 2019** Shah S. et al., Comparison of QF-PCR and FISH for Aneuploidy Detection in Prenatal Diagnosis, *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2019 Aug, Vol-13(8): GC05-GC10
- Jia 2011** Jia C. et al, Fluorescence in situ hybridization in uncultured amniocytes for detection of aneuploidy in 4210 prenatal cases, *Chin Med J* 2011;124(8):1164-1168
- Van Opstal 2009** Van Opstal D. et al, Rapid aneuploidy detection with multiplexligation-dependent probe amplification: a prospective study of 4000 amniotic fluid samples, *European Journal of Human Genetics* (2009) 17,112–121
- Wyandt 2006** Wyandt H. et al, Correlation of Abnormal Rapid FISH and Chromosome Results from Amniocytes for Prenatal Diagnosis, *Fetal Diagn Ther* 2006;21:235–240
- Luquet 2002** Luquet I. et al, French multi-centric study of 2000 amniotic fluid interphase FISHanalyses from high-risk pregnancies and review of the literature, *Annales de Génétique* 45 (2002) 77–88
- Feldman 2000** Feldman B. et al, Routine Prenatal Diagnosis of Aneuploidy by FISHStudies in High-Risk Pregnancies, *American Journal of Medical Genetics* 90:233–238 (2000)
- Thilaganathan 2000** Thilaganathan B. et al, Effectiveness of prenatal chromosomal analysis using multicolour fluorescent in situ hybridisation, *BJOG* 2000,107(2), pp. 262-266

Rekomendacje kliniczne

- ACOG 2016** The American College of Obstetricians and Gynecologists, Practice Bulletin: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders, 2016, Number 162, doi: 10.1097/AOG.0000000000001405.
- ACOG 2020** The American College of Obstetricians and Gynecologists, Practice Bulletin: Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities, 2020, Numer 226
- ISUOG 2016** International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). (2016). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48(2), 256-268.

- PTG 2009** Kotarski J, Wielgoś M, et al. (2009). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej, <https://www.ptgin.pl/sites/scm/files/2021-09/04.2009%20-W%20TRAKCIE%20AKTUALIZACJI%20-%20Post%20C4%99powanie%20w%20zakresie%20diagnostyki%20prenatalnej.pdf> [dostęp 11.02.2022 r.]
- PTG PTGC 2017** Sieroszewski P, Wielgoś M., Sasiadek M., et al. (2015). Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka w zakresie przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym płodowym DNA. Pozyskano z: <http://ptgc.pl/wytyczne/> [dostęp 11.02.2022 r.]
- RANZCOG 2018** The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, Prenatal screening and diagnostic testing for fetal chromosomal and genetic conditions C-Obs 59, https://ranzcof.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Prenatal-screening_1.pdf?ext=.pdf [dostęp: 14.09.2021 r.]
- SOGC, CCMG 2017** Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) Genetics Committee and the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG) Clinical Practice Committee. No. 348-Joint SOGC-CCMG Guideline: Update on Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Fetal Anomalies, and Adverse Pregnancy Outcomes. September 2017, [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(17\)30070-1/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(17)30070-1/pdf) [dostęp: 14.02.2022 r.]

Pozostałe publikacje

- AHS 2015** Alberta Health Services, Laboratory Bulletin, 2015, <https://www.albertahealthservices.ca/assets/wf/lab/wf-lab-bulletin-copy-number-variant-follow-up-policy-genetics.pdf> [dostęp: 5.10.2021]
- AOTMiT PKB** <https://www2.aotm.gov.pl/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 5.10.2021]
- Analysenliste e 2021** Krankenpflege-Leistungsverordnung KLV, Anhang 3 Analysenliste, Ausgabe vom 01.07.2021, <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/leistungen-und-tarife/Analysenliste/analysenliste-per-1-7-2021.pdf.download.pdf/Analysenliste%20vom%2001.07.2021.pdf> [dostęp: 5.10.2021]
- Bundesamt für Gesundheit BAG, Tarifsysteem TARMED
- BAG 2019** <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Aerztliche-Leistungen-in-der-Krankenversicherung/Tarifsysteem-Tarmed.html> [dostęp: 21.09.2021]
- Boormans 2010** Boormans, E. M., Birnie, E., Oepkes, D., Galjaard, R. J., Schuring-Blom, G. H., & van Lith, J. M. (2010). Comparison of multiplex ligation-dependent probe amplification and karyotyping in prenatal diagnosis. *Obstetrics & Gynecology*, 115(2), 297-303.
- Boormans 2012** Boormans, E., Birnie, E., Hoffer, M. J., Macville, M. V., Galjaard, R. J., Schuring-Blom, G. H., ... & van Lith, J. M. (2012). Economic evaluation of multiplex ligation-dependent probe amplification and karyotyping in prenatal diagnosis: a cost-minimization analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 285(1), 67-75.
- Drug Device Alerts** <https://mhra.gov.filecamp.com/s/F1EWLjSjRDi5qxQ6/d> [dostęp:17.12.2021]
- e-seimas 2014** LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS ĮSAKYMAS, DĖL GENETIKOS ASMENS SVEIKATOS PRIEŽIŪROS PASLAUGŲ TEIKIMO INDIKACIJŲ IR ŠIŲ PASLAUGŲ IŠLAIDŲ APMOKĖJIMO PRIVALOMOJO SVEIKATOS DRAUDIMO FONDO BIUDŽETO LĖŠOMIS TVARKOS APRAŠO PATVIRTINIMO, 2014 m. gruodžio 31 d. Nr. V-1458, <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/493feea0952611e4b92e9028929aad91> [dostęp: 5.10.2021]
- Eurocat 2010** European Surveillance of congenital anomalies, Prenatal Screening Policies in Europe, 2010, <https://www.orpha.net/actor/Orphanews/2010/doc/Special-Report-Prenatal-Screening-Policies.pdf> [dostęp: 5.10.2021]
- Eurocat** Prevalence charts and tables https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en [dostęp: 17.02.2022]
- Gekas 2011** Gekas, J., van den Berg, D. G., Durand, A., Vallée, M., Wildschut, H. I. J., Bujold, E., ... & Reinharz, D. (2011). Rapid testing versus karyotyping in Down's syndrome screening: cost-effectiveness and detection of clinically significant chromosome abnormalities. *European Journal of Human Genetics*, 19(1), 3-9.
- Gendiagnostikgesetz – GenDG** Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG) § 15 Vorgeburtliche genetische Untersuchungen, http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/_15.html [dostęp: 5.10.2021]
- GOV.GR** GOV.GR, Prenatal screening tests as well as tests for early diagnosis of diseases, <https://www.gov.gr/en/sdg/healthcare/public-preventive-healthcare-measures/general/prenatal-screening-tests-as-well-as-tests-for-early-diagnosis-of-diseases> [dostęp: 5.10.2021]

Government of Canada	Government of Canada, Genetic testing and screening, https://www.canada.ca/en/public-health/services/fertility/genetic-testing-screening.html [dostęp: 5.10.2021]
Hanquet 2018	Hanquet G. et al., Belgian Health Care Knowledge Centre. The use of whole genome sequencing in clinical practice: challenges and organisational considerations for Belgium. KCE report 300, 2018, https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_300_Whole_genome_Sequencing_Report.pdf [dostęp: 5.10.2021]
Health Navigator NZ	Health Navigator New Zealand, Pregnancy screening tests and checks, https://www.healthnavigator.org.nz/health-a-z/p/pregnancy-screening-tests-and-checks/ [dostęp: 5.10.2021]
HSE	Ireland's Health Services, Types of pregnancy screening tests, https://www2.hse.ie/wellbeing/child-health/screening-tests-during-pregnancy/types-of-pregnancy-screening-tests.html [dostęp: 5.10.2021]
Kadasi 2015	Kadasi L., Frantisek C., Genetics and genomic medicine in Slovakia, Molecular Genetics and Genomic Medicine, 2014, doi: 10.1002/mgg3.122, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4299710/pdf/mgg30003-0008.pdf [dostęp: 5.10.2021]
Keskhaigla Sünnitusmaja – Tallinna Keskhaigla	Keskhaigla Sünnitusmaja – Tallinna Keskhaigla Screenings during pregnancy, https://www.sunnitusmaja.ee/en/pregnancy/maternity-counselling-centre/screenings-during-pregnancy/ [dostęp: 5.10.2021]
KLV 2021	Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung ¹ (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV), https://fedlex.data.admin.ch/filestore/fedlex.data.admin.ch/eli/cc/1995/4964_4964_4964/20210101/de/pdf-f-a/fedlex-data-admin-ch-eli-cc-1995-4964_4964_4964-20210101-de-pdf-a.pdf [dostęp: 5.10.2021]
MAUDE	MAUDE Adverse Event Report: ABBOTT MOLECULAR, INC. PROBECHek UROVISION CONTROL SLIDE TEST, FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION (FISH), FOR BLADDER CANCER DETECTION, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/detail.cfm?mdrfoi__id=9747843&pc=NSD [dostęp: 17.12.2021]
Materna-Kiryłuk 2014	Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych jako źródło danych do badań epidemiologicznych, etiologicznych i planowania opieki medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2014
My Health Alberta	My Health Alberta, Genetics services in Alberta, https://myhealth.alberta.ca/genetics/genetics-services-in-alberta [dostęp: 5.10.2021]
NBP	Narodowy Bank Polski, Tabela A kursów średnich – archiwum, Tabela nr 036/A/NBP/2022 z dnia 2022-02-22, https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html [dostęp: 23.02.2022]
NCT UK	National Childbirth Trust, Antenatal screening in pregnancy, https://www.nct.org.uk/pregnancy/tests-scans-and-antenatal-checks/antenatal-screening-pregnancy [dostęp: 5.10.2021]
NHS 2018	National Health Service, 2018, 2018/2019 final draft National Genomic Test Directory FAQ, https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/national-genomic-test-directory-faqs.pdf [dostęp: 5.10.2021]
NHS 2021	National Health Service, 2021, National Genomic Test Directory, https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/ [dostęp: 5.10.2021]
NHS GMS	National Health Service, NHS Genomic Medicine Service, https://www.england.nhs.uk/genomics/nhs-genomic-med-service/ [dostęp: 5.10.2021]
NHS Inform	National Health Service, Pregnancy screening, https://www.nhsinform.scot/healthy-living/screening/pregnancy/pregnancy-screening [dostęp: 12.10.2021]
NIK 2016	NIK o dostępności badań prenatalnych, https://www.nik.gov.pl/najnowsze-informacje-o-wynikach-kontroli/nik-o-dostepnosci-badan-prenatalnych.html [dostęp: 17.02.2022]
Piotrowski 2012	Piotrowski, K., Henkelman, M., & Zajączek, S. 2012. Will the new molecular karyotyping BACs-on-Beads™ technique replace the traditional cytogenetic prenatal diagnostics? Preliminary reports. Ginekologia Polska, 83(4).
PQStat	PQStat, Ocena testu diagnostycznego, https://pqstat.pl/?mod_f=diagnoza [dostęp: 25.02.2022]
QPSP 2020	Québec Prenatal Screening Program, 2020, https://www.quebec.ca/en/health/advice-and-prevention/screening-and-carrier-testing-offer/quebec-prenatal-screening-program [dostęp: 5.10.2021]
Sagi-Dain 2021	Sagi-Dain L, et al, (2021) Trends in Non-invasive Prenatal Screening and Invasive Testing in Denmark (2000–2019) and Israel (2011–2019). Front. Med. 8:768997

-
- SAMW 2011** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, Genetik im medizinischen Alltag Ein Leitfaden für die Praxis, 2011, https://www.samw.ch/dam/jcr:e7c2f6b4-73dc-47ba-8afc-32373fb30171/leitfaden_samw_genetik.pdf [dostęp: 5.10.2021]
- Stembalska 2011** Stembalska A. et al, Nieinwazyjne badania prenatalne w diagnostyce aneuploidii chromosmów 13, 18 i 21 – aspekty teoretyczne i praktyczne, Ginekol Pol. 2011, 82, 126-132
- The Royal Women's Hospital** Genetic testing in pregnancy, <https://www.thewomens.org.au/health-information/pregnancy-and-birth/now-you-are-pregnant/genetic-testing-in-pregnancy> [dostęp: 5.10.2021]
- URPL** http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/FSN_MRC-Holland_25.05.2018.pdf [dostęp: 17.12.2021]
- Waddell 2017** Waddell, K., & Wilson, M. G., Rapid Synthesis: Examining the Public Provision and Funding of Clinical Genetic Tests, 2017, <https://macsphere.mcmaster.ca/bitstream/11375/22549/1/Examining%20the%20Public%20Provision%20and%20Funding%20of%20Clinical%20Genetic%20Tests.pdf> [dostęp: 5.10.2021]
- Waddell 2017a** Waddell K., et. al., Rapid Synthesis: Examining the Public Provision and Funding of Clinical Genetic Tests 30-day response, 2017, <https://macsphere.mcmaster.ca/handle/11375/22549> [dostęp: 5.10.2021]

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących MLPA

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla MLPA (data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2021)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: (("multiplex ligation dependent probe amplification"[Title/Abstract] OR "mlpa"[Title/Abstract]) AND ("Prenatal Diagnosis"[MeSH Terms] OR "prenatal diagnoses"[Title/Abstract] OR "intrauterine diagnoses"[Title/Abstract] OR "antenatal diagnosis"[Title/Abstract] OR "Prenatal"[Title/Abstract] OR "fetal screening"[Title/Abstract] OR "Antenatal"[Title/Abstract] OR "Fetal"[Title/Abstract]))	382

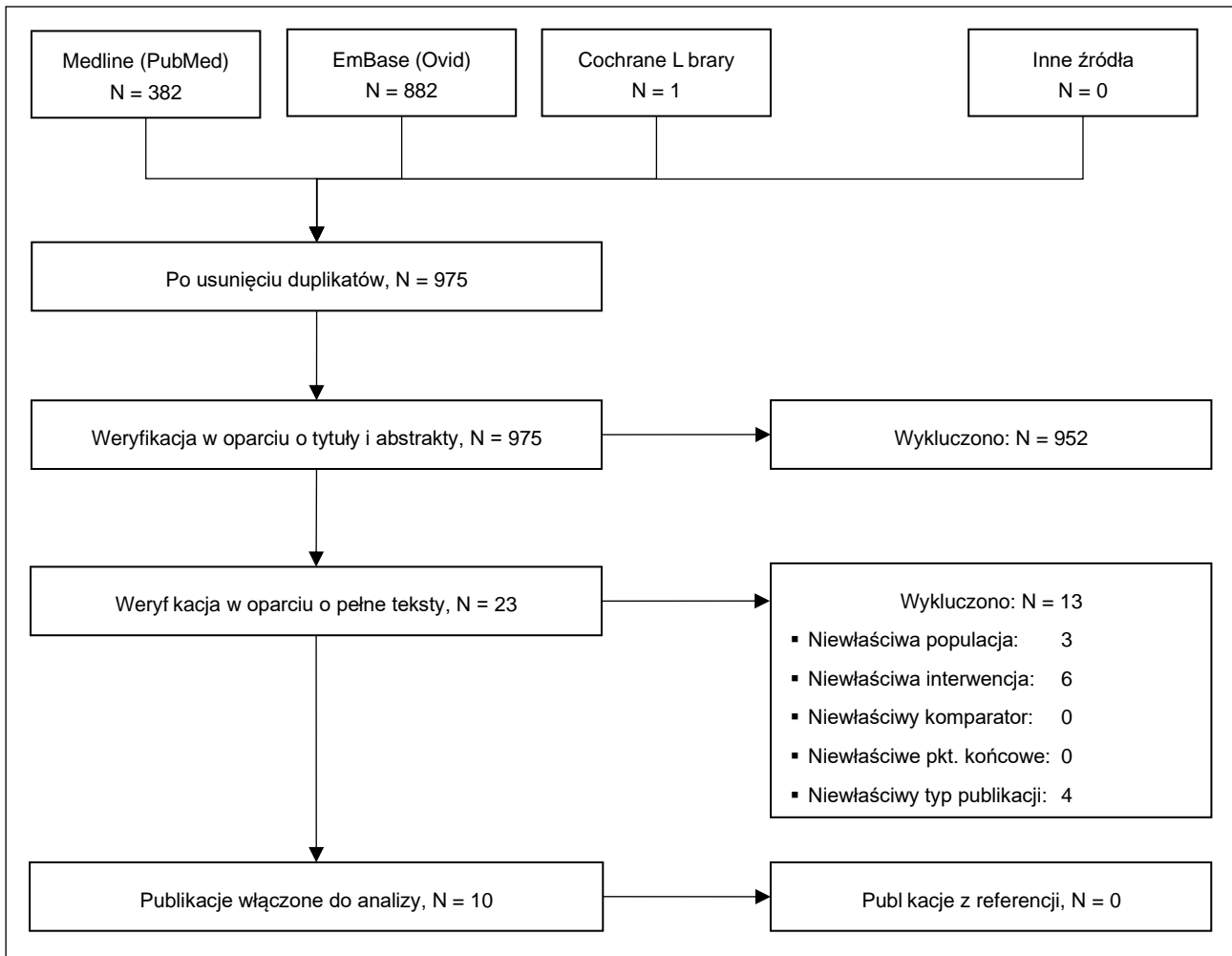
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid dla MLPA (data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2021)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp multiplex ligation dependent probe amplification/	7186
2	multiplex ligation dependent probe amplification.ab,kw,ti.	4703
3	mlpa.ab,kw,ti.	6452
4	1 or 2 or 3	9681
5	exp prenatal diagnosis/	114391
6	prenatal.ab,kw,ti.	128106
7	antenatal.ab,kw,ti.	54712
8	fetal.ab,kw,ti.	318911
9	intrauterine.ab,kw,ti.	72935
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	528051
11	4 and 10	882

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla MLPA (data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2021)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(multiplex ligation dependent probe amplification):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	52
#2	(mlpa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48
#3	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] explode all trees	851
#4	(prenatal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7309
#5	(antenatal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4913
#6	(fetal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12499
#7	(intrauterine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7015
#8	#1 or #2	70
#9	#3 or #4 or #5 or #6 or #7	26118
#10	#8 and #9	1

11.2. Diagram selekcji badań MLPA



11.3. Publikacje wykluczone MLPA

Tabela 37. Wykluczone publikacje wraz z powodem wykluczenia

Badanie	Powód wykluczenia
Boormans 2008	Typ publikacji – protokół badania
Chen 2012	Typ publikacji – opis przypadku
Desphande 2010	Interwencja – badanie materiału z poronień
Fauret 2009	Typ publikacji – brak tekstu w języku polskim lub angielskim
Hamidah 2014	Populacja – liczebność populacji mniejsza niż 100
Kooper 2009	Populacja – niewłaściwa populacja
Konialis 2015	Interwencja – różne metody diagnostyczne na przestrzeni lat
McClelland 2011	Interwencja – badanie materiału z poronień i aborcji
Omrani 2014	Interwencja – badanie krwi obwodowej
Schouten 2019	Typ publikacji – protokół laboratoryjny
Stefekova 2021	Populacja – trisomia 13, 18, 21, X u płodu w kryteriach wykluczenia
Wu 2019	Interwencja – badany materiał pochodził z aborcji
Sarvestani 2021	Interwencja – badany materiał pochodził z martwych płodów

11.4. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy MLPA

Tabela 38. Charakterystyka publikacji – MLPA

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bocian 2011</p> <p>Polska</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Adaptacja i ocena przydatności metody MLPA do szybkiej diagnostyki prenatalnej aneuploidii chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe, • prospektywne <p><u>Test oceniany:</u> MLPA (zestaw sond SALSA MLPA P095, MRC-Holland)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy (amniopunkcja)</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety w 16-18 tygodniu ciąży.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wskazaniem do wykonania badania prenatalnego był wiek ciężarnych (64,3% przypadków), nieprawidłowy wynik przesiewowego testu biochemicznego (17,1% badań), nieprawidłowy wynik badania USG (12,5% badań) oraz inne przyczyny (6,11% badań).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność próby:</u> n= 409 - każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie wyniku badania • odsetek próbek z wykrytą aberracją chromosomową • odsetek wyników fałszywie pozytywnych i fałszywie negatywnych • bezwzględna czułość i swoistość testu • zgodność między metodami

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Boormans 2011</p> <p>Holandia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant z The Netherlands Organization for Health Research and Development.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena przydatności metody MLPA do szybkiej diagnostyki prenatalnej aneuploidii chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe, prospektywne, kohortowe, diagnostyczne w warunkach rutynowej praktyki klinicznej, • hipoteza: noninferiority • zaślepiiony personel laboratoryjny, • badanie podzielono na 2 fazy: <ul style="list-style-type: none"> ○ faza 1: mediana czasu 6 miesięcy, wyniki nie były przekazywane pacjentkom (szkolenie personelu) ○ faza 2: przekazywanie wyników pacjentkom <p><u>Test oceniany:</u> MLPA (zestaw sond SALSA MLPA P095, MRC-Holland)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy (amniopunkcja)</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety w ciąży pojedynczej z grup ryzyka wystąpienia aneuploidii u płodu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wskazaniami do przeprowadzenia amniopunkcji były: wiek ciężarnej powyżej 36 lat, zwiększone ryzyko zespołu Downa u płodu stwierdzone w badaniu przesiewowym, niepokój rodziców.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Amniopunkcja wykonana w innym wskazaniu niż podejrzenie aneuploidii</p> <p><u>Liczebność próby:</u> n= 4585 - każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie wyników badania • odsetek próbek z wykrytą aberracją chromosomową • dokładność diagnostyczna • czułość • swoistość • czas między amniopunkcją a autoryzacją wyniku (faza 1)/ poinformowaniem kobiet w ciąży (faza 2) • średnia redukcja czasu • zgodność między metodami • koszt badania
<p>Chitty 2012</p> <p>Wielka Brytania</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Praca została ufundowana przez the charity Newlife oraz NHS Biomedical Research Centre, the Great Ormond Street Children's Charity.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena niezawodności metody MLPA w diagnostyce prenatalnej w kierunku wykrycia nieprawidłowości chromosomowych.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe, • prospektywne, • zaślepiiony personel laboratoryjny. <p><u>Test oceniany:</u> MLPA (zestaw sond P070-B and P290-B1, MRC-Holland)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie, QF-PCR</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> komórki trofoblastu (biopsja kosmówki) lub płyn owodniowy (amniopunkcja)</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety w ciąży z grup bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia wad genetycznych u płodu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wskazaniami do diagnostyki prenatalnej były: zwiększone ryzyko zespołu Downa wykazane w badaniu przesiewowym (85%), nosicielstwo translokacji przez rodziców (1,3%), stwierdzona aneuploidia w przeszłości lub wskazania genetyczne (10,5%).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność próby:</u> n= 476 - każdą z próbek analizowano trzema testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek nieprawidłowości chromosomalnych i rearanżacji w badanej populacji

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gerdes 2008</p> <p>Dania</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena przydatności metody MLPA do szybkiej diagnostyki prenatalnej aneuploidii chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe, • prospektywne. <p><u>Test oceniany:</u> MLPA (zestaw sond SALSA P095, MRC-Holland)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> komórki trofoblastu (biopsja kosmówki) lub płyn owodniowy (amniopunkcja)</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety w ciąży z grupy ryzyka wystąpienia aneuploidii u płodu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> U większości kobiet wysokie ryzyko stwierdzono poprzez rutynowe pomiary matczynych markerów serologicznych w połączeniu z pomiarem przezierności karkowej płodu w pierwszym trymestrze, a u mniejszej części poprzez wykrywanie nieprawidłowości strukturalnych płodu za pomocą USG lub przez informacje o rodzinnej historii nieprawidłowości chromosomowych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność próby:</u> n= 3977, w tym 2400 próbek biopsji kosmówki i 1525 próbek płynu owodniowego - każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie wyników badania (ang. conclusive result) • odsetek wyników fałszywie negatywnych
<p>Hochstenbach 2005</p> <p>Holandia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena przydatności metody MLPA do szybkiej diagnostyki prenatalnej aneuploidii chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe, • prospektywne badanie kliniczne, • analizę danych z testów MLPA przeprowadzono bez znajomości wyników kariotypowania. <p><u>Test oceniany:</u> MLPA (P001 kit, MRC-Holland)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy (amniopunkcja)</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety w ciąży o zróżnicowanym ryzyku wystąpienia aneuploidii u płodu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Na amniopunkcję kierowano kobiety z niskim ryzykiem wad płodu (wiek matki ≥ 36 lat) oraz z wysokim ryzykiem wad płodu (nieprawidłowości w USG lub wysokie ryzyko wystąpienia zespołu Downa na podstawie badań przesiewowych surowicy i/lub pomiaru przezierności karku).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność próby:</u> n= 527 - każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie wyników badania (ang. conclusive result) • czułość • swoistość • odsetek próbek z wykrytą aberracją chromosomową • odsetek wyników fałszywie pozytywnych i fałszywie negatywnych
<p>Jóźwiak 2013</p> <p>Polska</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Ustalenie efektywności metody MLPA w prenatalnej diagnostyce najczęściej występujących aneuploidii (chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y) oraz porównanie wyników uzyskanych tą metodą z wynikami rutynowych technik prążkowych.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u> jednośrodkowe, prospektywne.</p> <p><u>Test oceniany:</u> MLPA (zestaw sond SALSA MLPA P095, MRC-Holland)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjentki o podwyższonym ryzyku aberracji chromosomowych u płodu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wskazania do przeprowadzenia amniopunkcji obejmowały: nieprawidłowy obraz USG płodu, wiek > 35 r.ż., aberracje chromosomowe w wywiadzie, diagnostyka choroby monogenowej i inne.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność próby:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie wyników badania • odsetek próbek z wykrytą aberracją chromosomową • czułość • swoistość

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Analizowany materiał:</u> komórki trofoblastu (biopsja kosmówki) lub płyn owodniowy (amniopunkcja)</p>	<p>n=195, w tym 92 próbki biopsji kosmówki i 103 próbki płynu owodniowego - każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	
<p>Kooper 2008 Holandia <u>Źródło finansowania:</u> b.d. <u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena aplikacji metody MLPA jako samodzielnego testu do wykrywania aneuploidii chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y w rutynowej diagnostyce prenatalnej.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe, • prospektywne, • badanie podzielono na 2 fazy: <ul style="list-style-type: none"> ○ faza 1: wyn ki nie były przekazywane pacjentkom i lekarzom, ○ faza 2: przekazywanie wyn ków pacjentkom i lekarzom. <p><u>Test oceniany:</u> MLPA (kit P095)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy (amniopunkcja)</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety w ciąży o zróżnicowanym ryzyku wystąpienia aneuploidii u płodu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wskazania do przeprowadzenia amniopunkcji obejmowały: zaawansowany wiek matki, zwiększone ryzyko wad płodu stwierdzone w badaniach przesiewowych w I trymestrze ciąży, nieprawidłowy obraz USG płodu i inne.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność próby:</u> n= 1000, w tym w fazie 1 przeanalizowano 400 próbek, a w fazie 2 600 próbek - każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie wyn ku badania • odsetek próbek z wykrytą aberracją chromosomową • bezwzględna i względna czułość • bezwzględna swoistość testu
<p>Opstal 2009 Holandia <u>Źródło finansowania:</u> b.d. <u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena przydatności metody MLPA w diagnostyce prenatalnej.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe, • prospektywne, • analizę danych z testów MLPA przeprowadzono bez znajomości wyników pozostałych testów. <p><u>Test oceniany:</u> MLPA (SALSA MLPA P095 kit, MRC-Holland)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie, interfazowy FISH</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy (amniopunkcja)</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety w ciąży.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Amniopunkcje przeprowadzone z dowolnych wskazań w ramach diagnostyki prenatalnej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność próby:</u> n= 4000 (analizowanych MLPA i kariotypowaniem, w tym 505 próbek analizowanych również metodą Rapid-FISH)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie wyniku badania • odsetek próbek z wykrytą aberracją chromosomową • czułość • swoistość
<p>Slater 2003 Australia <u>Źródło finansowania:</u></p>	<p><u>Cel:</u> Ocena przydatności MLPA jako alternatywnej metody wykrywania aneuploidii chromosomów 13, 18, 21, X i Y.</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety w ciąży o zróżnicowanym ryzyku wystąpienia aneuploidii u płodu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie wyniku badania • odsetek próbek z wykrytą aberracją chromosomową

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>grant z Murdoch Children's Research Institute, ANZ Trustees oraz the National Health and Medical Research Council of Australia.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe, • prospektywne, zaślepione, w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. <p><u>Test oceniany:</u> MLPA (MLPA-Trisomy test kit P001, MRC Holland)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie, interfazowy FISH</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy (amniopunkcja)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Do amniopunkcji kwalifikowano kobiety z grup od małego ryzyka (niepokój rodziców) do bardzo dużego ryzyka (znane nieprawidłowości kliniczne oceniane za pomocą ultrasonografii i (lub) badania przesiewowego surowicy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Próbka płynu owodniowego została zanieczyszczona krwią podczas pobierania.</p> <p><u>Liczebność próby:</u> n= 492 - każdą z próbek analizowano trzema testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek wyników fałszywie pozytywnych • odsetek wyników fałszywie negatywnych • zgodność między metodami
<p>Yurdakul 2010</p> <p>Turcja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena przydatności MLPA jako alternatywnej metody wykrywania aneuploidii chromosomów 13, 18, 21, X i Y.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe, • prospektywne, zaślepione, w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. <p><u>Test oceniany:</u> MLPA (SALSA MLPA kit P095)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie, interfazowy FISH</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy (amniopunkcja)</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety w ciąży o zróżnicowanym ryzyku wystąpienie aneuploidii u płodu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Przyczyny kierowania na amniopunkcję obejmowały wszystkie wskazania rozpoznania prenatalnego, w tym wiek matki (≥ 35), zwiększone ryzyko zespołu Downa na podstawie badań przesiewowych surowicy matki i/lub pomiaru grubości karku, nieprawidłowości wykryte w USG lub niepokój.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność próby:</u> n= 500 - każdą z próbek analizowano trzema testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • czułość • swoistość • uzyskanie wyniku badania • odsetek próbek z wykrytą aberracją chromosomową • odsetek wyników fałszywie pozytywnych • zgodność między metodami

11.4.1. Charakterystyka badanego materiału

Tabela 39. Charakterystyka badanego materiału – odsetek próbek, dla których uzyskano rozstrzygający wynik badania MLPA

Publikacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Test oceniany	Test referencyjny	Wyniki	
					%	n/N
Jóźwiak 2013	aneuploidia chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y	komórki trofoblastu lub amniocyty	MLPA	kariotypowanie	92,3%, w tym: - kosmówka: 95,7% - płyn owodniowy: 88,4%	180/195, w tym: - kosmówka: 88/92 - płyn owodniowy: 91/103
Bocian 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	79,2%	324/409
Boormans 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	98,4%	4510/4585
Yurdakul 2010	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie, rapid-FISH	98%	490/500
Opstal 2009	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	98,3%	3932/4000
Gerdes 2008	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	komórki trofoblastu lub amniocyty	MLPA	kariotypowanie	95,4%, w tym: - kosmówka: 97,1% - płyn owodniowy: 92,9%	3747/3925, w tym: - kosmówka: 2330/2400 - płyn owodniowy: 1417/1525
Kooper 2008	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	99,2%	992/1000
Hochstenbach 2005	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie	98,1%	517/527
Slater 2003	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA	kariotypowanie, rapid-FISH	100%	492/492

11.4.2. Charakterystyka badanej populacji

Tabela 40. Charakterystyka badanej populacji – odsetek próbek z wykrytą aberracją chromosomową

Publikacja	Analizowana populacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Testy diagnostyczne	Wyniki	
					%	n/N
Jóźwiak 2013	Pacjentki o podwyższonym ryzyku aberracji chromosomowych u płodu.	aneuploidia chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y	komórki trofoblastu lub amniocyty	MPLA, kariotypowanie	26,7%	52/195
				MLPA	21,0%	41/195
				kariotypowanie	25,6%	50/195
Chitty 2012	Kobiety w ciąży z grup bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia wad genetycznych u płodu.	nieprawidłowości chromosomowych i rearanżacje	komórki trofoblastu lub amniocyty	MLPA, kariotypowanie, QF-PCR	39,9%	190/476
				MLPA	35,1%	167/476
				kariotypowanie	39,9%	190/476
				QF-PCR	33,6%	160/476

Publikacja	Analizowana populacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Testy diagnostyczne	Wyniki	
					%	n/N
Bocian 2011	Kobiety w 16-18 tygodniu ciąży.	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA, karyotypowanie	4,9%	16/324
Boormans 2011	Kobiety w ciąży pojedynczej z grup ryzyka wystąpienia aneuploidii u płodu.	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA	2,1%	98/4585
				karyotypowanie	2,7%	124/4585
Yurdakul 2010	Kobiety w ciąży o zróżnicowanym ryzyku wystąpienia aneuploidii u płodu.	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA, karyotypowanie, rapid-FISH	5,6%	28/500
Opstal 2009	Kobiety w ciąży.	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MLPA, karyotypowanie	5,8%	230/4000
				MLPA	3,7%	149/4000
Koooper 2008	Kobiety w ciąży o zróżnicowanym ryzyku wystąpienia aneuploidii u płodu.	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz inne, mniej typowe aberracje chromosomowe	amniocyty	MPLA	5,4%	54/1000
				karyotypowanie	7,8%	78/1000
Hochstenbach 2005	Kobiety w ciąży o zróżnicowanym ryzyku wystąpienia aneuploidii u płodu.	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	MLPA, karyotypowanie	4,6%	24/572
Slater 2003	Kobiety w ciąży o zróżnicowanym ryzyku wystąpienia aneuploidii u płodu.	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X, Y	amniocyty	MLPA, karyotypowanie; rapid-FISH	3,7%	18/492

11.5. Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących Rapid-FISH

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla Rapid-FISH (data ostatniego wyszukiwania: 14.12.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"rapid fluorescence in situ hybridization" [MeSH Terms]	0
2	"rapid fluorescence in situ hybridization" [Title/Abstract]	21
3	"Rapid-FISH" [MeSH Terms]	0
4	"Rapid-FISH" [Title/Abstract]	37
5	"Rapid FISH" [Title/Abstract]	37
6	"Rapid" [Title/Abstract] AND "FISH" [Title/Abstract]	6947
7	"Interphase FISH" [Title/Abstract]	792
8	"Interphase" [Title/Abstract] AND "FISH" [Title/Abstract]	2690
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	9417
10	"prenatal diagnosis" [MeSH Terms]	77695
11	"prenatal diagnosis" [Title/Abstract]	24339
12	"antenatal diagnosis" [Title/Abstract]	2612

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
13	"intrauterine diagnosis" [Title/Abstract]	187
14	"fetal screening" [Title/Abstract]	102
15	"chromosome aberrations" [MeSH Terms]	157888
16	"sex chromosome aberrations" [MeSH Terms]	7017
17	"chromosome aberrations" [Title/Abstract]	7430
18	"chromosome abnormality" [Title/Abstract]	1535
19	"chromosome abnormalities" [Title/Abstract]	5588
20	"cytogenetic abnormalities" [Title/Abstract]	3717
21	"cytogenetic aberrations" [Title/Abstract]	872
22	"aneuploidy" [MeSH Terms]	47982
23	"aneuploidy" [Title/Abstract]	15176
24	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	243457
25	#9 AND #24	2135
26	#9 AND #24 Filters: English, Polish, Humans	1788

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid dla Rapid-FISH (data ostatniego wyszukiwania: 14.12.2021 r.)

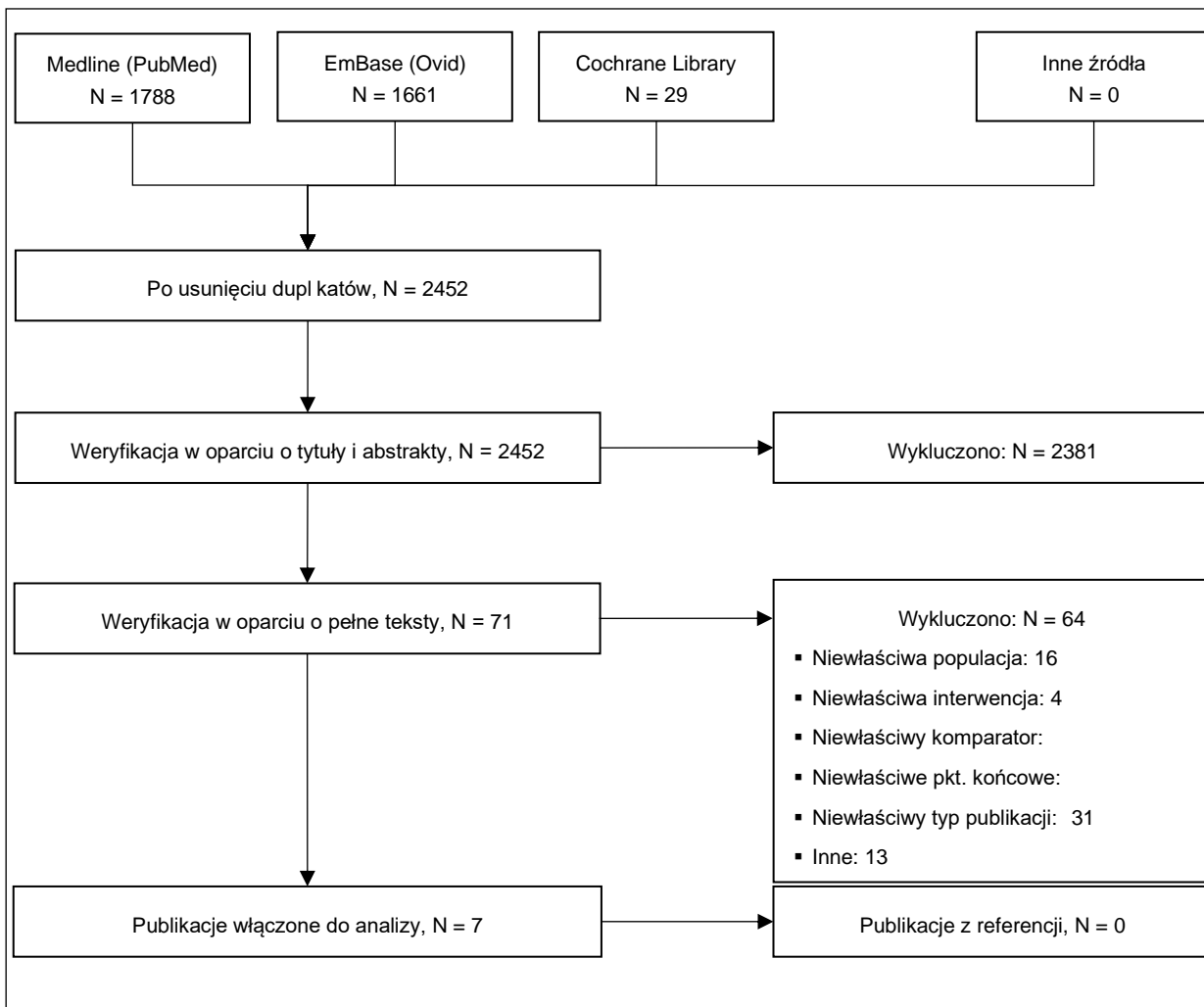
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	rapid fluorescence in situ hybridization/	0
2	rapid fluorescence in situ hybridization.ab,kw,ti.	23
3	Rapid-FISH/	0
4	Rapid-FISH.ab,kw,ti.	58
5	Rapid FISH.ab,kw,ti.	58
6	(Rapid and FISH).ab,kw,ti.	8466
7	Interphase FISH.ab,kw,ti	1456
8	(Interphase and FISH).ab,kw,ti.	3974
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	12179
10	prenatal diagnosis/	60193
11	prenatal diagnosis.ab,kw,ti.	34051
12	antenatal diagnosis.ab,kw,ti.	3940
13	intrauterine diagnosis.ab,kw,ti.	252
14	fetal screening.ab,kw,ti.	158
15	chromosome aberrations/	61701
16	sex chromosome aberrations/	2898
17	chromosome aberrations.ab,kw,ti.	8621
18	chromosome abnormality.ab,kw,ti.	2120
19	chromosome abnormalities.ab,kw,ti.	5708
20	cytogenetic abnormalities.ab,kw,ti.	7107
21	cytogenetic aberrations.ab,kw,ti.	1625
22	aneuploidy/	25947
23	aneuploidy.ab,kw,ti.	22208
24	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	161430
25	9 and 24	2090
26	limit 25 to (abstracts and human and (english or polish))	1661

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla Rapid-FISH (data ostatniego wyszukiwania: 14.12.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(rapid fluorescence in situ hybridization):ti,ab,kw	17

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
2	(Rapid-FISH):ti,ab,kw	0
3	(Rapid FISH):ti,ab,kw	77
4	Rapid:ti,ab,kw AND FISH:ti,ab,kw	77
5	(Interphase FISH):ti,ab,kw	34
6	Interphase:ti,ab,kw AND FISH:ti,ab,kw	34
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	115
8	MeSH descriptor: [prenatal diagnosis] explode all trees	855
9	(prenatal diagnosis):ti,ab,kw	1178
10	(antenatal diagnosis):ti,ab,kw	632
11	(intrauterine diagnosis):ti,ab,kw	837
12	(fetal screening):ti,ab,kw	596
13	MeSH descriptor: [chromosome aberrations] explode all trees	558
14	MeSH descriptor: [sex chromosome aberrations] explode all trees	24
15	(chromosome aberrations):ti,ab,kw	323
16	(chromosome abnormality):ti,ab,kw	127
17	(chromosome abnormalities):ti,ab,kw	407
18	(cytogenetic abnormalities):ti,ab,kw	366
19	(cytogenetic aberrations):ti,ab,kw	136
20	MeSH descriptor: [aneuploidy] explode all trees	184
21	(aneuploidy):ti,ab,kw	445
22	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	4582
23	#7 AND #22	29

11.6. Diagram selekcji badań Rapid-FISH



11.7. Publikacje wykluczone Rapid-FISH

Tabela 41. Wykluczone publikacje wraz z powodem wykluczenia

Badanie	Powód wykluczenia
Basaran 2020	Niewłaściwy typ publikacji
Braha 2013	Niewłaściwy typ publikacji
Brun 2018	Niewłaściwy typ publikacji
Bryndorf 1997	Nie odnaleziono pełnego tekstu
Bryndorf 2000	Nieadekwatna populacja, analiza łącznie z próbkami krwi od noworodków
Cacheux 1994	Publikacja opublikowana przez 2000 rokiem
Cai 1999	Nie odnaleziono pełnego tekstu
Caine 2005	Niewłaściwy typ publikacji
Choolani 2007	Niewłaściwa interwencja (Fast FISH)
De Moraes-Malinverni 2016	Niewłaściwy typ publikacji
Dickinson 2009	Niewłaściwy typ publikacji
E ben 1998	Dane uwzględnione w publikacji Eiben 1999
E ben 1999	Publikacja opublikowana przez 2000 rokiem
Evans 2006	Populacja – liczebność populacji poniżej 100 osób

Badanie	Powód wykluczenia
Farra 2020	Niewłaściwy typ publikacji
Fauzdar 2013	Niewłaściwy typ publikacji
Fiddler 2001	Niewłaściwy typ publikacji
Galehdari 2018	Populacja – liczebność populacji poniżej 100 osób
Goumy 2004	Niewłaściwy typ publikacji
Ho 2010	Populacja – liczebność populacji poniżej 100 osób
Ho 2012	Niewłaściwy typ publikacji
Homer 2003	Niewłaściwy typ publikacji
Jobanputra 2001	Niewłaściwy typ publikacji
Jobanputra 2002	Niewłaściwy typ publikacji
Klinger 1992	Publikacja opublikowana przez 2000 rokiem
Kim 1999	Niewłaściwy typ publikacji
Laczmanska 2007	Niewłaściwy typ publikacji
Lecerq 2008	Niewłaściwy typ publikacji
Leung 2001	Niewłaściwy typ publikacji
Leung 2004	Brak osobnych wyników dla FISH
Lev 2005	Populacja – liczebność populacji poniżej 100 osób
Li 2002	Nie odnaleziono pełnego tekstu
Li 2019	Niewłaściwy typ publikacji
Li 2020	Niewłaściwy typ publikacji
Liehr 2005	Niewłaściwy typ publikacji
Lim 2002	Niewłaściwy typ publikacji
Locatelli 2005	Niewłaściwy typ publikacji
Mennicke 2003	Brak osobnych wyników dla FISH
Mercier 1995	Nie odnaleziono pełnego tekstu
Moatter 2007	Niewłaściwy typ publikacji
Mohaddes 2005	Nieadekwatna interwencja; amplifikacja przed FISH
Moore 2000	Niewłaściwy typ publikacji
Morris 1999	Publikacja opublikowana przez 2000 rokiem
Nagesh Rao 1993	Populacja – liczebność populacji poniżej 100 osób
Pergament 2000	Niewłaściwy typ publikacji
Pettenati 2002	Populacja – liczebność populacji poniżej 100 osób
Pietrzyk 2017	Populacja – liczebność populacji poniżej 100 osób
Sawa 2001	Niewłaściwy typ publikacji
Spathas 1994	Publikacja opublikowana przez 2000 rokiem
Tan 2000	Niewłaściwy typ publikacji
Tepperberg 2001	Niewłaściwy typ publikacji
Toth 2001	Niewłaściwy typ publikacji
Toutain 2010	Niewłaściwy typ publikacji
Toutain 2016	Nieadekwatna interwencja (Q-FISH technique)
Van den Berg 1997	Niewłaściwy typ publikacji
Van Opstal 1995	Niewłaściwy typ publikacji
Van Opstal 1998	Nieadekwatna interwencja; interphase FISH służy do oceny części wyników (mozaicyzmu) z potwierdzoną trisomią
Van Opstal 2001	Niewłaściwy typ publikacji
Ward 1993	Publikacja opublikowana przez 2000 rokiem
Wang 2020	Niewłaściwy typ publikacji
Wauters 2007	Niewłaściwy typ publikacji
Weremowicz 2001	Niewłaściwy typ publikacji

Badanie	Powód wykluczenia
Witters 2002	Niewłaściwy typ publikacji
Zhuang 2021	Niewłaściwy typ publikacji

11.8. Charakterystyka badań włączonych do analizy Rapid-FISH

Tabela 42 Charakterystyka badań – Rapid-FISH

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Shah 2019</p> <p>Indie</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Porównanie i analiza przydatności diagnostycznej fluorescencyjnej hybrydyzacji in-situ (FISH) i ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy fluorescencyjnej (QF-PCR) w wykrywaniu aneuploidii.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoośrodkowe, • badanie prospektywne. <p><u>Test oceniany:</u> Rapid-FISH (Metasystem, Germany)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> QF-PCR, kariotypowanie</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy, komórki trofoblastu</p>	<p><u>Populacja docelowa:</u> Kobiety w ciąży z podejrzeniem aneuploidii płodu</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Kobiety w ciąży w wieku od 20 do 46 lat z podejrzeniem aneuploidii płodu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u> n=120 każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • częstość wystąpienia aneuploidii
<p>Jia 2011</p> <p>Chiny</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty z Ministry of Health, Research Foundation of China (No. WKJ2007-3-001) i Beijing Natural Science Foundation (No. 7082033).</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Celem badania była analiza wiarygodności chińskich zestawów sond FISH do wykrywania aneuploidii chromosomów 13, 18, 21, X i Y związanych z diagnostyką prenatalną.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, w warunkach rutynowej praktyki klinicznej, • jednoośrodkowe. <p><u>Test oceniany:</u> interfazowy FISH (GP Medical Technologies, Beijing, China)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy (amniopunkcja)</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety między 16 a 20 tygodniem ciąży ze wskazaniami do przeprowadzenia diagnostyki prenatalnej.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wskazania do diagnostyki prenatalnej obejmowały: zaawansowany wiek matki, nieprawidłowości wykryte w badaniu USG, dodatni wynik testu przesiewowego surowicy matki w kierunku zespołu Downa, rearanżacje chromosomowe (translokacje i inwersje) występujące rodzinnie, ciąża z aneuploidiami w wywidzie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność próby:</u> n= 4210 każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie wyniku badania • częstość występowania nieprawidłowych kariotypów, w tym aberracji chromosomowych • zgodność między testami • czułość • swoistość • odsetek wyników fałszywie negatywnych • odsetek wyników fałszywie pozytywnych • wartość predykcyjna dodatnia (PPV), • wartość predykcyjna ujemna (NPV)

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Van Opstal 2009</p> <p>Holandia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> porównanie MLPA z kariotypowaniem i hybryzacją fluorescencyjną in situ (FISH).</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe, • badanie prospektywne. <p><u>Test oceniany:</u> Rapid-FISH (SALSA MLPA P095 aneuploidy kit from MRC-Holland B)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie, MLPA</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy</p>	<p><u>Populacja docelowa:</u> Kobiety w ciąży</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> b.d.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u> n=505 każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie aneuploidii • zgodność pomiędzy metodami MLPA oraz FISH
<p>Wyandt 2006</p> <p>USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> ocena korelacji nieprawidłowych szybkich wyników FISH i chromosomów z amniocytów w diagnostyce prenatalnej</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe, • badanie prospektywne. <p><u>Test oceniany:</u> Rapid-FISH Aneuvision (Vysis, Downers Grove, Ill., USA)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> analiza chromosomalna</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy</p>	<p><u>Populacja docelowa:</u> Kobiety w ciąży</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> b.d.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u> n=1788 każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie aneuploidii • dokładność
<p>Luquet 2002</p> <p>Francja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Określenie dokładności diagnostycznej techniki FISH stosowanej rutynowo i zaproponowanie protokołu wykorzystywania wyników badania FISH podczas opieki nad pacjentkami w ciąży.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe, • prospektywne. <p><u>Test oceniany:</u> interfazowy-FISH (AneuVysion EC assay kit)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy (amniopunkcja)</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety w ciąży „wysokiego ryzyka”.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Kobiety w ciąży w przypadku wystąpienia aneuploidii u płodu wynosiło ok. 10% (analiza statystyczna). Pod uwagę brano: wiek matki ≥ 43 lat, wyniki badania przesiewowego z surowicy matki $\geq 1/25$, nieprawidłowe badania przezierności karkowej ≥ 3 mm i niektóre wady rozwojowe płodu obserwowane w badaniu ultrasonograficznym, w tym: wady serca, wady przewodu pokarmowego, opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego, drobne objawy zespołu Downa.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność próby:</u> n= 2000 każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie wyniku badania • częstość występowania aneuploidii • czułość • swoistość • odsetek wyników fałszywie ujemnych i fałszywie dodatnich

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Thilaganathan 2000</p> <p>Wielka Brytania</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności klinicznej wielobarwnej analizy FISH w rutynowej diagnostyce prenatalnej w dużej serii prospektywnej</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoośrodkowe, • badanie prospektywne. <p><u>Test oceniany:</u> interfazowy-FISH Aneuvision (Vysis UK Ltd, Richmond, Surrey, UK)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> konwencjonalna analiza cytogenetyczna</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy</p>	<p><u>Populacja docelowa:</u> Kobiety w ciąży w 11-32 tygodniu ciąży</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wskazaniami do przeprowadzenia procedury były: Zaawansowany wiek matki, Dodatni wynik skriningu biochemicznego w kierunku zespołu Downa, Anomalie płodu widoczne w USG.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u> n= 3202 każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie aneuploidii • czułość
<p>Feldman 2000</p> <p>USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena metody rapid-FISH jako narzędzia w klinicznym programie badań prenatalnych.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoośrodkowe, • prospektywne badanie kliniczne, • w warunkach rutynowej praktyki diagnostycznej <p><u>Test oceniany:</u> interfazowy-FISH (PloidySTAT set (Oncor, Gaithersburg) i AneuVysion assay kit (Vysis, Downers Grove)</p> <p><u>Test referencyjny:</u> kariotypowanie</p> <p><u>Analizowany materiał:</u> płyn owodniowy (amniocenteza), kosmki kosmówki (biopsja kosmówki), krew płodu (kordocenteza)</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety w ciąży „wysokiego ryzyka”.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Kobiety z wykrytymi w badaniu USG mniejszymi lub większymi anomaliami płodu, poddawane inwazyjnym procedurom diagnostycznym, które lekarze skierowali na analizę metodą FISH.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność próby:</u> n= 301 każdą z próbek analizowano dwoma testami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie aneuploidii • czas od rozpoczęcia badania do przekazania wyniku • czułość • swoistość • odsetek wyników fałszywie negatywnych • odsetek wyników fałszywie pozytywnych • wartość predykcyjna dodatnia (PPV) • wartość predykcyjna ujemna (NPV)

11.8.1. Charakterystyka badanego materiału

Tabela 43. Charakterystyka badanego materiału – odsetek próbek, dla których uzyskano rozstrzygający wynik badania rapid-FISH

Publikacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Test oceniany	Test referencyjny	Wyniki	
					%	n/N
Jia 2011	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	97,7%	4112/4210
Luquet 2002	nieprawidłowości chromosomalne, w tym aneuploidie	amniocyty	interfazowy-FISH	kariotypowanie	98,40%	1968/2000
Feldman 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty, komórki trofoblastu, krew płodu	interfazowy-FISH	kariotypowanie	100%	301/301

Publikacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Test oceniany	Test referencyjny	Wyniki	
					%	n/N
Thilaganathan 2000	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	interfazowy-FISH	konwencjonalna analiza cytogenetyczna	99,9%	3200/3203

11.8.2. Charakterystyka badanej populacji

Tabela 44. Charakterystyka badanej populacji – odsetek próbek z wykrytą aberracją chromosomową

Publikacja	Analizowana populacja	Wykrywane aberracje chromosomowe	Badany materiał	Testy diagnostyczne	Wyniki	
					%	n/N
Shah 2019	Kobiety w ciąży z podejrzeniem aneuploidii płodu	aneuploidia chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y	Komórki trofoblastu lub amniocyty	Rapid-FISH, QF-PCR	3,7% (płyn owodniowy) 8,3% (kosmówka)	4/108 (płyn owodniowy) 1/12 (kosmówka)
				interfazowy FISH	2,30% aneuploidie	95/4126 j.w.
Jia 2011	Kobiety między 16 a 20 tygodniem ciąży ze wskazaniami do przeprowadzenia diagnostyki prenatalnej.	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21, X i Y	amniocyty	kariotypowanie	3,2% - nieprawidłowości chromosomalne 2,35% aneuploidie	133/4126 próbki, dla których uzyskano wynik kariotypowania 97/4126 j.w.
				interfazowy FISH	2,30% aneuploidie	95/4126 j.w.
Wyandt 2006	Kobiety w ciąży	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty	Rapid-FISH	4,19%	75/1788
				analiza chromosomalna	4,25%	76/1788
Luquet 2002	Kobiety w ciąży „wysokiego ryzyka”	nieprawidłowości chromosomalne, w tym aneuploidie	amniocyty	kariotypowanie	12,5% - nieprawidłowości chromosomalne 10,65% aneuploidie	242/2000 213/2000
				interfazowy-FISH,	10,50% aneuploidie	210/2000
Feldman 2000	Kobiety w ciąży „wysokiego ryzyka”	aneuploidia chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y	amniocyty, komórki trofoblastu, krew płodu	kariotypowanie	14% nieprawidłowe kariotypy płodu 12,0% aneuploidie ogółem 10,6% aneuploidie chromosomów 13, 18, 21, X i Y	42/301 36/301 32/301
				interfazowy-FISH	10,6% aneuploidie chromosomów 13, 18, 21, X i Y	32/301

11.9. Część M załącznika nr 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

M. Badania genetyczne		
913	Brak kodu	Klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe - prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów)
914	Brak kodu	Cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH – hybrydizacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH)
915	Brak kodu	Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wie kości i rodzaju mutacji
916	brak kodu	Badania biochemiczne lub enzymatyczne

1. **Poradnia genetyczna** z medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych lub medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych

2. **Personel:**

1) lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej oraz diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, w przypadku prenatalnej i postnatalnej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych oraz nowotworów dziedzicznych lub

2) diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej w przypadku diagnostyki genetycznej nabytych zmian nowotworowych lub innych chorób niewymienionych w pkt 1.

3. **Wypożyczenie w sprzęt i aparaturę medyczną:**

1) mikroskop;

2) termocykler;

3) wirówka preparacyjna;

4) pipeta automatyczna;

5) sprzęt niezbędny do analizy kwasów nukleinowych.

4. **Kryteria kwalifikacji osób wymagających udzielenia świadczenia:**

1) w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

a) wiek ciężarnej powyżej 35 lat,

b) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka,

c) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka,

d) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową,

e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu;

2) **w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych;**

3) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych dla następujących grup pacjentów:

a) zespoły aberracji chromosomów autosomalnych (np. Downa, Edwardsa, Patau, zespoły częściowych delecji i duplikacji autosomów – łącznie ponad 400 zespołów spowodowanych dużym niezrównoważeniem materiału genetycznego autosomów),

b) zespoły mikrodelecji (np. Prader-Willi, Angelman, cri du chat, Wolf-Hirschhorn, Miller-Dieker, CACH22, Langer-Giedion, siatkówczak, Rubinstein-Taybi, Williams, WAGR i inne – łącznie około 40 zespołów),

c) zaburzenia cielesno-płciowe (np. zespół Klinefeltera i Turnera oraz ich warianty, zaburzenia determinacji płci, wady rozwojowe narządów płciowych, zaburzenia okresu dojrzewania, pierwotny i wtórny brak miesiączki, hipogonadyzm),

d) brak oczekiwanego prawidłowego rozwoju fizjologicznego (np. niedobór wzrostu i masy ciała, opóźnienie rozwoju psychoruchowego),

e) izolowane wady rozwojowe o genetycznej etiologii (małogłowie, wady serca i inne),

f) zespoły wad rozwojowych (ponad 3000 sklasyfikowanych zespołów – w ogromnej większości o etiologii genetycznej),

g) upośledzenie umysłowe – bez towarzyszących zaburzeń lub jako część zespołów wad oraz chorób metabolicznych (spowodowane

M. Badania genetyczne	
	<p>aberracjami chromosomowymi, subtelerowymi, uwarunkowane jednogenu lub wieloczynnikowo),</p> <p>h) autyzm, nadpobudliwość, zaburzenia zachowania mogące być częścią zespołu genetycznego,</p> <p>i) genetycznie uwarunkowane wady rozwojowe i choroby narządu wzroku,</p> <p>j) dysplazje kostne (achondroplazja, hypochondroplazja, pseudoachondroplazja, NP., SEDC, SEMDC, Marshall, Stickler, diastrophic dwarfism, campomelic dwarfism, metatrophic dwarfism, dysplazja obojczykowo-czaszkowa i inne),</p> <p>k) mukowiscydoza i inne choroby genetyczne z zajęciem układu oddechowego,</p> <p>l) choroby neurologiczne i neurodegeneracyjne uwarunkowane genetycznie (np. rdzeniowy zanik mięśni – wszystkie formy, opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni, ataksje rdzeniowo-mózdzkowe, ataksja Friedreicha, choroba Charcot-Marie-Tooth, choroba Huntingtona i inne choroby neurodegeneracyjne),</p> <p>m) choroby pierwotnie mięśniowe o genetycznej etiologii (dystrofia mięśniowa Duchenne'a i Beckera, dystrofia miotoniczna i inne genetycznie uwarunkowane choroby mięśni),</p> <p>n) zespoły z postępującą częściową hipoplazją lub hiperplazją ciała,</p> <p>o) genetycznie uwarunkowane choroby skóry (dysplazje ektodermalne i inne),</p> <p>p) choroby serca o genetycznej etiologii (zespół CACH22, zespół wydłużonego QT, kardiomiopatie i inne),</p> <p>r) choroby spowodowane genetycznie uwarunkowanymi defektami kolagenu i mutacjami w innych genach o podobnej funkcji,</p> <p>s) choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie (dla których nie ma odrębnych poradni specjalistycznych),</p> <p>t) głuchota uwarunkowana genetycznie,</p> <p>u) inne określone choroby genetycznie uwarunkowane (mitochondrialne i inne),</p> <p>w) niepowodzenia rozrodu (brak ciąży, wrodzony brak nasieniowodów, zaburzenia spermatogenezy, poronienia nawykowe, wczesne obumarcia ciąży, porody martwe, zgon dziecka w okresie perinatalnym).</p>

11.10. Treść programu zdrowotnego „Program badań prenatalnych”

Program badań prenatalnych		
Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
<p>Poradnictwo i badania biochemiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) estriol; 2) α-fetoproteina (AFP); 3) gonadotropina kosmówkowa – podjednostka beta (β-HCG); 4) białko PAPP-A – osoczowe białko ciążowe A z komputerową oceną ryzyka wystąpienia choroby płodu. 	<p>Kryteria kwalifikacji</p> <p>Badania wykonuje się u kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek od ukończenia 35 lat (badanie przysługuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat); 2) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka; 3) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka; 4) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową; 5) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko 	<p>1. Tryb realizacji świadczenia – ambulatoryjny.</p> <p>2. Warunki wymagane od świadczeniodawców:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) laboratorium wpisane do ewidencji prowadzonej przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych; 2) badania wykonuje się z zastosowaniem certyfikowanych odczynników i aparatury spełniających obowiązujące standardy i rekomendacje w dziedzinie oceny testów biochemicznych wykonywanych w diagnostyce prenatalnej.

Program badań prenatalnych		
Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
	<p>aberracji chromosomowej lub wady płodu. Do udziału w programie wymagane jest skierowanie od lekarza prowadzącego ciążę.</p>	
<p>Poradnictwo i USG płodu w kierunku diagnostyki wad wrodzonych</p>	<p>Kryteria kwalifikacji Badania wykonuje się u kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek od ukończenia 35 lat (badanie przysługuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat); wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka; stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka; stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową; stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu. 	<p>1. Tryb realizacji świadczenia – ambulatoryjny.</p> <p>2. Warunki wymagane od świadczeniodawców:</p> <ol style="list-style-type: none"> personel: co najmniej dwóch lekarzy (w tym co najmniej jeden z kwalifikacjami określonymi w lit. a): <ol style="list-style-type: none"> lekarz specjalista położnictwa i ginekologii, który posiada udokumentowane umiejętności w zakresie badań ultrasonograficznych, lekarz ze specjalizacją I stopnia w zakresie położnictwa i ginekologii lub inny lekarz specjalista np. pediatrii, genetyki klinicznej, którzy posiadają udokumentowane umiejętności w zakresie badań ultrasonograficznych; wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: <ol style="list-style-type: none"> aparat ultrasonograficzny wyposażony w dwie głowice: convex przezbrzuszną 3,5–5 (6) MHz i głowicę przezpochwową 7–9 (10) MHz, z opcją kolorowego Dopplera, komputer wraz z oprogramowaniem certyfikowanym, umożliwiającym kalkulację ryzyka wystąpienia aneuploidii zgodnie z kryteriami określonymi przez obowiązujące standardy i rekomendacje, wraz z aktualną licencją, c) program komputerowy obliczający ryzyko aberracji chromosomalnych wraz z aktualną licencją.
<p>Poradnictwo i badania genetyczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe – prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów); cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH – hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH); badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji. 	<p>Kryteria kwalifikacji Badania wykonuje się u kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek od ukończenia 35 lat (badanie przysługuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat); wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka; stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka; stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową; stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu. 	<p>1. Tryb realizacji świadczenia – ambulatoryjny.</p> <p>2. Warunki wymagane od świadczeniodawców:</p> <ol style="list-style-type: none"> laboratorium wpisane do ewidencji prowadzonej przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych; personel: <ol style="list-style-type: none"> lekarz specjalista genetyki klinicznej, diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją laboratoryjnej genetyki medycznej; wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: <ol style="list-style-type: none"> mikroskop, termocykler, wirówka preparacyjna, pipeta automatyczna.

Program badań prenatalnych		
Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
Pobranie materiału płodowego do badań genetycznych (amniopunkcja lub biopsja trofoblastu lub kordocenteza).	<p>Kryteria kwalifikacji Badania wykonuje się u kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek od ukończenia 35 lat (badanie przysługuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat); 2) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka; 3) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka; 4) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową; 5) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu. 	<p>1. Tryb realizacji świadczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ambulatoryjny; 2) szpitalny. <p>2. Warunki wymagane od świadczeniodawców:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) personel: <ol style="list-style-type: none"> a. lekarz specjalista położnictwa i ginekologii lub b. lekarz ze specjalizacją I stopnia w zakresie położnictwa i ginekologii posiadający zaświadczenie kierownika specjalizacji potwierdzające umiejętności w tym zakresie; 2) wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: zestaw do pobierania materiału płodowego.