



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

- **Badanie wolnego DNA płodowego (cell-free fetal DNA, cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej**
- **Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej**

Ocena zasadności zakwalifikowania badań jako świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych

Raport w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Nr: WS.420.10.2024

Data ukończenia: 09.10.2024 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 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 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 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 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 przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: brak

Wykaz wybranych skrótów

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AFP	Alfa fetoproteina
Ag-NOR	metoda barwienia organizatorów jąderkowych z zastosowaniem azotanu srebra
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CBG	metoda barwienia prążków C na chromosomach (wodorotlenek baru – Giemza)
CER	współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness ratio</i>),
cffDNA	wolne płodowe DNA (ang. <i>cell-free fetal DNA</i>)
CRL	długość ciemieniowo-siedzeniowa płodu (ang. <i>crown rump length</i>)
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DOR	diagnostyczny iloraz szans (ang. <i>diagnostic odds ratio</i>)
eFTS	rozszerzone badanie przesiewowe w pierwszym trymestrze ciąży (ang. <i>enhanced First Trimester Screening</i>)
EUR	euro
FASP	Fetal Anomaly Screening Programme
fβ-HCG	stężenie wolnej podjednostki beta gonadotropiny kosmówkowej (ang. <i>free beta human chorionic gonadotropin</i>)
FGR	ograniczenie wzrastania płodu (ang. <i>fetal growth restriction</i>)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
FLT-1	kinaza tyrozynowa1 podobna do fms/receptor dla naczyniowo- -śródbłonkowego czynnika wzrostu 1 (ang. <i>fms-like tyrosine kinase 1</i>)
FMF	Fetal Medicine Foundation
GTG	technika barwienia prążków za pomocą trypsyny i barwnika Giemsa (ang. <i>G-banding by trypsin with Giemsa</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
hCG	ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i>)
HRBT	analiza chromosomów prometafazowych (ang. <i>High Resolution Banding Technique</i>)
ICD-10	Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	wskaźnik inkrementalnej efektywności kosztowej (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	wskaźnik inkrementalnej użyteczności kosztowej (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IUGR	wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu (ang. <i>intrauterine growth restriction</i>)
KŚOZ	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej
LR	wskaźnik/iloraz wiarygodności (ang. <i>likelihood ratio</i>)
MAP	średnie ciśnienie tętnicze (ang. <i>mean arterial pressure</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICU	oddział intensywnej terapii noworodków (ang. <i>neonatal intensive care unit</i>)
NIK	Naczelną Izbą Kontroli
NIPH	Norwegian Institute of Public Health
NIPS	nieinwazyjna diagnostyka prenatalna (ang. <i>noninvasive prenatal screening</i>)
NIPT	nieinwazyjne badanie prenatalne (ang. <i>non invasive prenatal testing</i>)
NT	przezierność karkowa (ang. <i>nuchal translucency</i>)

PAPP-A	osoczowe białko ciążowe A (ang. <i>pregnancy-associated plasma protein-A</i>)
PBP	program badań prenatalnych
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PE	preeklampsja, stan przedrzucawkowy
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PIGF	łożyskowy czynnik wzrostu (ang. <i>placental growth factor</i>)
PLN	złoty polski
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PP13	łożyskowe białko 13 (ang. <i>placental protein 13</i>)
PTGC	Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
QFQ	technika barwienia chromosomów roztworem fluorochromu - kwinakryną
QUAD	test poczwórny (AFP, hCG, estriol i Inhibina A)
RANZCOG	The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
RATs	rzadkie trisomie autosomalne (ang. <i>rare autosomal trisomie</i>)
RFLP	polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (ang. <i>restriction fragments length polymorphism</i>)
RGB	prążki R uwidaczniane barwnikiem Giemsa po denaturacji termicznej; odwrotność prążków G (ang. <i>R bands by BrdU using Giemsa staining</i>)
SCA, SCAs	aneuploidia/e chromosomów płciowych (ang. <i>sex chromosome aneuploidy</i>)
sFTL-1	rozpuszczalna forma kinazy tyrozynowej 1 podobnej do fms/rozpuszczalny receptor dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 1 (ang. <i>soluble fms-like tyrosine kinase 1</i>)
SGA	plód za mały w stosunku do wieku ciążowego (ang. <i>small for gestational age</i>)
SSCP	polimorfizm konformacji jednoniciowych fragmentów DNA (ang. <i>single stranded conformation polymorphism</i>)
TOPFA	przerwanie ciąży z powodu anomalii płodu (ang. <i>Termination of Pregnancy due to Fetal Anomaly</i>)
TORCH	Toxoplasma gondii (toksoplazmoza), Others (inne, np. kiła, ospa wietrzna, rumień zakaźny, krztusiec, chlamydia), Rubella virus (różyczka), Cytomegalovirus (cytomegalia, CMV), Herpes simplex virus (wirus opryszczki, HSV)
uE3	wolny estriol (ang. <i>unconjugated estriol</i>)
UtA PI	wskaźnik pulsacji przepływu w tętnicach macicznych (ang. <i>uterine artery pulsatility index</i>)
VEGF	naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Streszczenie	8
3. Przedmiot i historia zlecenia	14
3.1. Historia korespondencji	14
4. Problem decyzyjny	15
4.1. Problem zdrowotny	15
4.2. Oceniana technologia medyczna	19
4.2.1. Badanie wolnego płodowe DNA (cffDNA)	19
4.2.2. Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF)	20
4.3. Alternatywne technologie medyczne	20
4.4. Zakres oraz aktualne warunki realizacji programu badań prenatalnych w Polsce	20
4.4.1. Rozważany algorytm postępowania	24
4.5. Wcześniejsze oceny Agencji w przedmiocie zlecenia	25
4.6. Opinie ekspertów klinicznych	26
4.7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	26
4.7.1. Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA)	27
4.7.2. Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF)	28
5. Analiza kliniczna	30
5.1. Metodyka analizy klinicznej	30
5.1.1. Wyszukiwanie systematyczne dowodów naukowych	30
5.1.2. Zasady interpretacji wybranych punktów końcowych	30
5.1.3. Badanie wolnego płodowego DNA (cffDNA; NIPT)	31
5.1.4. Badanie łożyskowego czynnika wzrostu PIGF	32
5.2. Wyniki analizy klinicznej	35
5.2.1. Badanie wolnego płodowego DNA	35
5.2.2. Badanie łożyskowego czynnika wzrostu PIGF	38
5.2.2.1. Ocena ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania	39
5.2.2.2. Ocena ryzyka trisomii	39
6. Analiza ekonomiczna	40
6.1. Badania włączone do analizy Agencji	40
7. Rozwiązania organizacyjne w innych krajach	41
7.1. Finansowanie ocenianych technologii w innych krajach	41
7.2. Oceny HTA w innych krajach	43
8. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	44
8.1. Aktualny stan finansowania badań prenatalnych ze środków publicznych w Polsce	44
8.1.1. Zarządzenia Prezesa NFZ	44
8.2. Opinia Prezesa NFZ	45

8.3.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	47
8.3.1.	Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy	47
8.3.2.	Wielkość populacji docelowej	48
8.3.3.	Wyniki.....	49
8.4.	Podsumowanie	50
8.5.	Ograniczenia	50
9.	Piśmiennictwo	52
10.	Załączniki.....	56
10.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne	56
10.2.	Analiza kliniczna	62
10.2.1.	Strategie wyszukiwania publikacji (cffDNA).....	62
10.2.2.	Strategie wyszukiwania publikacji (PIGF)	64
10.2.3.	Diagram selekcji badań cffDNA	65
10.2.4.	Diagram selekcji badań PIGF	66
10.2.5.	Ocena jakości badań	66
10.3.	Analiza ekonomiczna	67
10.3.1.	Strategie wyszukiwania publikacji.....	67
10.3.2.	Diagramy selekcji badań.....	70
10.3.3.	Publikacje wykluczone	71
10.4.	Opinie ekspertów klinicznych	71
10.5.	Czynniki ryzyka FGR.....	74
10.6.	Spis tabel.....	75
10.7.	Spis rysunków	77

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

zlecenie Ministra Zdrowia z 17.07.2024 r., znak: DLG.748.9.2024.EM

Przedmiot zlecenia (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności kwalifikacji niżej wymienionych świadczeń opieki zdrowotnej jako świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych:

- Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej,
 - Oznaczanie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej.
-

Typ zlecenia:

- 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)
 - 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)
 - realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji (...)
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent / wytwórca / podmiot odpowiedzialny w kontekście przedmiotu zlecenia:

Nie dotyczy

2. Streszczenie

Problem decyzyjny

Przedmiotem opracowania jest ocena zasadności zakwalifikowania wnioskowanych badań w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej, tj. badania wolnego DNA płodowego (cffDNA, ang. *cell-free fetal DNA*) oraz oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF, ang. *placental growth factor*) jako świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w Programie badań prenatalnych (dalej: PBP).

Zgodnie z opisem zawartym w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (dalej: KŚOZ):

- badanie wolnego DNA płodowego pozwala w sposób nieinwazyjny (materiał stanowi krew kobiety ciężarnej) ocenić ryzyko występowania u płodu trisomii (21, 13 i 18) oraz zaburzeń liczbowych w zakresie chromosomów płciowych.

Badanie byłoby wykonywane u kobiet w ciąży z grupy pośredniego ryzyka aneuploidii na podstawie testu złożonego.

- Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu wykorzystywane jest w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej do oceny ryzyka trisomii (alternatywnie do białka PAPP-A lub jako uzupełnienie testu podwójnego oraz jako jedna ze składowych do oceny ryzyka wstąpienia stanu przedrzucawkowego i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania (FGR) w przebiegu ciąży.

Dodanie oznaczenia PIGF, które byłoby wykonywane u wszystkich kobiet w ciąży w przypadku predykcji stanu przedrzucawkowego i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu, przyczyniłoby się do poprawy skuteczności badań nieinwazyjnych w celu wyodrębnienia kobiet będących w grupie ryzyka wystąpienia tych patologii i wdrożenia u nich skutecznych działań profilaktycznych.

W toku prac analitycznych przeanalizowano:

- aktualne warunki realizacji Programu badań prenatalnych;
- rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej dotyczące nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej;
- rozwiązania organizacyjne przyjęte w innych krajach;
- w ramach przeglądu systematycznego literaturę ukierunkowaną na odnalezienie dowodów naukowych dotyczących parametrów diagnostycznych oraz użyteczności diagnostycznej badań cffDNA oraz PIGF;
- miejsce testów cffDNA oraz PIGF w ścieżce postępowania diagnostycznego;
- wydatki płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji w zakresie finansowania badania cffDNA oraz PIGF ze środków publicznych.

Przeprowadzono również przegląd systematyczny w celu odnalezienia analiz ekonomicznych oceniających efektywność i użyteczność kosztową badań cffDNA oraz PIGF.

Problem zdrowotny

Wady genetyczne

Do najczęściej występujących wad genetycznych należy: zespół Downa (trisomia chromosomu 21), zespół Edwardsa (trisomia chromosomu 18) i zespół Patau (trisomia chromosomu 13). Aneuploidie chromosomów płciowych to trisomie chromosomów płci: XXX, XXY, XYY lub brak jednego chromosomu w diploidalnym zestawie chromosomów płciowych, nazywany monosomią (obecny jeden chromosom X).

Stan przedrzucawkowy (preeklampsja)

Stan przedrzucawkowy to nadciśnienie tętnicze ciążowe, które pojawia się po 20. t.c. i ustępuje do 12. tygodnia po porodzie. Do najczęstszych objawów preeklampsji należą podwyższone ciśnienie tętnicze, białkomocz, ograniczenie funkcji nerek, wzrost aktywności transaminaz, silne bóle w nadbrzuszu, obrzęk płuc, silne bóle głowy, zaburzenia widzenia, drgawki. Obserwowane w preeklampsji zaburzenia dotyczące płodu obejmują ograniczenie wzrostu/masy ciała, powikłania związane z wcześniactwem (zwiększone ryzyko pojawienia się dysplazji oskrzelowo-płucnej i porażenia mózgowego) oraz poronienie, często powiązane ze śmiercią płodu.

Ograniczenie wzrastania płodu

Ograniczenie wzrastania płodu (FGR, (ang. fetal growth restriction) jest sytuacją kliniczną, w której płód nie osiąga swojej zaprogramowanej masy, dotyczy płodów z zaburzeniem wzrastania o podłożu łożyskowym, po wykluczeniu wewnętrznych czynników (aberracje chromosomowe, wady rodzone, infekcje z grupy TORCH: toksoplazmoza, odra, ospa, półpasiec, WZW C, HIV, parwovirus B19, krztusiec, chlamydia, różyczka, cytomegalia, wirus opryszczki). Rozpoznaje się je w około 10% wszystkich ciąż.

Oceniana technologia medyczna

Technologiami ocenianymi pod kątem ich włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych jest:

- 1) **Badanie wolnego płodowego DNA (cffDNA)** w krwiobiegu matki, które jest nieinwazyjnym badaniem przesiewowym, pozwalającym ocenić m.in. ryzyko wystąpienia u płodu wybranych zespołów genetycznych, głównie trisomii chromosomów 21, 18 i 13 oraz zaburzeń liczbowych w zakresie chromosomów płciowych. W przypadku wyniku nieprawidłowego konieczne jest jego potwierdzenie za pomocą inwazyjnego badania diagnostycznego.

Badanie cffDNA stosowane byłoby jako test dodatkowy (*add-on*) u kobiet z pośrednim ryzykiem aneuploidii na podstawie testu złożonego (USG + PAPP-A + fβ-hCG).

- 2) **Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF)**, który jest markerem biochemicznym z rodziny naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*). Oznaczenie PIGF wykorzystywane jest w diagnostyce prenatalnej, m.in. jako jedna ze składowych indywidualnej oceny ryzyka trisomii (alternatywnie do białka PAPP-A lub jako uzupełnienie testu podwójnego) lub jedna ze składowych indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia stanu przedzrzuawkowego oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania w przebiegu ciąży.

Oznaczenie PIGF miałyby być wykonywane jako:

- a) test dodatkowy (*add-on*) u kobiet ciężarnych w ocenie ryzyka wystąpienia preeklampsji i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania;
- b) test dodatkowy (*add-on*) lub alternatywnie do badania PAPP-A w teście złożonym (USG + PAPP-A + fβ-hCG) u kobiet ciężarnych w ocenie ryzyka trisomii płodu.

Alternatywne technologie medyczne

Badanie cffDNA

Aktualnie brak jest technologii alternatywnych wobec testu cffDNA wykonywanego u kobiet w ciąży z grupy pośredniego ryzyka aneuploidii określanego na podstawie testu złożonego, które byłyby finansowane ze środków publicznych.

Dostępna technologia - „test złożony” stosowany w celu określenia ryzyka aneuploidii chromosomów u płodu obejmujący USG płodu, test PAPP-A oraz badanie poziomu gonadotropiny kosmówkowej – wolnej podjednostki beta, jest podstawą do wyznaczenia populacji docelowej, u której miałyby być stosowane badanie cffDNA.

Oznaczenie PIGF

Komparatorem dla PIGF w ocenie ryzyka wystąpienia trisomii jest test złożony (wariant PIGF stosowanego alternatywnie) lub brak komparatora (wariant PIGF stosowanego *add-on*).

Z uwagi na fakt, że wnioskuje się o włączenie badania PIGF jako jednej ze składowych indywidualnej oceny ryzyka stanu przedzrzuawkowego oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu świadczenie to nie zastąpi żadnego badania dostępnego obecnie w ramach programu badań prenatalnych.

Analiza kliniczna

Badanie cffDNA

Do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny z metaanalizą (Rose 2022). Wyniki wskazują na wysoką czułość i swoistość badania cffDNA w kierunku wykrycia trisomii 21 zarówno w przypadku ciąż pojedynczych, jak i bliźniaczych, trisomii 18 w przypadku ciąż pojedynczych, a także w wykrywaniu aneuploidii chromosomów płciowych w populacji ogólnej. Czulość wykrycia trisomii T21 i T18 dla ciąż

pojedynczych wyniosła niemal 99% natomiast w przypadku trisomii T13 wyniosła prawie 93%, a w ciążyach bliźniaczych wahała się od 80% (T13) do ponad 98% (T21). Swoistość badania cffDNA w odniesieniu do wykrycia trisomii T21, T18 i T13 wyniosła prawie 100% zarówno w ciążyach pojedynczych, jak i bliźniaczych. W przypadku aneuploidii chromosomów płciowych czułość i swoistość testu cffDNA wyniosły ponad 99%.

Oznaczenie PIGF

Analiza kliniczna oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo oznaczenia PIGF została przeprowadzona w oparciu o dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą Agrawal 2019 (ocena ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego) oraz Allred 2015 (ocena ryzyka wystąpienia zespołu Downa). Nie odnaleziono badań wtórnych dla pozostałych trisomii. Ze względu na brak publikacji dotyczących oznaczenia PIGF w ocenie ryzyka FGR do analizy dodatkowej włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Zhong 2015 (ocena ryzyka SGA – płód za mały do wieku ciążowego ang. *small for gestational age*), które częściowo się pokrywają.

Czułość oznaczenia PIGF w predykcji wystąpienia stanu przedrzucawkowego u pacjentek <14 tyg. ciąży wyniosła 50% (95%CI: 36%-64%), a swoistość 89% (95%CI: 85%-91%) (Agrawal 2019).

Bezpośrednie porównanie wykazało brak istotnej statystycznie poprawy czułości oceny ryzyka zespołu Downa w przypadku kombinacji czynników obejmujących wiek, PIGF, PAPP-A oraz wolne β hCG w porównaniu do wieku, testu PAPP-A i wolnego β hCG (Allred 2015).

Przesiewowe oznaczanie PIGF w ocenie ryzyka SGA w pierwszym trymestrze ciąży charakteryzuje się niską dokładnością predykcyjną. Czułość oznaczenia stężenia PIGF w ocenie ryzyka SGA jest niska (Zhong 2015). Wyniki badania Zhong 2015 dotyczą wyłącznie oznaczenia PIGF i nie pozwalają ocenić trafności diagnostycznej screeningu opartego na oznaczeniu PIGF w połączeniu z wynikami innych badań, np. USG Doppler.

Wytyczne kliniczne

Do opracowania włączono pięć wytycznych dotyczących badań prenatalnych w kierunku wad genetycznych płodu, dwie dotyczące oceny ryzyka stanu przedrzucawkowego oraz cztery dotyczące oceny ryzyka wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostania płodu.

Według wytycznych wszystkie ciężarne powinny mieć dostęp do badań przesiewowych **w kierunku chorób genetycznych płodu** (ACOG 2024, PTGiP i PTGC 2022, RANZCOG 2021). Zaleca się wykonanie każdej ciąży testu złożonego obejmującego USG i test podwójny (tj. PAPP-A + $f\beta$ hCG; PTGiP i PTGC 2022, ACOG 2024, RANZCOG 2021) oraz badania cffDNA (ACOG 2024, ACMG 2023, RANZCOG 2021). Ciężarnym ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia chorób genetycznych płodu należy zaproponować cffDNA jako badanie drugiego rzutu (RANZCOG 2021, ISPD 2023).

Według polskich wytycznych test należy zaproponować w przypadku, kiedy wynik testu złożonego wskazuje na pośrednie ryzyko najczęstszych aneuploidii płodu (ryzyko pomiędzy 1:300 a 1:1 000), natomiast w przedziale ryzyka 1:100 do 1:300 uzasadniona jest alternatywna propozycja przeprowadzenia badania cffDNA lub diagnostyki inwazyjnej (PTGiP i PTGC 2022). cffDNA może być wykonywane również jako test przesiewowy pierwszego rzutu w kierunku nieprawidłowości chromosomowych płodu w ciąży pojedynczej (ACOG 2024, ACMG 2023, ISPD 2023, PTGiP i PTGC 2022). W przypadku ciąży bliźniaczych części wytycznych zaleca oznaczenie cffDNA (ACOG 2024, ACMG 2023, RANZCOG 2021), natomiast w ciążyach wyższego rzędu badanie to nie jest rekomendowane (RANZCOG 2021, ISPD 2020). Odnalezione wytyczne kliniczne **nie odnoszą się do wykorzystania oznaczania poziomu PIGF w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii płodu.**

W celu identyfikacji czynników ryzyka FGR i określenia, tych które wymagają wzmożonego nadzoru, powinno się poddać ocenie wszystkie kobiety ciężarne do 14. t. c. w ramach badań prenatalnych (RCOG 2024, FIGO 2021, PTGiP 2020). Polskie wytyczne rekomendują przeprowadzenie skriningu prenatalnego w ciąży pojedynczej z oceną dopplerowską przepływu krwi w tętnicach macicznych, średniego ciśnienia tętniczego oraz oznaczeniem PIGF (PTGiP 2020). Pozostałe wytyczne nie zalecają rutynowego pomiaru PIGF lub stosunku sFlt1/PIGF w przewidywaniu i diagnozie FGR (RCOG 2024, FIGO 2021).

W celu identyfikacji kobiet zagrożonych stanem przedrzucawkowym wytyczne zalecają, aby u wszystkich kobiety między 11. a 13. t. c. przeprowadzić analizę czynników ogólnych związanych ze stanem zdrowia, pomiar ciśnienia tętniczego krwi, badanie dopplerowskie tętnicy macicznej oraz badanie poziomu PIGF (ISSHP 2021, ISUOG 2018).

Opinie ekspertów

Do dnia zakończenia prac analitycznych w przedmiocie zlecenia otrzymano jedną opinię od prof. dr hab. n med. Dariusza Borowskiego - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie perinatologii.

Opinia Eksperta wskazuje na **zasadność objęcia finansowaniem** ze środków publicznych w ramach programu badań przesiewowych poniższych świadczeń:

- 1) badania cffDNA dla kobiet w ciąży u których na podstawie testu złożonego (USG, PAPP-A, β HCG) stwierdza się pośrednie ryzyko aneuploidii płodu w zakresie od 1:300 do 1:1 000;
- 2) oznaczenia łożyskowego czynnika wzrostu jako jednej ze składowych indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia FGR, preeklampsji oraz trisomii (jako dodatkowe badania przesiewowe; *add-on*).

W opinii wykazano **brak zasadności objęcia finansowaniem** dla stosowania badania PIGF jako **badania alternatywnego** dla testu PAPP-A.

Analiza ekonomiczna

W ramach przeglądu systematycznego Agencji nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność wykonywania oznaczenia cffDNA u ciężarnych, u których na podstawie testu złożonego uzyskano wynik wskazujący na pośrednie ryzyko aneuploidii płodu (ryzyko pośrednie wg KŚOZ od 1:300 do 1:1 000).

Nie odnaleziono również analiz ekonomicznych oceniających efektywność i użyteczność kosztową badania PIGF wykonywanego celem oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu lub trisomii płodu w populacji ogólnej kobiet ciężarnych.

Rozwiązania organizacyjne w innych krajach

Badanie cffDNA (test NIPT) jest oferowane jako badanie pierwszego rzutu wszystkim kobietom w ciąży w Belgii i Holandii, a także jako badanie drugiego rzutu w u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka w Wielkiej Brytanii (od 1:2 do 1:150) i Danii (>1:300). W Niemczech nie funkcjonuje zorganizowany program badań prenatalnych, a test NIPT jest finansowany w przypadku, kiedy badania standardowo wykonywane w pierwszym trymestrze ciąży wskażą na prawdopodobieństwo wystąpienia trisomii lub jeżeli szczegółowy wywiad wskazuje na istnienie przesłanek do wykonania takiego badania.

Nie odnaleziono rozwiązań refundacyjnych i organizacyjnych dotyczących stosowania badania PIGF jako badania przesiewowego w kierunku oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, FGR i oceny ryzyka trisomii, które byłoby przeprowadzane w pierwszym trymestrze ciąży w żadnym z analizowanych państw (Szwajcaria, Wielka Brytania, Dania i Niemcy). W przypadku Szwajcarii odnaleziono dokument dotyczący badań przesiewowych w kierunku preeklampsji wykonywanych w pierwszym trymestrze ciąży rekomendujący stosowanie algorytmu FMF, którego jedną ze składowych jest test PIGF.

Analiza wpływu finansowania świadczenia na system ochrony zdrowia

Oszacowanie kosztów przeprowadzono w oparciu o wielkość populacji docelowej oszacowanej na podstawie danych historycznych GUS oraz raportu NIK.

Przyjęto trzy warianty nowego scenariusza dla każdego z ocenianych badań, w zależności od zgłaszalności kobiet do Programu badań prenatalnych (dalej: PBP), tj. zgłaszalności na poziomie 36%, 70% oraz 100%.

Badanie cffDNA

Założono, że badanie cffDNA zostanie wykonane u 20% kobiet uczestniczących w PBP (grupa pośredniego ryzyka aneuploidii na podstawie testu złożonego).

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem do PBP badania cffDNA jako testu przesiewowego w ocenie ryzyka występowania aneuploidii (w zależności od zgłaszalności) wyniosą:

- w pierwszym roku prognozy **od ok. 37,4 mln PLN do ok. 232,2 mln PLN**,
- w drugim roku prognozy **od ok. 33,8 mln PLN do ok. 209,2 mln PLN**.

Oznaczenie PIGF

Założono, że badanie PIGF zostanie wykonane u wszystkich kobiet w ciąży uczestniczących w PBP.

Wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem do PBP badania PIGF jako uzupełnienie testu podwójnego, w celu indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia aneuploidii i/lub PE oraz FGR (w zależności od zgłaszalności) wyniosą:

- w pierwszym roku prognozy od **ok. 18,7 mln PLN do ok. 180,1 mln PLN,**
- w drugim roku prognozy od **ok. 16,9 mln PLN do ok. 162,3 mln PLN,**

PIGF alternatywnie do białka PAPP-A w celu indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia aneuploidii (w zależności od zgłaszalności) wyniosą:

- w pierwszym roku prognozy w wariancie optymalnym i maksymalnym odpowiednio **ok. 57,8 mln PLN ok. 113,5 mln PLN,**
- w drugim roku prognozy w wariancie optymalnym i maksymalnym odpowiednio **ok. 52,1 mln PLN ok. 102,2 mln PLN.**

W przypadku oznaczenia PIGF wykonywanego alternatywnie do białka PAPP-A w wariancie minimalnym wykazano oszczędności w I i II roku prognozy wynoszące **odpowiednio ok. 5,3 mln PLN i ok. 4,7 mln PLN.**

Podsumowanie i wnioski

Badanie cffDNA

- Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie badania cffDNA jako badania przesiewowego w kierunku aneuploidii, zarówno jako testu pierwszego rzutu w ciąży pojedynczych, jak i testu drugiego rzutu u kobiet z pośrednim ryzykiem aneuploidii.
- Badanie cffDNA jest finansowane jako badanie pierwszego rzutu wszystkim kobietom w ciąży w Belgii i Holandii, a także jako badanie drugiego rzutu w Wielkiej Brytanii i Danii u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka.
- Dowody naukowe wskazują na wysoką czułość i swoistość badania cffDNA w kierunku wykrycia trisomii 21, zarówno w przypadku ciąży pojedynczych, jak i bliźniaczych, trisomii 18 w przypadku ciąży pojedynczych, a także w wykrywaniu aneuploidii chromosomów płciowych w populacji ogólnej.
- W opinii Eksperta klinicznego, przekazanej w toku procesu analitycznego, zasadne jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu badań prenatalnych badania cffDNA dla kobiet w ciąży, u których na podstawie testu złożonego stwierdza się pośrednie ryzyko aneuploidii płodu w zakresie od 1:300 do 1:1 000.
- Wydatki płatnika publicznego, związane z wprowadzeniem badania cffDNA do wykazu świadczeń gwarantowanych w ramach Programu badań prenatalnych, w zależności od zgłaszalności kobiet do Programu wzrosną od ok. 37 mln PLN do ok. 232 mln PLN w pierwszym roku prognozy oraz od ok. 34 mln PLN do ok. 209 mln PLN w drugim roku prognozy.

Oznaczenie PIGF

- Wśród wytycznych praktyki klinicznej włączonych do opracowania, tylko dwie rekomendują wykonanie m.in. oznaczenia PIGF, celem identyfikacji kobiet zagrożonych stanem przedzrucawkowym. Wszystkie włączone do analizy wytyczne, poza PTGiP 2020, nie zalecają rutynowego pomiaru PIGF lub stosunku sFlt1\PIGF w przewidywaniu i diagnozie FGR.
- Odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się do wykorzystania oznaczania poziomu PIGF w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii płodu. Nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania badania PIGF jako badania przesiewowego w kierunku oceny ryzyka wystąpienia stanu przedzrucawkowego, wykrycia trisomii oraz FGR.
- W przypadku oznaczenia PIGF w ocenie ryzyka wystąpienia stanu przedzrucawkowego, SGA, zespołu Downa u pacjentek <14 t. c., parametry trafności diagnostycznej były niskie.
- W opinii Eksperta klinicznego, przekazanej w toku procesu analitycznego, zasadne jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych oznaczenia PIGF w ramach Programu badań prenatalnych

jako jednej ze składowych indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia FGR, preeklampsji oraz trisomii (jako dodatkowe badania przesiewowe). W opinii Eksperta brak jest zasadności objęcia finansowaniem dla stosowania badania PIGF jako badania alternatywnego dla testu PAPP-A.

- Włączenie oznaczenia PIGF do Programu badań prenatalnych jako uzupełnienie testu podwójnego, w zależności od zgłaszalności kobiet do Programu, będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego od ok. 19 mln PLN do ok. 180 mln PLN w pierwszym roku prognozy oraz od ok. 17 mln PLN do ok. 162 mln PLN w drugim roku prognozy.
- Włączenie oznaczenia PIGF alternatywnie do białka PAPP-A do PBP będzie wiązało się z oszczędnościami płatnika publicznego w wariantach minimalnym wynoszącymi ok. 5 mln PLN w pierwszym i drugim roku prognozy oraz ze wzrostem wydatków o ok. 58 mln PLN i ok. 114 mln PLN (odpowiednio w wariantach optymalnym i maksymalnym) w pierwszym roku prognozy oraz o ok. 52 mln PLN i ok. 102 mln PLN (w wariantach optymalnym i maksymalnym) w drugim roku prognozy.

Komentarz Agencji

Poza włączeniem oznaczenia PIGF w kierunku oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego i FGR do Programu badań prenatalnych, zasadne może być rozważenie kwalifikacji oznaczenia PIGF do wykazu świadczeń gwarantowanych w ramach AOS. Pozwoliłoby to na diagnostykę stanu przedrzucawkowego i FGR na późniejszych etapach ciąży.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Podstawa prawna i historia zlecenia: pismem znak DLG.748.9.2024.EM z 17 lipca 2024 r., Minister Zdrowia, na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zlecił Prezesowi Agencji przygotowanie rekomendacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej: badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA, ang. *cell free fetal DNA*) oraz oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF, ang. *Placental Growth Factor*) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej jako świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych.

3.1. Historia korespondencji

Prezes NFZ. Agencja, działając na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pismem znak WS.420.10.2024.KGr z 5 sierpnia 2024 r. wystąpiła do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie opinii w sprawie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku zakwalifikowania świadczeń „badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” oraz „oznaczanie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych. Odpowiedź otrzymano 6 września 2024 r. (pismo znak: NFZ-DSOZ-SPZ.0140.143.2024.2024.297473.CIZM).

Eksperci kliniczni. W toku prac analitycznych zwrócono się do trzech ekspertów klinicznych celem pozyskania informacji dotyczących zasadności kwalifikacji przedmiotowych świadczeń. O przedstawienie opinii eksperckiej zostali poproszeni:

- prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii, kierownik II Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
- prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś - Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii, kierownik Kliniki Położnictwa i Perinatologii Państwowego Instytutu Medycznego MSWiA w Warszawie (odmowa przygotowania opinii, autor KŚOZ),
- prof. dr hab. n. med. Dariusz Borowski - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie perinatologii.

Do dnia zakończenia prac analitycznych otrzymano jedną opinię eksperta - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie perinatologii.

4. Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczeń tj. nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej: badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) oraz oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) jako świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w programie badań prenatalnych.

Prace analityczne obejmowały:

- przegląd rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej;
- przegląd rozwiązań organizacyjnych przyjętych w innych krajach;
- przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących parametrów diagnostycznych oraz użyteczności diagnostycznej badań cffDNA oraz PIGF;
- przegląd systematyczny w celu odszukania analiz użyteczności kosztów i efektywności kosztów badań cffDNA oraz PIGF;
- analizę wydatków płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji w zakresie finansowania badania cffDNA oraz PIGF ze środków publicznych;
- wskazanie miejsca testów cffDNA oraz PIGF w ścieżce postępowania diagnostycznego.

Ocenianą interwencją jest badanie cffDNA, pozwalające w sposób nieinwazyjny z wysokim prawdopodobieństwem ocenić obecność najczęściej występujących trisomii (21, 18 i 13) oraz zaburzeń liczbowych w zakresie chromosomów płciowych, a także oznaczenie PIGF, który może być wykorzystywany jako jedna ze składowych: indywidualnej oceny ryzyka trisomii i/lub oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania (FGR, ang. *fetal growth restriction*) w przebiegu ciąży (KŚOZ).

Zgodnie z informacjami zawartymi w KŚOZ dołączonej do Zlecenia MZ, badanie cffDNA miałyby być wykonywane u pacjentek, u których na podstawie testu złożonego w I trymestrze ciąży (USG z oceną markerów aneuploidii oraz oznaczenie wolnej podjednostki β -HCG i białka PAPP-A) uzyskano wynik wskazujący na pośrednie ryzyko aneuploidii płodu (ryzyko od 1:300 do 1:1 000). Badanie miałyby na celu weryfikację wyników uzyskanych w teście złożonym bez konieczności wykonywania inwazyjnych zabiegów diagnostycznych tj. biopsji kosmówki, amniopunkcji. Dodanie do panelu badań oznaczenia PIGF ma przyczynić się do poprawy skuteczności nieinwazyjnych badań prenatalnych i podniesienia ich skuteczności w przypadku trisomii (alternatywa do białka PAPP-A lub jako uzupełnienie testu podwójnego), predykcji stanu przedrzucawkowego i FGR.

Obecnie badanie cffDNA oraz oznaczenie PIGF nie są finansowane ze środków publicznych.

4.1. Problem zdrowotny

Wady genetyczne

Wady wrodzone to strukturalne lub funkcjonalne anomalie, które powstają w czasie życia wewnątrzmacicznego, mogą być zidentyfikowane w okresie prenatalnym, po urodzeniu lub czasami mogą być wykryte dopiero później w niemowlęctwie (WHO 2023).

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 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 - 1:6 000, trisomią 13 - 1:10 000, trisomią chromosomów płci 1:500, monosomią chromosomu X 1:2 500 dziewczynek. Wg danych zagranicznych średnie ryzyka populacyjne wynoszą: trisomia 21 1:800, trisomia 18 - 1:7 500, trisomia 13 1:150 000, monosomia chromosomu X - 1:5 000, trisomia X - 1:1 000, XXY - 1:1 000, XYY - 1:1 000. Chorobowość w Polsce dotycząca aneuploidii chromosomów 13, 18, 21, X i Y wynosi 10,95/10 000 urodzeń (2018 r, dane EUROCAT). Częstość występowania aberracji chromosomowych w krajach objętych FM-EUROCAT w latach 1998–2008 wynosiła 34,8/10 000 urodzeń. Według 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 (raport WS.430.4.2018).

Trisomia chromosomu 21 (zespół Downa) – najczęstsza aberracja chromosomowa, częstość jej występowania jest wyższa u potomstwa kobiet rodzących po 35 r.ż. Większość przypadków jest skutkiem regularnej trisomii chromosomu 21 (92,5%), w 80% dodatkowy chromosom pochodzi od matki. Nie ma pojedynczego objawu klinicznego, który byłby patognomoniczny dla rozpoznania zespołu, za to zespół fenotypowy zazwyczaj umożliwia ustalenie rozpoznania (Kawalec 2015).

Trisomia chromosomu 13 (zespół Patau) – ponad połowa dzieci umiera w 1 m.ż., przeżycia ponad 3 miesiące są rzadkością, a u dzieci stwierdza się głębokie upośledzenie rozwoju psychoruchowego. Blisko 90% chorych umiera przed ukończeniem 1. r.ż. (Kawalec 2015).

Trisomia chromosomu 18 (zespół Edwardsa) – fenotyp tego zespołu nie jest charakterystyczny jak innych trisomii chromosomów autosomalnych, noworodki zazwyczaj rodzą się z ciąż przynoszonych z cechami dysmorfii. W wywiadzie można często stwierdzić małą aktywność ruchową płodu, niedorozwój łożyska i obecność pojedynczej tętnicy pępowinowej. W 95% przypadków stwierdza się współistnienie wad rozwojowych serca stanowiących najczęstszą przyczynę zgonu dziecka. Często występują też wady przewodu pokarmowego, układu moczowego oraz nerwowego. Większość dzieci umiera w 1. m.ż., tylko 10% przeżywa 1. r.ż., wskazując głębokie upośledzenie rozwoju (Kawalec 2015).

Aneuploidia chromosomów płciowych – trisomia chromosomów płci: XXX, XXY, XYY; brak jednego chromosomu w diploidalnym zestawie chromosomów płciowych, nazywany monosomią – jest zazwyczaj cechą letalną (wyjątek 45, X – zespół Turnera) (Kawalec 2015).

Stan przedrzucawkowy (preeklampsja)

Stan przedrzucawkowy to nadciśnienie tętnicze ciążowe, które pojawia się po 20. t.c. i ustępuje do 12. tygodnia po porodzie. Etiologia stanu przedrzucawkowego pozostaje nieznana. Istnieje wiele teorii na temat przyczyn rozwoju preeklampsji. Za jedną z nich uznaje się nieprawidłową inwazję trofoblastu lub nieprawidłową implantację. U podłoża stanu przedrzucawkowego leżą zaburzenia angiogenezy, zaburzenia krzepnięcia czy uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Istotną rolę odgrywają także pojawiające się zaburzenia adaptacji układu sercowo-naczyniowego, czy zaburzenia układu immunologicznego. Zmiany te zachodzą najprawdopodobniej przez interakcje tkanek płodu – traktowanych jako alloprzeszczep z tkankami organizmu matki (Pasiński 2022).

Do najczęstszych objawów preeklampsji należą podwyższone ciśnienie tętnicze $\geq 160/110$ mm Hg, białkomocz, ograniczenie funkcji nerek, wzrost aktywności transaminaz, silne bóle w nadbrzuszu, obrzęk płuc, silne bóle głowy, zaburzenia widzenia, drgawki (Pasiński 2022).

Tabela 1. Czynniki ryzyka stanu przedrzucawkowego (Pasiński 2022)

Czynniki ryzyka wpływające w stopniu umiarkowanym	Czynniki ryzyka wpływające w stopniu wysokim
<ul style="list-style-type: none">• pierwsza ciąża• odstęp pomiędzy ciążami > 10 lat• wiek < 20 i > 40 lat• BMI > 30 kg/m²• preeklampsja u matki i siostry• urodzenie dziecka hipotroficznego (SGA)	<ul style="list-style-type: none">• preeklampsja w poprzedniej ciąży• przewlekła choroba nerek• choroby z autoagresji (toczeń układowy, zespół antyfosfolipidowy)• ciąża wielopłodowa• cukrzyca typu 1 lub 2• przewlekłe nadciśnienie tętnicze

Obserwowane w preeklampsji zaburzenia dotyczące płodu obejmują ograniczenie wzrostu/masy ciała, powikłania związane z wcześniactwem (zwiększone ryzyko pojawienia się dysplazji oskrzelowo-płucnej i porażenia mózgowego) oraz poronienie, często powiązane ze śmiercią płodu (Jurewicz 2018).

Ograniczenie wzrastania płodu

Ograniczenie wzrastania płodu (FGR) zwane również hipotrofią wewnątrzmaciczną lub wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania (IUGR, ang. *intrauterine growth restriction*) jest trudne do zdefiniowania, a definicje stosowane w różnych źródłach różnią się między sobą. W 2016 roku, w celu ujednoczenia różnorodnej nomenklatury, wypracowano w drodze międzynarodowego konsensusu definicję FGR. Zgodnie

z tą definicją FGR jest sytuacją kliniczną, w której płód nie osiąga swojej zaprogramowanej masy, dotyczy płodów z zaburzeniem wzrastania o podłożu łożyskowym, po wykluczeniu wewnętrznych czynników (aberracje chromosomowe, infekcje z grupy TORCH, wady wrodzone). Ograniczenie wzrastania płodu podzielono na FGR z wczesnym (<32. tygodnia) i z późnym (>32. tygodnia) początkiem (PTGiP 2020).

Rozpoznanie nieadekwatnej masy w odniesieniu do aktualnego wieku ciążowego obserwuje się w około 10% wszystkich ciąży. W wielu przypadkach ma to związek z mniejszą od przewidywanej średnią masą ciała, która nie jest związana z zaburzeniami metabolicznymi i podwyższonym ryzykiem okołoporodowym (IUGR/FGR), lecz mniejszą masą płodu (płód zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego – SGA, ang. *small for gestational age*; Karowicz-Bilińska 2018). W publikacjach naukowych wielu autorów stosuje zamiennie pojęcie FGA i SGA. Należy podkreślić, że pojęcia te nie są tożsame. SGA odnosi się do płodów z oszacowaną masą w badaniu ultrasonograficznym między 3. a 10. centylem dla wieku ciążowego, nieprezentujące objawów zaburzeń wzrastania lub noworodków z masą urodzeniową poniżej 10. centyla. Płód SGA jest płodem konstytucjonalnie małym, a jego potencjał wzrastania jest najprawdopodobniej odziedziczony po rodzicach (PTGiP 2020).

Ocena ryzyka

Do zalecanych badań przesiewowych w kierunku wykrycia wad genetycznych należą test złożony oraz test cffDNA. Test złożony jest finansowany w ramach programu badań prenatalnych i obejmuje wykonanie USG płodu pomiędzy 11. a 14. tyg. ciąży oraz testów PAPP-A i free-β-HCG. Jeśli ryzyko wystąpienia wad genetycznych obliczone na podstawie testu złożonego wynosi pomiędzy 1:300 a 1:1 000 (tj. ryzyko pośrednie) należy zaproponować alternatywnie badania cffDNA lub badania genetyczne materiału uzyskanego poprzez procedury inwazyjne realizowane w ramach programu badań prenatalnych.

Badanie cffDNA jest badaniem nieinwazyjnym, które nie jest refundowane i koszt wykonania badania ponosi pacjent (PTGiP i PTGC 2022).

Oszacowanie ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego jest możliwe na podstawie wywiadu klinicznego, wartości średniego ciśnienia tętniczego (MAP, ang. *mean arterial pressure*), wartości indeksu pulsacji tętnic macicznych (UtA PI, ang. *uterine artery pulsatility index*), stężenia łożyskowego czynnika wzrostu w surowicy krwi ciążarnej oraz badania PAPP-A (RSU PTGiP 2020).

Do przeprowadzenia oceny ryzyka wystąpienia FGR z wczesnym początkiem w ciąży pojedynczej PTGiP rekomenduje wykorzystanie skriningu prenatalnego pomiędzy 11. a 13. (+6 dni) tygodniem z oceną dopplerowską przepływu krwi w tętnicach macicznych, oceną średniego ciśnienia tętniczego oraz oznaczeniem wartości PIGF w celu oceny ryzyka wystąpienia FGR z wczesnym początkiem (PTGiP 2020).

Epidemiologia

Zgodnie z danymi GUS w latach 2018-2023 w Polsce następuje systematyczny spadek urodzeń od ok. 389 tys. w roku 2018 do ok. 273 tys. w roku 2023. Niewielki odsetek urodzeń stanowią urodzenia martwe – 1 277 w roku 2018 oraz 918 w roku 2023 przy 388 148 oraz 272 451 urodzeniach żywych odpowiednio w roku 2018 oraz 2023 (Tabela 2). Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z wadą genetyczną wzrasta wraz z wiekiem kobiety. W Polsce liczba kobiet ciężarnych w wieku ≥ 35 r.ż. jest około 3-krotnie niższa niż kobiet młodszych, dlatego liczba dzieci urodzonych z trisomią jest zbliżona w obu grupach wiekowych. Na podstawie danych z lat 2019-2022 (dla trzech w/w trisomii), w Polsce rocznie rodzi się średnio 579 dzieci z trisomią, w tym średnio 248 urodzonych jest przez matki <35 r.ż. Ze względu na dostępną strukturę danych, wartości mogą być nieznacznie zaniżone (raport WS.4220.25.2022). W latach 2021 oraz 2022 odnotowano odpowiednio 3,94 i 3,838 zgonów niemowląt na 1 000 urodzeń żywych, których przyczyną były m. in. wrodzone wady rozwojowe, zniekształcenia i aberracje chromosomowe (Tabela 3).

Tabela 2. Zestawienie liczby urodzeń w Polsce w latach 2018 – 2023 w poszczególnych przedziałach wiekowych (GUS)

Rok	urodzenia	Ogółem	Wiek matki									
			<14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	>55
2023	Ogółem	273 369	35	4 680	28 599	84 845	95 016	48 479	11 094	596	25	-
	żywe	272 451	33	4 663	28 482	84 607	94 741	48 284	11 027	589	25	-
	martwe	918	2	17	117	238	275	195	67	7	-	-
2022	Ogółem	306 155	43	5 258	33 834	97 275	104 676	53 101	11 393	550	23	2
	żywe	305 132	43	5 228	33 721	97 018	104 356	52 874	11 320	547	23	2

Rok	urodzenia	Ogółem	Wiek matki									
			<14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	>55
	martwe	1 023	-	30	113	257	320	227	73	3	-	-
2021	Ogółem	332 731	33	5 937	38 202	106 151	112 717	57 273	11 839	568	9	2
	żywe	331 511	31	5 906	38 054	105 800	112 339	57 027	11 780	563	9	2
	martwe	1 220	2	31	148	351	378	246	59	5	-	-
2020	Ogółem	356 540	38	7 116	42 925	115 707	117 843	60 341	12 062	497	9	2
	żywe	355 309	38	7 080	42 754	115 366	117 498	60 082	11 989	491	9	2
	martwe	1 231	-	36	171	341	345	259	73	6	-	-
2019	Ogółem	376 192	36	8 285	47 974	122 203	124 134	61 264	11 822	462	12	-
	żywe	374 954	35	8 242	47 792	12 1881	123 784	61 004	11 747	457	12	-
	martwe	1 238	1	43	182	322	350	260	75	5	-	-
2018	Ogółem	389 455	39	9 220	51 932	127 553	129 157	59 778	11 288	474	10	4
	żywe	388 178	39	9 185	51 745	127 208	128 762	59 546	11 210	470	9	4
	martwe	1 277	-	35	187	345	395	232	78	4	1	-

Tabela 3. Liczba zgonów niemowląt na 1000 urodzeń żywych w Polsce z wybranych przyczyn (GUS)

Przyczyna zgonu	Liczba zgonów niemowląt na 1000 urodzeń żywych	
	2021	2022
Wady rozwojowe wrodzone, zniekształcenia i aberracje chromosomowe	1,532	1,471
Aberracje chromosomowe, niesklasyfikowane gdzie indziej	0,299	0,256
Zgony ogółem	3,94	3,838

Na Rysunek 1 zaprezentowano ryzyko wystąpienia zespołu Downa w zależności od wieku matki oraz zaawansowania ciąży. Według danych literaturowych częstość występowania poszczególnych trisomii jest zróżnicowana i dla zespołu Downa w zależności od populacji może wynosić od 10 do 31,5 (Loane 2013, Akhtar 2023), od 1,07 do 5 przypadków trisomii 18 oraz od 0,55 do 2 przypadków trisomii 13 na każde 10 000 żywych urodzeń (Loane 2013, Goel 2019).

Rysunek 1. Ryzyko wystąpienia trisomii chromosomu 21 (zespołu Downa) u kobiet w wieku 20-45 lat w różnym stopniu zaawansowania ciąży (Snijders 1999)

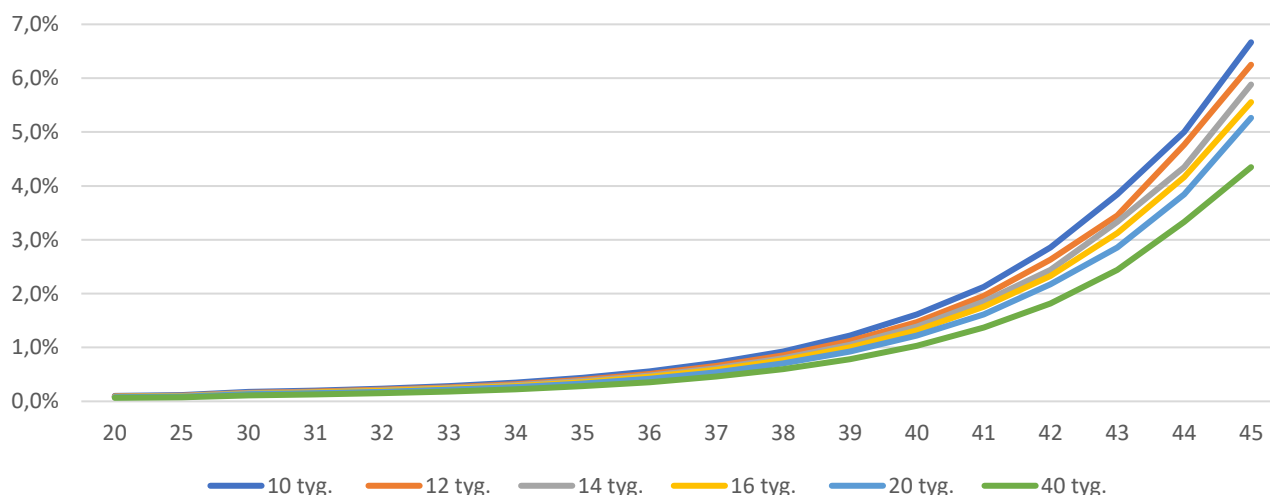


Tabela 4. Częstość występowania wad genetycznych w Unii Europejskiej w latach 2005-2022 na 10 000 urodzeń (EUROCAT 2024)

Wady genetyczne	Wszystkie przypadki	Urodzenia żywe + urodzenia martwe	TOPFA
Dysplazje szkieletowe	2,42 (2,34 – 2,51)	1,30 (1,24 – 1,30)	1,12 (1,06 – 1,18)

Wady genetyczne	Wszystkie przypadki	Urodzenia żywe + urodzenia martwe	TOPFA
Zespół Downa / trisomia 21	24,16 (23,89 – 24,43)	10,37 (10,20 – 10,06)	13,78 (13,58 – 13,99)
Zespół Patau / trisomia 13	2,28 (2,19 – 2,36)	0,45 (0,41 – 0,36)	1,83 (1,76 – 1,91)
Zespół Edwardsa / trisomia 18	5,98 (5,84 – 6,11)	1,16 (1,10 – 0,80)	4,81 (4,69 – 4,93)
Zespół Turnera	2,57 (2,48 – 2,66)	0,83 (0,78 – 0,72)	1,73 (1,66 – 1,81)
Triploidalność i poliploidalność	1,01 (0,95 – 1,07)	0,13 (0,11 – 0,05)	0,88 (0,83 – 0,94)

Skróty: TOPFA, przerwanie ciąży z powodu anomalii płodu (ang. Termination of Pregnancy due to Fetal Anomaly)

Częstość występowania preeklampsji jest skorelowana z pochodzeniem etnicznym oraz rasą, a największe rozpowszechnienie występuje wśród pacjentów czarnoskórych oraz pochodzenia latynoskiego, dlatego występowanie preeklampsji jest zróżnicowane pod względem geograficznym. W populacji ogólnoswiatowej preeklampsja dotyka od 2% do 8% kobiet w ciąży i stanowi główną przyczynę zgonów okołoporodowych wśród matek i dzieci. Systematyczny przegląd przeprowadzony przez WHO wskazuje, że zaburzenia nadcisnieniowe odpowiadają za 16% wszystkich zgonów matek w krajach rozwiniętych, 9% zgonów matek w Afryce i Azji oraz aż 26% w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach (Jeyabalan 2013, Karrar 2024).

W zależności od źródła dane dotyczące rozpowszechnienia na świecie znacznie się różnią odsetkiem wystąpienia FGR wśród wszystkich ciąż który wynosi: od 3% do 7% (Chew 2023), od 10% w krajach o wysokich i średnich dochodach do 19% w krajach niskich dochodach (Sun 2022) oraz 10% (Colella 2018). Szacuje się, że częstość występowania FGR będzie się zwiększać z uwagi na skuteczniejsze metody leczenia niepłodności, występowanie ciąży mnogich, obciążenia pracą zawodową, starsze macierzyństwo i narażenie na czynniki sprzyjające wystąpieniu FGR, takie jak stres, nikotyna czy niedożywienie (Colella 2018).

4.2. Oceniana technologia medyczna

4.2.1. Badanie wolnego płodowe DNA (cffDNA)

Ocena cffDNA w krwiobiegu matki jest badaniem przesiewowym, oceniającym ryzyko wystąpienia u płodu wybranych zespołów genetycznych. Zazwyczaj dotyczy ono trzech najczęstszych trisomii - chromosomów 21, 18 i 13. Badanie cffDNA umożliwia również ocenę chromosomów płci, a także – w wybranych sytuacjach klinicznych – identyfikację chorób jednogenowych. Na rynku dostępne są ponadto testy rozszerzone m.in. o ocenę ryzyka wystąpienia u płodu wybranych zespołów mikrodelecyjnych. Badania genetyczne z wykorzystaniem cffDNA oceniają ryzyko wystąpienia u płodu konkretnego zespołu genetycznego; są to więc testy przesiewowe, które nie stawiają rozpoznania. Wyniki nieprawidłowe powinny być zweryfikowane za pomocą badania diagnostycznego, polegającego na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną (Moczulska 2016).

Wolne płodowe DNA pochodzi w większości z komórek trofoblastu i krąży w krwiobiegu ciężarnej w formie zdegradowanej, to znaczy pod postacią krótkich fragmentów, mniejszych niż 300 par zasad. Okres półtrwania to zaledwie kilka godzin. Wolne płodowe DNA stanowi około 10% puli całkowitego wolnego DNA w krwiobiegu ciężarnej (reszta to wolne DNA ciężarnej). Wolne płodowe DNA jest możliwe do wykrycia w krwiobiegu matki już w 5. tygodniu ciąży; wraz z trwaniem ciąży i wzrostem trofoblastu jego ilość stopniowo wzrasta i w 10. tygodniu jest już zazwyczaj wystarczająca do przeprowadzenia badań. Do przeprowadzenia przesiewowego badania genetycznego z wykorzystaniem cffDNA wymagana jest odpowiednia frakcja wolnego płodowego DNA, która powinna stanowić co najmniej 4% całkowitego wolnego DNA w krwiobiegu ciężarnej. Frakcja cffDNA może być zmniejszona u pacjentek z otyłością, co wynika z mniejszej proporcji masy trofoblastu do masy ciała ciężarnej. Mniejszą frakcją cffDNA obserwuje się również w sytuacji, gdy u płodu stwierdzono trisomię chromosomu 18 lub 13 (Moczulska 2016).

Badania genetyczne przeprowadzone z wykorzystaniem cffDNA powinny zostać zaproponowane ciężarnym, u których ryzyko wyliczone na podstawie wyniku badania przesiewowego pierwszego trymestru ciąży wynosi między 1:300 a 1:1 000, oraz pacjentkom w przedziale ryzyka od 1:100 do 1:300 jako alternatywę dla badań genetycznych po inwazyjnym uzyskaniu materiału do badań (PTGiP PTGC 2020).

Komentarz analityka

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w KŚOZ cffDNA oraz w opinii eksperta interwencją ocenianą przez Agencję jest badanie cffDNA wykonywane u kobiet z pośrednim ryzykiem wystąpienia aneuploidii w zakresie **od 1:300 do 1:1 000**.

4.2.2. Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF)

Łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF) należy do rodziny naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*). PIGF jest markerem biochemicznym wykorzystywanym w diagnostyce prenatalnej m.in. jako jedna ze składowych indywidualnej oceny ryzyka trisomii (alternatywnie do białka PAPP-A lub jako uzupełnienie testu podwójnego) lub jedna ze składowych indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu w przebiegu ciąży (KSOZ).

Stężenie PIGF jest niższe w surowicy kobiet z preeklampsją. Niedobór PIGF wynika ze zmniejszenia jego ekspresji, jak i z faktu jego wiązania się z receptorem naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka typu 1, FLT-1, którego poziom w preeklampsji jest podwyższony (Jurewicz 2018). W diagnostyce preeklampsji wykorzystuje się także parametr sFlt-1/PIGF (oceniony pomiędzy 20. a 35. tygodniem ciąży) oraz wiele innych wskaźników biochemicznych, których poziomy różnią się u kobiet zdrowych i tych z preeklampsją (Prejbisz 2019). Badanie poziomu PIGF wymaga jedynie pobrania próbki krwi i jest bezpieczne zarówno dla kobiety, jak i rozwijającego się dziecka.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie brak jest technologii alternatywnych wobec testu cffDNA wykonywanego u kobiet w ciąży z grupy pośredniego ryzyka aneuploidii określanego na podstawie testu złożonego, które byłyby finansowane ze środków publicznych.

Dostępna technologia - „test złożony” stosowany w celu określenia ryzyka aneuploidii chromosomów u płodu obejmujący USG płodu, test PAPP-A oraz badanie poziomu gonadotropiny kosmówkowej – wolnej podjednostki beta, jest podstawą do wyznaczenia populacji docelowej, u której miałyby być stosowane badanie cffDNA.

W przypadku oznaczenia PIGF w ocenie ryzyka wystąpienia trisomii rozpatrywana jest możliwość zastąpienia oznaczenia białka PAPP-A lub jako uzupełnienie testu podwójnego.

Z uwagi na fakt, że wnioskuje się o włączenie badania PIGF jako jednej ze składowych indywidualnej oceny ryzyka stanu przedrzucawkowego oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu świadczenie to nie zastąpi żadnego badania dostępnego obecnie w ramach programu badań prenatalnych.

Ocena ryzyka FGR z wczesnym początkiem w ciąży zaleca skryning prenatalny pomiędzy 11. a 13. t.c. (+6 dni), który uwzględnia ocenę dopplerowską przepływu krwi w tętnicach macicznych oraz średnie ciśnienie tętnicze. Diagnostyka FGR realizowana jest podczas USG płodu zgodnego ze standardami FMF.

4.4. Zakres oraz aktualne warunki realizacji programu badań prenatalnych w Polsce

Celem programu jest umożliwienie wczesnej identyfikacji ryzyka wad (testy biochemiczne) i wczesne rozpoznanie wad płodu (USG) niezależnie od wieku oraz zwiększenie dostępności do badań prenatalnych w Polsce.

Tryb włączania do programu i populacja, do której skierowany jest program.

Informacje nt. programu zawarte są w ramach Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (tekst jednolity Dz. U. 2023 poz. 916 ze zm.). Szczegółowe informacje o programie zostały umieszczone w tabeli poniżej.

Warunki finansowania świadczeń w poszczególnych etapach realizacji programu.

1) Badania nieinwazyjne w diagnostyce prenatalnej:

a) badanie USG płodu zgodne ze standardami FMF przyjętymi przez Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników, wykonane przez lekarza posiadającego kwalifikacje potwierdzone Certyfikatem Umiejętności Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w zakresie wykonywania badań prenatalnych. Finansowane jest pierwsze badanie USG wykonane pomiędzy 11. a 14. tygodniem ciąży, kiedy wymiar CRL wynosi 45-84 mm oraz badanie USG wykonane pomiędzy 18. a 22. (+6 dni) tygodniem ciąży.

b) badania biochemiczne (oznaczenia w surowicy krwi), lekarz prowadzący decyduje o wykonaniu określonych testów w zależności od wieku ciąży:

- PAPP-A – osoczowe białko ciążowe A,
- gonadotropina kosmówkowa – wolna podjednostka beta (free- β -HCG),
- AFP – alfa fetoproteina,
- estriol – wolny estriol.

c) komputerowa ocena ryzyka choroby płodu na podstawie testów przesiewowych zgodnie ze standardami FMF

2) podjęcie decyzji o włączeniu pacjentki do dalszych etapów postępowania diagnostycznego;

3) porada genetyczna obejmująca w szczególności 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 zgody na ich wykonanie);

4) procedury inwazyjne w diagnostyce prenatalnej - pobranie materiału do badań genetycznych w drodze amniopunkcji, biopsji trofoblastu lub kordocentezy pod kontrolą USG;

5) badania genetyczne, które 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.

W przypadku, kiedy konieczne jest wykonanie dalszej diagnostyki, niemieszczącej się w ramach programu, należy skierować świadczeniobiorcę do ośrodka specjalistycznego realizującego odpowiedni rodzaj świadczeń.

Świadczeniodawca obowiązany jest do prowadzenia elektronicznej sprawozdawczości realizacji programu w systemie informatycznym udostępnionym przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Świadczeniodawcy realizujący poszczególne części programu (część położniczo-ginekologiczną lub część genetyczną) obowiązani są do współpracy i wymiany informacji w procesie diagnozowania ciężarnej oraz zachowania kolejności wykonywanych badań zgodnie ze standardami medycznymi (Zarządzenie 56/2024/DSOZ).

Wskaźniki monitorowania oczekiwanych efektów:

- liczba kobiet objętych programem w podziale na przyczyny włączenia do programu;
- liczba kobiet zakwalifikowanych do badania inwazyjnego na podstawie zwiększonego ryzyka wystąpienia;
- wady lub choroby płodu stwierdzonego w wyniku przeprowadzonego badania przesiewowego (USG i biochemiczny test przesiewowy I lub II trymestru ciąży);
- liczba kobiet zakwalifikowanych do badania inwazyjnego na podstawie zwiększonego ryzyka wystąpienia;
- wady lub choroby płodu wynikającego z analizy historii choroby (wywiad genetyczny);
- liczba wykonanych prenatalnych badań inwazyjnych;
- liczba kobiet z potwierdzeniem wady płodu w badaniu USG (bez procedury inwazyjnej);
- liczba kobiet z potwierdzeniem wady lub choroby płodu na podstawie wyniku badania inwazyjnego (Zarządzenie 56/2024/DSOZ).

Tabela 5. Aktualne warunki realizacji programu zdrowotnego – Program badań prenatalnych, ujętych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 14.05.2024)

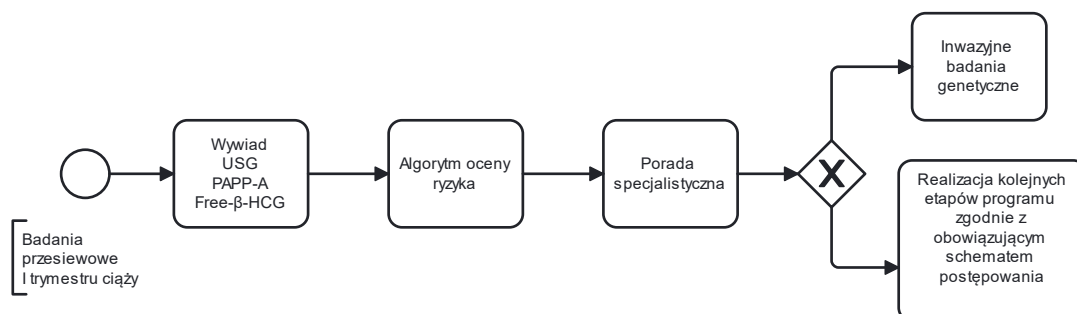
Lp. 4. Program badań prenatalnych		
Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
<p>Poradnictwo i badania biochemiczne:</p> <p>1) estriol;</p> <p>2) α-fetoproteina (AFP);</p> <p>3) gonadotropina kosmówkowa – wolna podjednostka beta (free-β-HCG);</p> <p>4) białko PAPP-A – osoczowe białko ciążowe A z komputerową oceną ryzyka wystąpienia choroby płodu.</p>	<p><u>Kryteria kwalifikacji</u></p> <p>Badania wykonuje się u kobiet pomiędzy 11. a 14. t.c.</p> <p>Do udziału w programie w części „Poradnictwo i badania biochemiczne” jest wymagane skierowanie wystawione przez lekarza prowadzącego ciążę, zawierające informację o zaawansowaniu ciąży w tygodniach.</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) badania wykonuje się z zastosowaniem certyfikowanych odczynników i aparatury spełniających obowiązujące standardy rekomendacje w dziedzinie oceny testów biochemicznych wykonywanych w diagnostyce prenatalnej.</p>
<p>Poradnictwo i USG płodu w kierunku diagnostyki wad wrodzonych</p>	<p><u>Kryteria kwalifikacji</u></p> <p>Badania wykonuje się w:</p> <p>1) I trymestrze ciąży pomiędzy 11. a 14. tygodniem;</p> <p>2) II trymestrze ciąży pomiędzy 18. a 22. tygodniem i 6. dniem ciąży.</p> <p>Do udziału w programie w części „Poradnictwo i USG płodu w kierunku diagnostyki wad wrodzonych” jest wymagane skierowanie wystawione przez lekarza prowadzącego ciążę, zawierające informację o zaawansowaniu ciąży w tygodniach.</p>	<p>1. Tryb realizacji świadczenia – ambulatoryjny.</p> <p>2. Warunki wymagane od świadczeniodawców:</p> <p>1) personel:</p> <p>a) co najmniej jeden lekarz specjalista położnictwa i ginekologii, który posiada udokumentowane umiejętności w zakresie badań ultrasonograficznych, albo</p> <p>b) lekarz z kwalifikacjami określonymi w lit. a oraz lekarz ze specjalizacją I stopnia w dziedzinie położnictwa i ginekologii lub inny lekarz specjalista, w szczególności w dziedzinie pediatrii, genetyki klinicznej, którzy posiadają udokumentowane umiejętności w zakresie badań ultrasonograficznych;</p> <p>2) wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną:</p> <p>a) aparat ultrasonograficzny wyposażony w dwie głowice: convex przezbrzuszną 3,5–5 (6) MHz i głowicę przezpochwową 7–9 (10) MHz, z opcją kolorowego Dopplera,</p> <p>b) komputer wraz z oprogramowaniem certyfikowanym, umożliwiającym kalkulację ryzyka wystąpienia aneuploidii zgodnie z kryteriami określonymi przez obowiązujące standardy i rekomendacje, wraz z aktualną licencją,</p> <p>c) program komputerowy obliczający ryzyko aberracji chromosomalnych wraz z aktualną licencją.</p>
<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,</p>	<p><u>Kryteria kwalifikacji</u></p> <p>Badania wykonuje się u kobiet w ciąży spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>1) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka;</p> <p>2) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka;</p> <p>3) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową;</p> <p>4) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.</p> <p>Do udziału w programie w części „Poradnictwo i badania genetyczne” jest wymagane skierowanie wystawione przez lekarza prowadzącego ciążę lub skierowanie z etapu „Poradnictwo i USG płodu w kierunku diagnostyki wad wrodzonych”, zawierające informację o wskazaniach do objęcia tą</p>	<p>1. Tryb realizacji świadczenia:</p> <p>1) ambulatoryjny;</p> <p>2) szpitalny.</p> <p>2. Warunki wymagane od świadczeniodawców:</p> <p>1) personel:</p> <p>a) lekarz specjalista położnictwa i ginekologii lub</p> <p>b) lekarz ze specjalizacją I stopnia w zakresie położnictwa i ginekologii posiadający zaświadczenie kierownika specjalizacji potwierdzające umiejętności w tym zakresie;</p> <p>2) wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: zestaw do pobierania materiału płodowego.</p> <p>3. Pozostałe wymagania:</p> <p>1) podanie immunoglobuliny anti-RhD pacjentce RhD-ujemnej po inwazyjnej diagnostyce prenatalnej;</p> <p>2) świadczenie polega na podaniu immunoglobuliny anti-RhD zgodnie z aktualnymi zaleceniami konsultantów</p>

Lp. 4. Program badań prenatalnych		
Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
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.	częścią programu wraz z opisem nieprawidłowości i dołączonymi wynikami badań potwierdzającymi zasadność skierowania do tej części programu	krajowych w dziedzinie położnictwa i ginekologii, transfuzjologii klinicznej oraz perinatologii.
Pobranie materiału płodowego do badań genetycznych (amniopunkcja lub biopsja trofoblastu lub kordocenteza)	<p><u>Kryteria kwalifikacji</u></p> <p>Badania wykonuje się u kobiet w ciąży spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka; 2) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka; 3) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową; 4) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu. <p>Do udziału w programie w części „Pobranie materiału płodowego do badań genetycznych (amniopunkcja lub biopsja trofoblastu lub kordocenteza)” jest wymagane skierowanie wystawione przez lekarza prowadzącego ciążę lub skierowanie z etapu „Poradnictwo i USG płodu w kierunku diagnostyki wad wrodzonych”, zawierające informację o wskazaniach do objęcia tą częścią programu wraz z opisem nieprawidłowości i dołączonymi wynikami badań potwierdzającymi zasadność skierowania do tej części programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tryb realizacji świadczenia: <ol style="list-style-type: none"> 1) ambulatoryjny; 2) szpitalny. 2. Warunki wymagane od świadczeniodawców: <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. 3. Pozostałe wymagania: <ol style="list-style-type: none"> 1) podanie immunoglobuliny anty-RhD pacjentce RhD-ujemnej po inwazyjnej diagnostyce prenatalnej; 2) świadczenie polega na podaniu immunoglobuliny anty-RhD zgodnie z aktualnymi zaleceniami konsultantów krajowych w dziedzinie położnictwa i ginekologii, transfuzjologii klinicznej oraz perinatologii.

Skróty: AFP, Alfa-fetoproteina białko ciążowe; free-β-HCG, gonadotropina kosmówkowa wolna podjednostka β (ang. free -β human chorionic gonadotropin); PCR, reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. Polymerase Chain Reaction); RFLP, polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (ang. restriction fragments length polymorphism); SSCP, polimorfizm konformacji jednoniciowych fragmentów DNA (ang. single stranded conformation polymorphism); FISH, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. fluorescent in situ hybridization); Ag-NOR, metoda barwienia organizatorów jąderkowych z zastosowaniem azotanu srebra; QFQ, technika barwienia chromosomów roztworem fluorochromu - kwina Kryna; RBG, prążki R uwidaczniane barwnikiem Giemsa po denaturacji termicznej; odwrotność prążków G (ang. R bands by BrdU using Giemsa staining); HRBT, analiza chromosomów prometafazowych (ang. High Resolution Banding Technique); GTG, technika barwienia prążków za pomocą trypsyny i barwnika Giemsa (ang. G-banding by trypsin with Giemsa); CBG, metoda barwienia prążków C na chromosomach (wodorotlenek baru – Giemsa); PAPP-A, ciążowe białko osoczowe (ang. pregnancy-associated plasma protein A).

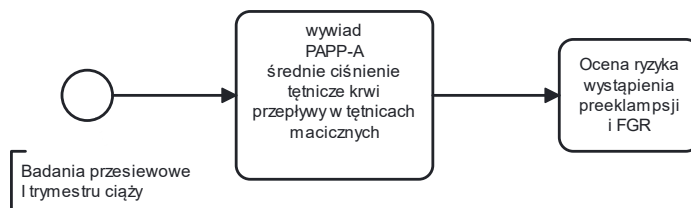
Poniżej przedstawiono aktualny algorytm postępowania w programie badań prenatalnych realizowany dla pacjentek ryzykiem wystąpienia wady lub choroby płodu (Rysunek 2).

Rysunek 2. Aktualny algorytm postępowania w programie badań prenatalnych realizowany dla pacjentek ryzykiem wystąpienia wady lub choroby płodu



Aktualnie w ocenie ryzyka wystąpienia preeklampsji oraz FGR stosowany jest algorytm, na który składa się wywiad lekarski, badanie poziomu białka PAPP-A oraz pomiar średniego ciśnienia tętniczego i przepływów w tętnicach macicznych (Rysunek 3).

Rysunek 3. Aktualny algorytm oceny ryzyka wystąpienia preeklampsji i FGR

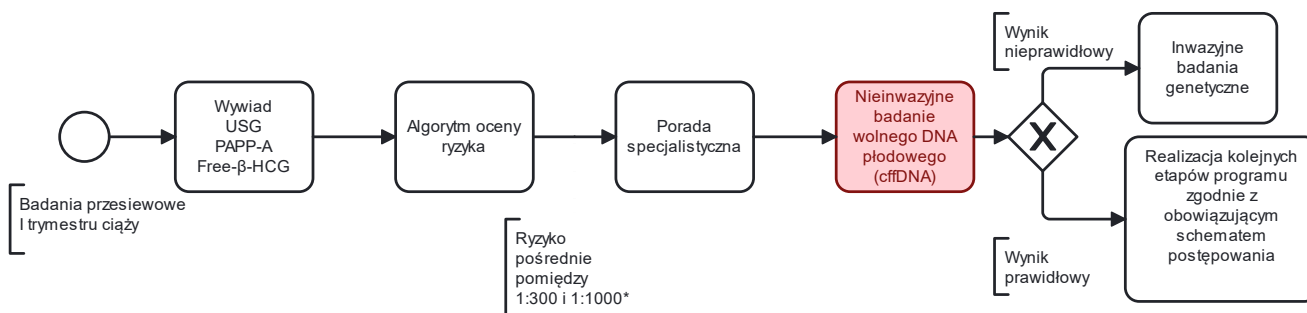


4.4.1. Rozważany algorytm postępowania

Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA)

W algorytmie postępowania wykorzystującym badanie cffDNA, ciężarne u których ryzyko wystąpienia trisomii wynosi od 1:300 do 1:1 000 będą kierowane na nieinwazyjne badanie cffDNA. W zależności od wyniku, pacjentki będą kierowane na dalszą diagnostykę w kierunku wykrycia wad genetycznych z użyciem metod inwazyjnych lub będą realizowały kolejne etapy programu zgodnie z obowiązującym schematem postępowania (Rysunek 4).

Rysunek 4. Rozważany algorytm postępowania w Programie badań prenatalnych dla pacjentek z pośrednim ryzykiem wystąpienia aneuploidii na podstawie wyników badań przesiewowych

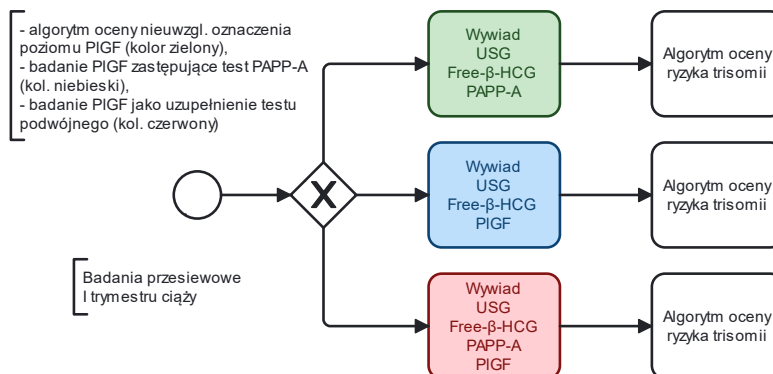


* Kobiety w grupie niskiego (<1:1000) i wysokiego (>1:300) ryzyka wystąpienia aneuploidii na podstawie wyników badań przesiewowych (USG i biochemiczny test przesiewowy w I trymestrze ciąży) nie stanowią grupy docelowej dla ocenianej interwencji.

Oznaczenie poziomu łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF)

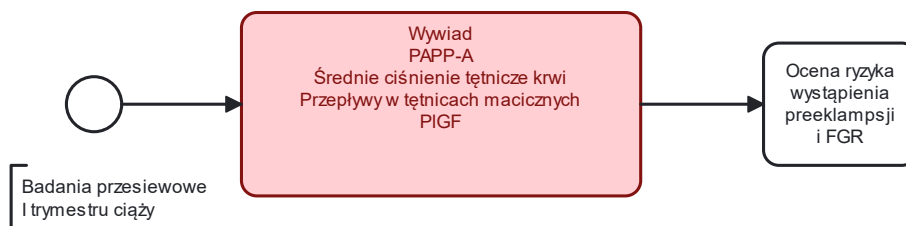
Jednym z rozważanych aspektów wykorzystania oznaczenia PIGF w diagnostyce prenatalnej jest włączenie go do algorytmu oceny ryzyka wystąpienia trisomii. Poniżej przedstawiono algorytmy przedstawiające aktualną (kolor zielony) oraz proponowane ścieżki uwzględniające PIGF jako uzupełnienie testu podwójnego (kolor czerwony) lub jako alternatywa do białka PAPP-A (kolor niebieski) (Rysunek 5).

Rysunek 5. Aktualny oraz rozważane algorytmy oceny ryzyka wystąpienia trisomii uwzględniające oznaczenie poziomu PIGF



Kolejnym zastosowaniem oznaczenia poziomu PIGF jest włączenie go do algorytmu oceny ryzyka wystąpienia preeklampsji i FGR (Rysunek 6).

Rysunek 6. Rozważany algorytm oceny ryzyka wystąpienia preeklampsji i FGR uwzględniający badanie PIGF



4.5. Wcześniejsze oceny Agencji w przedmiocie zlecenia

Zbadanie zasadności wprowadzenia testu cffDNA i oznaczenia poziomu PIGF do programu badań prenatalnych było jednym z elementów oceny Agencji dotyczącej zasadności wprowadzenia zmian w Programie badań prenatalnych. W lutym 2023 r. Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji pozytywnie zaopiniowali dodanie badania cffDNA jako uzupełnienia algorytmu diagnostyki wad genetycznych w grupach podwyższonego ryzyka (1:50-1:1000).

Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała dodanie badania PIGF jako uzupełnienia algorytmu określania ryzyka wystąpienia preeklampsji, w pierwszym etapie u pacjentek z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia PE (docelowo w całej populacji kobiet ciężarnych). Prezes Agencji w swojej opinii zarekomendował oznaczanie PIGF do oceny w trybie kwalifikacji jako świadczenia gwarantowanego.

Opinie Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości nie uwzględniały stosowania oznaczania PIGF w ocenie ryzyka trisomii i FGR.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące wcześniejszej opinii Prezesa AOTMiT oraz opinii Rady Przejrzystości związanych merytorycznie z przedmiotowym zleceniem.

Tabela 6. Wcześniejsze opracowania AOTMiT związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem

Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie		Decyzja
<p>Opinia Rady Przejrzystości 17/2023 z dnia 20 lutego 2023 r.</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w „Programie badań prenatalnych”</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenia zmian w „Programie badań prenatalnych” w zakresie:</p> <ol style="list-style-type: none"> zniesienie kryterium wieku w zakresie kryteriów kwalifikacji do programu, dodanie badania wolnego DNA płodowego (cffDNA) jako uzupełnienia algorytmu diagnostyki wad genetycznych w grupach podwyższonego ryzyka wystąpienia wad genetycznych (1:50-1:1000), dodanie badania łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) jako uzupełnienia algorytmu określania ryzyka wystąpienia preeklampsji (PE, stan przedzrzucaawkowy), w pierwszym etapie u pacjentek z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia preeklampsji, docelowo w całej populacji kobiet ciężarnych. <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Udokumentowana naukowo skuteczność. Rozwiązania przyjęte w większości krajów europejskich. Akceptowalne koszty. <p><u>Uwagi Rady</u></p> <p>Rada uważa, że test PIGF powinien być ograniczony do grup zwiększonego ryzyka stanu przedzrzucaawkowego.</p>	<p>Pozytywna</p>
<p>Opinia Prezesa BP.422.6.2023 z dnia 20 lutego 2023 r.</p>	<p>Opinia Prezesa Agencji w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w „Programie badań prenatalnych”</p> <p>„Prezes Agencji, mając na względzie opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych, rozwiązania w innych krajach europejskich a także wyniki przeprowadzonych analiz uznaje, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> badanie PIGF jako uzupełnienie algorytmu określania ryzyka wystąpienia preeklampsji (PE, stan przedzrzucaawkowy), w pierwszym etapie u pacjentek z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia preeklampsji, docelowo w całej populacji kobiet ciężarnych, z uwagi na fakt, że dotyczy kobiety ciężarnej jest rekomendowane do oceny w trybie kwalifikacji jako świadczenia gwarantowanego; badanie cffDNA znajduje uzasadnienie w dowodach naukowych w grupach ryzyka, jednak w celu optymalnego wykorzystania testu należy właściwie umiejscowić test w procesie diagnostycznym; zmianę dotyczącą kryterium wieku należałoby ocenić w trybie zmiany technologii medycznej, z uwagi na fakt, że kryterium to występuje przy każdej interwencji w programie badań prenatalnych, 	<p>Pozytywna</p>

Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Decyzja
<i>tj. poradnictwo i badania biochemiczne, poradnictwo i usg płodu w kierunku diagnostyki wad wrodzonych, poradnictwo i badania genetyczne oraz pobranie materiału płodowego do badań genetycznych (amniopunkcja lub biopsja trofoblastu lub kordocenteza), program badań prenatalnych charakteryzuje się sekwencyjnością, a ewentualne uwzględnienie badania cffDNA może wpływać na proces diagnostyczny.</i>	

4.6. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia procesu analitycznego otrzymano opinię od prof. dr hab. n. med. Dariusza Borowskiego – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie perinatologii. Pełna treść opinii została przedstawiona w rozdziale 10.4.

Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA)

Opinia Eksperta wskazuje na zasadność objęcia finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu badań prenatalnych badania cffDNA dla kobiet w ciąży u których na podstawie testu złożonego (USG, PAPP- A, β HCG) stwierdza się pośrednie ryzyko aneuploidii płodu w zakresie od 1:300 do 1:1 000.

Populacja, u której wykonane zostanie badanie cffDNA została oszacowana pomiędzy 9 000 a 18 000 rocznie.

Potencjalnym problemem jest dostępność do badań cffDNA w mniejszych ośrodkach, przy czym Ekspert wskazał na możliwość wysyłania przez laboratoria materiału do badań za granicę. Kolejnym wskazanym problemem jest brak zrozumienia przez potencjalne pacjentki konieczności przeprowadzenia diagnostyki inwazyjnej w przypadku uzyskania w badaniu nieprawidłowego wyniku.

Zgodnie z opinią Eksperta do wydania skierowania na badanie wolnego DNA powinni być uprawnieni lekarze posiadający następujące specjalizacje: położnik ginekolog, genetyk kliniczny oraz perinatolog, natomiast z populacji docelowej powinny być wykluczone kobiety w ciąży od trójacznej w górę oraz przypadki, w których stwierdzono wystąpienie zanikającego bliźniaka.

Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF)

Opinia Eksperta wskazuje na zasadność objęcia finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu badań prenatalnych oznaczenia łożyskowego czynnika wzrostu jako jednej ze składowych indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia FGR, preeklampsji oraz trisomii (jako dodatkowe badania przesiewowe) oraz brak zasadności objęcia finansowaniem dla stosowania badania PIGF jako badania alternatywnego dla testu PAPP-A.

W przesłanej opinii liczba przypadków wystąpienia ciężkiej postaci preeklampsji rozwiniętej do 34. tygodnia ciąży została oszacowana na około 1 300 a 2 600 przypadków rocznie, a oznaczenie PIGF w kierunku oceny ryzyka preeklampsji i FGR odbywa się jednokrotnie podczas wizyty między 11. a 14. tygodniem ciąży.

W opinii Eksperta laboratoria diagnostyczne w Polsce są przygotowane do wykonywania oznaczenia PIGF, a jego wprowadzenie jako dodatkowego markera biochemicznego nie powinno przynieść potencjalnych problemów.

4.7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Dnia 23 lipca 2024 r., celem odnalezienia aktualnych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej przeprowadzono przegląd baz informacji medycznych (PubMed, Embase, Cochrane), stron internetowych towarzystw naukowych, organizacji z sektora opieki zdrowotnej oraz przeszukanie wolnotekstowe przy użyciu słów kluczowych tj.: *cell free fetal DNA, cffDNA, Placental Growth Factor, PIGF, non invasive prenatal testing, NIPT, non-invasive prenatal diagnosis, NIPD, fetal growth restriction, FGR, preeclampsia*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne pięciu towarzystw naukowych (ACOG 2024, ISPD 2023, ISPD 2020, ACMG 2023, PTGiP i PTGC 2022, RANZCOG 2021) odnoszące się do wykonywania oznaczeń cffDNA w ramach badań przesiewowych w kierunku wad genetycznych płodu, dwie wytyczne odnoszące się do oceny ryzyka stanu przedrzucawkowego (ISUOG 2018, ISSHP 2021) oraz cztery wytyczne odnoszące się do oceny ryzyka wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu w populacji ogólnej kobiet ciężarnych (RCOG 2024, SOGC 2023, FIGO 2021, PTGiP 2020).

4.7.1. Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA)

Poniżej przedstawiono podsumowanie odnalezionych rekomendacji i wytycznych klinicznych odnoszących się do badań prenatalnych w kierunku wad genetycznych płodu. Szczegółowe informacje umieszczono w rozdziale 10.1.

- Wszystkie ciężarne powinny mieć dostęp do badań przesiewowych w kierunku chorób genetycznych płodu (ACOG 2024, PTGiP i PTGC 2022, RANZCOG 2021). Jeśli to możliwe ww. badania powinny być omawiane i oferowane w pierwszym trymestrze ciąży (RANZCOG 2021).
- Każdej ciężarnej należy zaproponować test złożony obejmujący: USG (pomiar NT, CRL, FHR), test podwójny (oznaczenie beta-hCG i PAPP-A) (PTGiP i PTGC 2022, ACOG 2024, RANZCOG 2021) oraz badanie przesiewowe cffDNA (ACOG 2024, ACMG 2023, RANZCOG 2021).
- Test przesiewowy drugiego rzutu oparty na oznaczeniu cffDNA należy zaproponować ciężarnym ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia chorób genetycznych płodu (RANZCOG 2021 ISPD 2023). Polskie wytyczne wskazują, że nie należy proponować NIPT kobietom ciężarnym z ryzykiem wyższym niż 1:100. W przedziale ryzyka 1:100 do 1:300 uzasadniona jest alternatywna propozycja przeprowadzenia NIPT lub diagnostyki inwazyjnej. NIPT należy zaproponować w przypadku, kiedy wynik testu złożonego wskazuje na pośrednie ryzyko najczęstszych aneuploidii płodu (trisomii chromosomu 21, 18, 13) (ryzyko pomiędzy 1:300 a 1:1 000) (PTGiP i PTGC 2022).
- Test oparty na oznaczeniu cffDNA może być wykonywany również jako test przesiewowy pierwszego rzutu w kierunku nieprawidłowości chromosomowych płodu w ciąży pojedynczej (ACOG 2024, ACMG 2023, ISPD 2023, PTGiP i PTGC 2022).
- Towarzystwa naukowe różnią się stanowiskami w sprawie zasadności wykonywania oznaczenia cffDNA jako badania przesiewowego w kierunku najczęstszych aneuploidii płodu w przypadku ciąży bliźniaczych. Część wytycznych (ACOG 2024, ACMG 2023, RANZCOG 2021) zaleca wykonywanie ww. badania natomiast inne nie przedstawiają jednoznacznego stanowiska w tej sprawie (ISPD 2020). Wykonywanie ww. badania nie jest natomiast zalecane w ciążach wyższego rzędu (RANZCOG 2021, ISPD 2020).
- NIPT jest czułym i swoistym testem przesiewowym w kierunku powszechnych aneuploidii autosomalnych (trisomii 21, 13 i 18), ale nie powinien być traktowany jako test diagnostyczny (ACOG 2024, ISPD 2023).

Zestawienie najważniejszych informacji przedstawiono również w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zastosowanie oznaczenia cffDNA w diagnostyce w kierunku aneuploidii płodów – podsumowanie rekomendacji

Źródło	Rola	Populacja kobiet ciężarnych	Ciąża	T.c.	Wiek matki	Uwagi
ACOG 2024	Test I rzutu alternatywnie do testu złożonego	Populacja ogólna	pojedyncza i bliźniacza	-	nie ograniczono	-
	Test II rzutu	Pacjentki z dodatnim wynikiem testu I stopnia, które chcą uniknąć badań inwazyjnych	-	-	nie ograniczono	-
ISPD 2023	Test I rzutu wraz z USG alternatywnie do testu złożonego	Populacja ogólna	Ciąża pojedyncza	-	nie ograniczono	Wytyczne dotyczą diagnostyki wyłącznie ciąż pojedynczych
ISPD 2020	-	-	Ciąża mnoga	-	nie ograniczono	Ciąża bliźniacza: brak jednoznacznego stanowiska w sprawie oznaczenia cffDNA Ciąża wyższego rzędu: oznaczenie cffDNA niezalecane
ACMG 2023	Test I rzutu alternatywnie do testu złożonego	Populacja ogólna	Ciąża pojedyncza i bliźniacza	-	nie ograniczono	-

Źródło	Rola	Populacja kobiet ciężarnych	Ciąża	T.c.	Wiek matki	Uwagi
PTGiP i PTGC 2022	Test I rzutu alternatywnie do testu złożonego	Populacja ogólna	-	-	nie ograniczono	-
	Test II rzutu	1.Pośrednie ryzyko aneuploidii stwierdzone w teście złożonym (pomiędzy 1:300 a 1:1 000) 2.Ryzyko pomiędzy 1:100 a 1:300 (alternatywnie do diagnostycznych badań genetycznych)	-	-	nie ograniczono	-
RANZCOG 2021	Test I rzutu alternatywnie do testu złożonego	Populacja ogólna	Ciąża pojedyncza i bliźniacza	Po 10 t.c.	nie ograniczono	Ciąża wyższego rzędu: oznaczenie cffDNA niezalecane
	Test II rzutu	1.Podwyższone ryzyko aneuploidii stwierdzone w teście I rzutu, ciężarne które nie chcą poddać się badaniom inwazyjnym 2.Ciężarne, u których prawdopodobieństwo aneuploidii płodu wynosi mniej niż 1:300), które chcą samodzielnie finansować dalszą diagnostykę.	Ciąża pojedyncza i bliźniacza	Po 10 t.c.	nie ograniczono	Ciąża wyższego rzędu: oznaczenie cffDNA niezalecane

Skróty: cffDNA, pozakomórkowe wolne DNA płodowe (ang. cell free fetal DNA); cfDNA, pozakomórkowe wolne DNA (ang. cell free DNA); t.c., tydzień ciąży.

4.7.2. Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF)

Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do zastosowanie oznaczania poziomu PIGF w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii u płodu.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych klinicznych odnoszących się do oceny ryzyka FGR w populacji ogólnej kobiet ciężarnych. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 10.1.

- Wszystkie kobiety powinny zostać ocenione w ramach badań prenatalnych (w pierwszym trymestrze ciąży do 14 tyg. ciąży) pod kątem czynników ryzyka (z historii medycznej i położniczej) ograniczenia wzrastania płodu w celu zidentyfikowania tych, które wymagają wzmożonego nadzoru (RCOG 2024, FIGO 2021, PTGiP 2020).
- Polskie wytyczne rekomendują wykorzystanie w ciąży pojedynczej skriningu prenatalnego pomiędzy 11. a 13. +6. tygodniem ciąży z oceną dopplerowską przepływu krwi w UtA, oceną średniego ciśnienia tętniczego oraz oznaczeniem wartości PIGF we krwi ciężarnej do oceny ryzyka wystąpienia FGR z wczesnym początkiem (PTGiP 2020).
- Pozostałe wytyczne nie zalecają rutynowego pomiaru PIGF lub stosunku rozpuszczalnej kinazy tyrozynowej typu fms-1 (sFlt1) do PIGF celem przewidywania i diagnozy FGR u kobiet ciężarnych (RCOG 2024, FIGO 2021). Jednakże zaznaczają, że w przypadku, kiedy wyniki ww. badań są dostępne (np. zostaną wykonane w ramach prenatalnego badania genetycznego w kierunku trisomii 21), uzasadnione może być ich wykorzystanie celem stratyfikacji ryzyka FGR (FIGO 2021).

Zestawienie najważniejszych informacji przedstawiono również w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zastosowanie oznaczenia PIGF celem oceny ryzyka FGR – podsumowanie rekomendacji

Źródło	Ocena ryzyka FGR na podstawie PIGF (TAK/NIE)	Liczba płodów	Tydzień ciąży	Wiek matki	Uwagi
RCOG 2024	NIE	-	-	-	Wszystkie kobiety powinny zostać ocenione w ramach badań prenatalnych (do 14 tygodnia) pod kątem czynników ryzyka FGR.

Źródło	Ocena ryzyka FGR na podstawie PIGF (TAK/NIE)	Liczba płodów	Tydzień ciąży	Wiek matki	Uwagi
					Nie zaleca się stosowania testów PIGF do przewidywania i diagnozowania FGR u kobiet bez nadciśnienia.
SOGC 2023	NIE (brak odniesienia do PIGF)	-	-	-	Pracownicy służby zdrowia powinni stosować ocenę dopplerowską tętnicy macicy w celu zidentyfikowania osób najbardziej narażonych na ograniczenie wzrostania płodu.
FIGO 2021	NIE	-	-	-	Kobiety ciężarne powinny przejść ocenę ryzyka FGR w czasie wizyty prenatalnej w I trymestrze ciąży, wykorzystując czynniki ryzyka oparte na historii (medycznej i położniczej) Nie ma dowodów na poparcie rutynowego stosowania markerów biochemicznych w przewidywaniu FGR.
PTGiP 2020	TAK, w populacji ogólnej	Ciąża pojedyncza	11. - 13+6 t.c.	-	PTGiP rekomenduje wykorzystanie skriningu prenatalnego w celu oceny ryzyka wystąpienia FGR z wczesnym początkiem , z oceną dopplerowską przepływu krwi w Uta, oceną średniego ciśnienia tętniczego oraz oznaczeniem PIGF we krwi ciążarnej .

Skróty: PIGF, łożyskowy czynnik wzrostu (ang. placenta growth factor); FGR, ograniczenie wzrostania płodu (ang. fetal growth restriction)

Poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych klinicznych odnoszących się do oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego w populacji ogólnej kobiet ciężarnych. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 10.1.

- Celem identyfikacji kobiet zagrożonych stanem przedrzucawkowym, w ramach badań prenatalnych kobiety należy badać przynajmniej pod kątem klinicznych markerów ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego tj. m.in. stan przedrzucawkowy we wcześniejszej ciąży, BMI > 30 kg/m², przewlekłe nadciśnienie itp. (ISSHP 2021).
- Wytyczne zalecają, aby w 11.- 13. tygodniu ciąży wszystkie kobiety miały przeprowadzoną analizę czynników ogólnych związanych ze stanem zdrowia, pomiar ciśnienia tętniczego krwi, badanie dopplerowskie tętnicy macicznej oraz badanie poziomu PIGF celem identyfikacji kobiet zagrożonych stanem przedrzucawkowym (ISSHP 2021, ISUOG 2018).

Tabela 9. Zastosowanie oznaczenia PIGF celem oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego – podsumowanie rekomendacji

Źródło	Ocena ryzyka stanu przedrzucawkowego na podstawie PIGF (TAK/NIE)	Liczba płodów	Tydzień ciąży	Wiek matki	Uwagi
ISUOG 2018	TAK, w populacji ogólnej	-	11-13 t.c.	-	Połączenie analizy czynników matczynych, ciśnienia tętniczego krwi matki, dopplera tętnicy macicznej i poziomu PIGF w 11-13 tygodniu ciąży wydaje się najskuteczniejszym modelem przesiewowym do identyfikacji kobiet zagrożonych stanem przedrzucawkowym.
ISSHP 2021	TAK, w populacji ogólnej	-	11-14 t.c.	-	Kobiety po odpowiednim poradnictwie, należy poddać badaniu przesiewowemu w 11.–14. tygodniu ciąży pod kątem ryzyka przedwczesnego stanu przedrzucawkowego z wykorzystaniem analizy kombinacji klinicznych czynników ryzyka, ciśnienia krwi, wskaźnika pulsacji tętnicy macicznej i PIGF (jeśli są dostępne).

Skróty: PIGF; łożyskowy czynnik wzrostu (ang. placenta growth factor).

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodyka analizy klinicznej

5.1.1. Wyszukiwanie systematyczne dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących wykorzystania badania wolnego płodowego DNA oraz łożyskowego czynnika wzrostu jako badań prenatalnych dokonano systematycznego wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. W przypadku wyszukiwania publikacji dotyczących cffDNA dokonano aktualizacji wyszukiwania z wcześniejszego raportu Agencji (WS.4220.25.2022), natomiast w przypadku wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących PIGF przeprowadzono wyszukiwanie *de novo* obejmujące okres 10 ostatnich lat. Wyszukiwanie przeprowadzono 23-24.07.2024 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 10.2.1 oraz 10.2.2. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch analityków. W przypadku niezgodności między analitykami, decyzja została podjęta na drodze konsensusu (z udziałem trzeciego analityka).

Selekcja została przeprowadzona w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICOS z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia. Selekcję badań/publikacji prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski. Charakterystykę oraz wyniki poszczególnych badań włączonych do niniejszego opracowania analitycznego przedstawiono w rozdziale poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia – badanie wolnego płodowego DNA (cffDNA) i łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Ciężarne z grupy pośredniego ryzyka - dla badania cffDNA Ciężarne z populacji ogólnej - dla oznaczenia PIGF Wiek ciąży 11-14 tydzień w przypadku oznaczenia PIGF Po 11 tyg. w przypadku badania cffDNA (wykonywanego następowo po teście złożonym)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Badanie wolnego płodowego DNA (cffDNA; NIPT), badanie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Nie ograniczono	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Istotne klinicznie punkty końcowe parametry trafności diagnostycznej	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Rodzaj badania (S)	Przeglądy systematyczne literatury z metaanalizą	Badanie niższej jakości
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim Publikacje dostępne w formie pełnego tekstu Odcięcie czasowe: <ul style="list-style-type: none"> cffDNA od stycznia 2023 (aktualizacja raportu WS.4220.25.2022) PIGF od stycznia 2014 (<i>de novo</i>) 	Publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia Abstrakty Publikacje starsze niż wskazane w kryteriach włączenia

Skróty: cffDNA, badanie wolnego płodowego DNA (ang. cell-free fetal DNA); NIPT, nieinwazyjne testy prenatalne (ang. non-invasive prenatal testing); PIGF, łożyskowy czynnik wzrostu (ang. placenta growth factor).

5.1.2. Zasady interpretacji wybranych punktów końcowych

W poniższej tabeli zestawiono często stosowane terminy związane z raportowaniem wyników pochodzących z publikacji dotyczących wykorzystania badania wolnego DNA płodowego oraz oznaczenia łożyskowego czynnika wzrostu PIGF w diagnostyce prenatalnej.

Tabela 11. Definicja punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja
Czułość (ang. sensitivity)	zdolność wykrywania osób rzeczywiście chorych (posiadających daną cechę). Jeśli więc badamy grupę osób chorych, to czułość daje nam informacje jaki procent z nich ma pozytywny wynik testu (PQSTAT).

Punkt końcowy	Definicja
Współczynnik czułości (ang. ratio of sensitivity)	współczynnik czułości został obliczony jako stosunek czułości jednego testu względem czułości drugiego testu (Aldred 2015).
Swoistość (ang. specificity)	zdolność wykrywania osób rzeczywiście zdrowych (bez danej cechy). Jeśli więc badamy grupę osób zdrowych, to swoistość daje nam informacje jaki procent z nich ma negatywny wynik testu (PQSTAT).
Wartość predykcyjna dodatnia (ang. positive predictive value, 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 (ang. negative predictive value, 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).
Iloraz wiarygodności wyniku dodatniego (ang. likelihood ratio of positive test, LR+)	miara ta pozwala na porównywanie dopasowania wyników kilku testów do tzw. złotego standardu i nie jest zależna od rozpowszechnienia choroby. Jest to iloraz dwóch szans: szansy na to, że pozytywny wynik testu otrzyma osoba z grupy chorych do szansy, że ten sam efekt będzie obserwowany wśród osób zdrowych (PQSTAT).
Iloraz wiarygodności wyniku ujemnego (ang. likelihood ratio of negative test, LR-)	jest to iloraz dwóch szans: szansy na to, że negatywny wynik testu otrzyma osoba z grupy chorych do szansy, że ten sam efekt będzie obserwowany wśród osób zdrowych (PQSTAT).
Dokładność (ang. accuracy, Acc)	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).
Diagnostyczny iloraz szans (ang. diagnostic odds ratio, DOR)	iloraz dwóch szans: szansy na pozytywny wynik testu osoby chorej do szansy na pozytywny wynik testu osoby zdrowej (PQSTAT).
Predykcyjny iloraz szans (ang. predictive odds ratio, POR)	przedstawia szanse na pozytywny wynik testu u pacjentek u których może rozwinąć choroba w porównaniu z szansami na pozytywny wynik testu u pacjentek bez choroby (Agrawal 2019).

5.1.3. Badanie wolnego płodowego DNA (cffDNA; NIPT)

Z uwagi na brak przeglądów literatury odnoszących się do skuteczności badania cffDNA w wykrywaniu aneuploidii w populacji ciężarnych z pośrednim ryzykiem wystąpienia aneuploidii płodu, do opracowania włączono jeden, najbardziej odpowiadający problemowi decyzyjnemu przegląd systematyczny z metaanalizą, tj. przegląd do populacji ogólnej ciężarnych (bez podziału na ryzyko wystąpienia aneuploidii).

Do przeglądu włączono 87 badań pierwotnych. Oceniano sprawność testu oraz wpływ badania nieinwazyjnego na czynniki psychospołeczne, częstość przeprowadzania inwazyjnych badań prenatalnych, identyfikację warunków zdrowotnych matki, konsekwencje ekonomiczne wprowadzenia badań przesiewowych NIPT, wpływ wprowadzenia NIPT na udział w inwazyjnych badaniach diagnostycznych oraz zmiany we wskaźniku urodzeń.

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne najważniejszych informacji odnoszących się do charakterystyki badania Rose 2022.

Tabela 12. Charakterystyka przeglądu systematycznego dot. nieinwazyjnych badań prenatalnych (Rose 2022)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Rose 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> N.C.R. jest konsultantem The Jackson Laboratories i Projektu ObG. E.S.B. i M.L.L. pełnią funkcję dyrektorów w laboratoriach klinicznych, które wykonują szeroki</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności nieinwazyjnych badań prenatalnych cffDNA w populacji ogólnej.</p> <p><u>Włączone badania:</u> Do przeglądu włączono 87 badań – 78 opisuje wyniki kliniczne, 10 badań dot. wyników ekonomicznych (przy czym w jednym badaniu opisano oba rodzaje wyników). W nawiasie podano liczbę badań włączonych do metaanalizy: NIPT w kierunku wykrycia: • Trisomii 21 (ciąża pojedyncza) – 35 (28) badań • Trisomii 18 (ciąża pojedyncza) – 23 (21) badań • Trisomii 13 (ciąża pojedyncza) – 19 (19) badań • Trisomii łącznie (T21, T18, T13 - ciąża pojedyncza) – 3 (0) badań • Trisomii w ciąży mnogiej – 11 (7) badań • Aneuploidii chromosomów płciowych (SCAs) – 33 (28) badań • Rzadkich autosomalnych trisomii (RATs) – 18 (17) badań</p>	<p><u>Populacja:</u> kobiety ciężarne (ciąże pojedyncze i mnogie)</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> zależnie od populacji od 4,6 tys. do 1,6 mln pacjentów</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u> Parametry trafności diagnostycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czułość, • swoistość, • dokładność, • wartość predykcyjna • odsetek wyników fałszywie dodatnich • DOR – diagnostyczny iloraz szans

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
zakres analiz genetycznych i genomicznych. Wszyscy pozostali autorzy deklarują brak konfliktu interesów.	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrodelecji lub mikroduplikacji (CNVs) – 17 (0) badań • Mutacji u matki – 14 (0) badań <p>W przeglądzie uwzględniono również badania odnoszące się do :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czynników psychospołecznych – 1 (0) • Udziału w inwazyjnych testach diagnostycznych – 10 (0) • Skutków ekonomicznych wprowadzenia badania cffDNA – 10 (0) • Zmian wskaźnika urodzeń – 1 (0) <p>Wyniki badań niezsyntetyzowane w metaanalizie zostały przedstawione opisowo w treści przeglądu.</p> <p>Wyszukiwaniem objęto okres od 01.09.2017 do 26.03.2021 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania pierwotne w populacji ogólnej. • Dostępne dane pierwotne dotyczące skuteczności testów cffDNA (NIPT). • Badania prezentujące wyniki odnośnie do czynników psychospołecznych związanych ze stosowaniem cffDNA (NIPT). • Publikacje dotyczące przeprowadzania inwazyjnych badań prenatalnych po wykonaniu cffDNA (NIPT). • Badania dotyczące skutków ekonomicznych przeprowadzania badań cffDNA (NIPT). • Testy cffDNA (NIPT) stosowane jako badanie przesiewowe (pierwszego lub drugiego rzutu). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania obejmujące wyłącznie populacje wysokiego ryzyka. • Badania wtórne. • Publikacje w języku innym niż angielski. <p><u>Interwencja:</u> NIPS (cffDNA)</p> <p><u>Komparator:</u> tradycyjne badania przesiewowe (np. badania serum, USG, test poczwórny (QUAD test – AFP, hCG, estriol i Inhibina A))</p>		<p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • QALY • wskaźnik urodzeń • wskaźnik udziału w inwazyjnych badaniach prenatalnych

Skróty: AFP, alfa-fetoproteina białko ciąży; cffDNA, badanie wolnego płodowego DNA (ang. cell-free fetal DNA); DOR, diagnostyczny iloraz szans (ang. diagnostic odds ratio); QUAD, test poczwórny; hCG, gonadotropina kosmówkowa (ang. human chorionic gonadotropin), NIPT, nieinwazyjne testy prenatalne (ang. non-invasive prenatal testing); QALY, rok życia skorygowany o jakość (ang. quality-adjusted life year); RATs, rzadkie trisomie autosomalne (ang. rare autosomal trisomie); SCAs, aneuploidie chromosomów płciowych (ang. sex chromosome aneuploidy).

Ocena jakości badań i ich ograniczenia

Jakość przeglądu systematycznego z metaanalizą (Rose 2022) w AMSTAR2 oceniono na umiarkowaną ze względu na brak podania źródła finansowania oraz brak oceny potencjalnego wpływu ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy.

Ograniczenia:

- wyniki metaanalizy odnoszą się do populacji ogólnej (bez podziału na stopień ryzyka wystąpienia aneuploidii płodu),
- wysoka heterogeniczność włączonych badań dla poszczególnych wskaźników (m.in. swoistość, trafność i odsetek wyników fałszywie dodatnich dla trisomii w ciążach pojedynczych i aneuploidii chromosomów płciowych (SCAs),
- nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio badania cffDNA z innymi stosowanymi badaniami przesiewowymi,
- niepewność dotycząca prawidłowego określania wyników prawdziwie ujemnych w badaniach pierwotnych, wynikająca z zastosowanych metod referencyjnych i w niektórych przypadkach krótkiego czasu follow up,
- rozbieżności między laboratoriami dotyczące sposobu przeprowadzania testów i wybranych wartości progowych,
- nie przeprowadzono metaanalizy dla oznaczenia cffDNA w kierunku wykrycia trisomii 21, 18 i 13 łącznie,
- nie podano źródeł finansowania przeglądu.

5.1.4. Badanie łożyskowego czynnika wzrostu PIGF

Do analizy klinicznej włączono następujące badania w podziale na oceniane populacje i wskazania:

- Ocena ryzyka wystąpienia aneuploidii: przegląd systematyczny 56 badań z metaanalizą, analizujący dokładność markerów w surowicy w pierwszym trymestrze ciąży w celu wykrycia zespołu Downa (Alldred 2015).
- Ocena ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego: przegląd systematyczny 40 badań z metaanalizą oceniający trafność diagnostyczną oznaczenia łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w przypadku oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego w populacji kobiet bezobjawowych.
- Ocena ryzyka FGR: nie odnaleziono jakichkolwiek badań. Do analizy dodatkowej włączono przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była analiza dokładności markerów biochemicznych: PAPP-A, hCG, PIGF i PP13, oznaczanych w surowicy w I trymestrze ciąży, w predykcji preeklampsji, SGA oraz przedwczesnego porodu (Zhong 2015). W publikacji pojęcie SGA stosowane jest zamiennie z FGR, w związku z czym otrzymane wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne najważniejszych informacji odnoszących się do charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej.

Tabela 13. Charakterystyka przeglądów systematycznych dot. badania łożyskowego czynnika wzrostu PIGF

Badanie	Metodyka	Populacja, punkty końcowe
<p>Agarwal 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>National Institute for Health Research Academic Lecturership, a M. Vatish Medical Research Council, Wielka Brytania.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>2 autorów otrzymało wynagrodzenie od Roche Diagnostics. Pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.</p>	<p><u>Cel:</u> ocena trafności diagnostycznej oznaczenia łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w przypadku oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego (PE) w populacji kobiet bezobjawowych</p> <p><u>Włączone badania:</u></p> <p>40 badań (24 badania prospektywne, 16 badań retrospektywnych). Badania opublikowano w latach 2001-2018</p> <p>Wyszukiwaniem objęto okres od 01.09.2017 r. do 26.03.2021 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • publikacje na temat kobiet w ciąży u których oznaczano PIGF we krwi, surowicy lub osoczu w celu przewidywania stanu przedrzucawkowego. • Badania obserwacyjne, w tym badania przekrojowe, badania typu case-control lub badania kohortowe • Badania obejmujące wyłącznie ciążę pojedynczą • Badania obejmujące populację kobiet w ciąży, u których w momencie oznaczenia PIGF nie występowały żadne objawy stanu przedrzucawkowego. • Badania, gdzie pobranie krwi do analizy było w dowolnym wieku ciążowym. • Badania opublikowane do 22 maja 2018 r. • Badania, w których dane pozwalały zbudować tabelę kontyngencji 2x2. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania, w których dokładność diagnostyczna PIGF przedstawiona była w połączeniu z innymi markerami, brak danych dla oznaczenia samego PIGF. • badania, w których obliczono średnie wartości PIGF na podstawie 2 grup • badania, w których dane były niekompletne • badania, w których u kobiet w ciąży występowały objawy stanu przedrzucawkowego, które były obecne w czasie pobierania próbki krwi • badania, w których dokładność diagnostyczna została określona dla niekorzystnych wyników okołoporodowych, a nie dla stanu przedrzucawkowego. • badania, w których projekt był nieodpowiedni • badania, w których oznaczano PIGF w celu diagnozy, a nie przewidywania stanu przedrzucawkowego • badania obejmujące ciążę mnogie lub niezdolne do przeżycia <p><u>Interwencja/ komparator</u></p> <p>oznaczenia łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w poszczególnych populacjach</p> <p><u>Wykonano analizę w podgrupach ze względu na:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ciążowy w momencie badania (<14 tygodni (15 badań), ≥14 tygodni do terminu (25 badań), ≥19 tygodni do terminu (18 badań)) • projekt badania (prospektywny i retrospektywny) • wartości odcięcia PIGF stosowanego do przewidywania stanu przedrzucawkowego (50–150 i 80–120) • populacji badana (wysokie ryzyko i niskie ryzyko) • rodzaj stanu przedrzucawkowego (stan przedrzucawkowy EO i LO) 	<p><u>Populacja:</u> kobiety w ciąży (ciąża pojedyncza bez objawów preeklampsji z grupy wysokiego, niskiego lub nieokreślonego ryzyka.</p> <p>Grupa I – populacja kobiet u których rozwinęła się preeklampsja</p> <p>Grupa II - kontrolna</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> N=92 <u>687</u></p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>Parametry trafności diagnostycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NLR (ang. negative likelihood ratio); • PLR (ang. positive likelihood ratio); • POR (ang. predictive odds ratio); • czułość; • swoistość; • wskaźnik wiarygodności.

Badanie	Metodyka	Populacja, punkty końcowe
<p>Alldred 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Źródła wewnętrzne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uniwersytet w Birmingham, Wielka Brytania. <p>Źródła zewnętrzne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Program oceny technologii medycznych NIHR (NIHR Health Technology Assessment Programme), Wielka Brytania. <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Brak</p>	<p><u>Cel:</u> analiza dokładności markerów w surowicy w pierwszym trymestrze ciąży w celu wykrycia zespołu Downa</p> <p><u>Włączone badania:</u> 56 badań (68 publikacji) Wyszukiwaniem objęto okres od 01.09.2017 do 26.03.2021 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których populacja kobiet w ciąży miała wykonany jeden lub więcej testów indeksowych w porównaniu do standardu odniesienia • Badania kliniczno-kontrolne • Badania RCT w których kobiety były losowo przydzielane do różnych strategii badań przesiewowych i wszystkie zweryfikowano przy użyciu standardu odniesienia • Badania, w których strategie badań były porównywane bezpośrednio, u tych samych kobiet lub między grupami • Badania, w których populacja kobiet była z grupy zwiększonego ryzyka zespołu Downa • Badania, w których populacja kobiet była obciążona czynnikami ryzyka tj. wiek >35 roku życia, ciąża mnoga, cukrzyca, historia rodzinna zespołu Downa • Badania, w których populacja kobiet była poniżej 14 tygodnia ciąży, nie była poddana wcześniej badaniom w kierunku zespołu Downa, ale miała wykonane USG <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania, które obejmowały mniej niż pięć przypadków zespołu Downa. • Badania, gdzie ponad 20% kobiet nie była monitorowana. <p><u>Interwencja:</u> testy indeksowe (ADAM12, AFP, inhibina, PAPP-A, ITA, wolna βhCG, PIGF, SP1, całkowita hCG, progesteron, uE3, GHBP, PGH, hiperglikozylowane hCG, ProMBP, hPL, wolna ohCG i stosunek wolnej βhCG do AFP)</p> <p><u>Komparator:</u> inwazyjne testy diagnostyczne (amniopunkcja i biopsja kosmówki wykonywane w czasie ciąży, a także kariotypowanie poporodowe) lub makroskopowe badanie poporodowe.</p> <p>Oceniane strategie obejmowały trzy testy pięciokrotne, trzy testy poczwórne, 12 testów potrójnych, 27 testów podwójnych i 15 testów pojedynczych w połączeniu z wiekiem matki oraz trzy testy potrójne, pięć testów podwójnych i 10 testów pojedynczych bez wieku matki.</p>	<p><u>Populacja:</u> Kobiety poniżej 14 tygodnia ciąży u których wykonano USG i które nie zostały wcześniej poddane badaniom w kierunku zespołu Downa.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> N=204 759</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czułość; • Swoistość; • Współczynnik czułości (ang. <i>ratio of sensitivity</i>)
Analiza dodatkowa		
<p>Zhong 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów</p>	<p><u>Cel:</u> analiza dokładności markerów biochemicznych: PAPP-A, hCG, PIGF i PP13, oznaczanych w surowicy w pierwszym trymestrze ciąży, w predykcji preeklampsji, SGA oraz przedwczesnego porodu</p> <p><u>Włączone badania:</u></p> <p>103 badania, w tym 2 badania dotyczące PIGF w predykcji SGA Wyszukiwaniem objęto okres do kwietnia 2014 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <p>Ciąże pojedyncze niskiego ryzyka, w dowolnej placówce opieki zdrowotnej, przed 14. tygodniem ciąży. Badania dokładności testów umożliwiające zbudowanie tabel kontyngencji 2x2.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Populacja wysokiego ryzyka</p> <p><u>Interwencja/komparator:</u></p> <p>PAPP-A, hCG, PIGF, PP13</p> <p>Akceptowalne standardy referencyjne dla SGA obejmowały masę urodzeniową < 10. centyla skorygowaną o wiek ciążowy i opartą na wartościach lokalnej populacji. Uwzględniono również ciężki SGA (zdefiniowany jako masa urodzeniowa < 5. centyla.</p>	<p><u>Populacja:</u> ciążę pojedyncze niskiego ryzyka, przed 14. tygodniem ciąży</p> <p>w badaniach dotyczących PIGF w predykcji SGA: SGA vs non-SGA (na podstawie badań pierwotnych)</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 432 621, w tym 84 424 w 16. badaniach dotyczących PIGF</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czułość • Swoistość • LR

Skróty: ADAM12, białko typu ADAM (ang. a disintegrin and metalloprotease); AFP, białko płodowe alfa-fetoproteina; GHBP, ang. growth hormone binding protein; hCG, ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. human chorionic gonadotropin); hPL, ang. human placental lactogen; ITA, ang. invasive trophoblast antygen; LR, wskaźnik wiarygodności (ang. likelihood ratio); NLR, iloraz wiarygodności wyniku ujemnego (ang. negative likelihood ratio); PLR, iloraz wiarygodności wyniku dodatniego (ang. positive likelihood ratio); POR, predykcyjny iloraz szans (ang. predictive odds ratio); PAPP-A, osoczowe białko ciążowe A (ang. pregnancy-associated plasma protein-A); PGH, ang. placental growth hormone; PIGF, łożyskowy czynnik wzrostu (ang. placental growth factor); PP13, łożyskowe białko 13 (ang. placental protein 13); ProMBP, ang. proform of eosinophil major basic protein; SGA, płód za mały w stosunku do wieku ciążowego (ang. small for gestational age); SP1, ang. Schwangerschafts protein 1; uE3, wolny estriol (ang. unconjugated estriol).

Ograniczenia

Agarwal 2019

- Wysoka heterogeniczność włączonych badań.
- Włączono badania, które różniły się pod względem różnych aspektów metodologicznych.
- Nie określono czasu między oznaczeniem PIGF a kliniczną diagnozą stanu przedrzucawkowego.

Allred 2015

- Do analizy dokładności oznaczenia PIGF w przypadku zespołu Downa włączono 2 publikacje.
- W badaniach używano różnych testów diagnostycznych, co mogło mieć wpływ na wyniki i późniejsze obliczenia.
- Różne punkty odcięcia używane do definiowania ciąż jako wysokiego lub niskiego ryzyka zespołu Downa.

Zhong 2015

- Do analizy dokładności oznaczenia PIGF w predykcji SGA włączono 2 publikacje.
- Brak analizy screeningu opartego na oznaczeniu PIGF oraz wynikach innych badań, np. USG Doppler.
- W publikacji pojęcie SGA stosowane jest zamiennie z FGR.

5.2. Wyniki analizy klinicznej

5.2.1. Badanie wolnego płodowego DNA

Do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny z metaanalizą (Rose 2022). Wyniki wskazują na wysoką czułość i swoistość badania cffDNA w kierunku wykrycia trisomii 21 zarówno w przypadku ciąż pojedynczych, jak i bliźniaczych, a także w wykrywaniu aneuploidii chromosomów płciowych w populacji ogólnej.

Czułość wykrycia trisomii T21 i T18 dla ciąż pojedynczych wyniosła niemal 99% natomiast w przypadku trisomii T13 wyniosła prawie 93%, a w ciążach bliźniaczych wahała się od 80% (T13) do ponad 98% (T21). Swoistość badania cffDNA w odniesieniu do wykrycia trisomii T21, T18 i T13 wyniosła prawie 100% zarówno w ciążach pojedynczych, jak i bliźniaczych. W przypadku aneuploidii chromosomów płciowych (SCAs) czułość i swoistość testu cffDNA wyniosły ponad 99%. Badanie cffDNA wykazuje niski odsetek wyników fałszywie dodatnich zarówno w przypadku wykrycia trisomii T21, T18 i T13 (<0,1%), jak i aneuploidii chromosomów płciowych (0,2%). W przypadku wykrycia trisomii T13 i T18 w ciążach pojedynczych oraz aneuploidii hormonów płciowych wartości PPV były niskie i wynosiły odpowiednio (37%, 66% i 43,1%). Porównując poszczególne trisomie wartości PPV były wyższe w przypadku ciąż bliźniaczych niż w ciążach pojedynczych. Wysokie wartości NPV (ponad 99,9%), pozwalają z dużą dozą prawdopodobieństwa wykluczyć występowanie trisomii 21,18 i 13 oraz aneuploidii chromosomów płciowych (SCAs) w ciążach pojedynczych i bliźniaczych w przypadku uzyskania negatywnego wyniku testu.

Komentarz analityka

W związku z tym, że wnioskowana populacja, tj. ciężarne z pośrednim ryzykiem aneuploidii płodu, jest subpopulacją populacji ogólnej o podwyższonym ryzyku aneuploidii płodu (wyższej epidemiologii) można się spodziewać trafności diagnostycznej badania cffDNA na poziomie obserwowanym w populacji ogólnej lub wyższym.

Szczegółowe wyniki zebrano w tabeli i na wykresach poniżej (Rose 2022).

Tabela 14. Wyniki metaanalizy Rose 2022

Subpopulacje: NIPT w kierunku wykrycia	Czułość (%) (95% CI)	Swoistość (%) (95% CI)	PPV (%) (95% CI)	NPV (%) (95% CI)	Wyniki fałszywie dodatnie (%) (95% CI)	Dokładność (%) (95% CI)	DOR (95% CI)

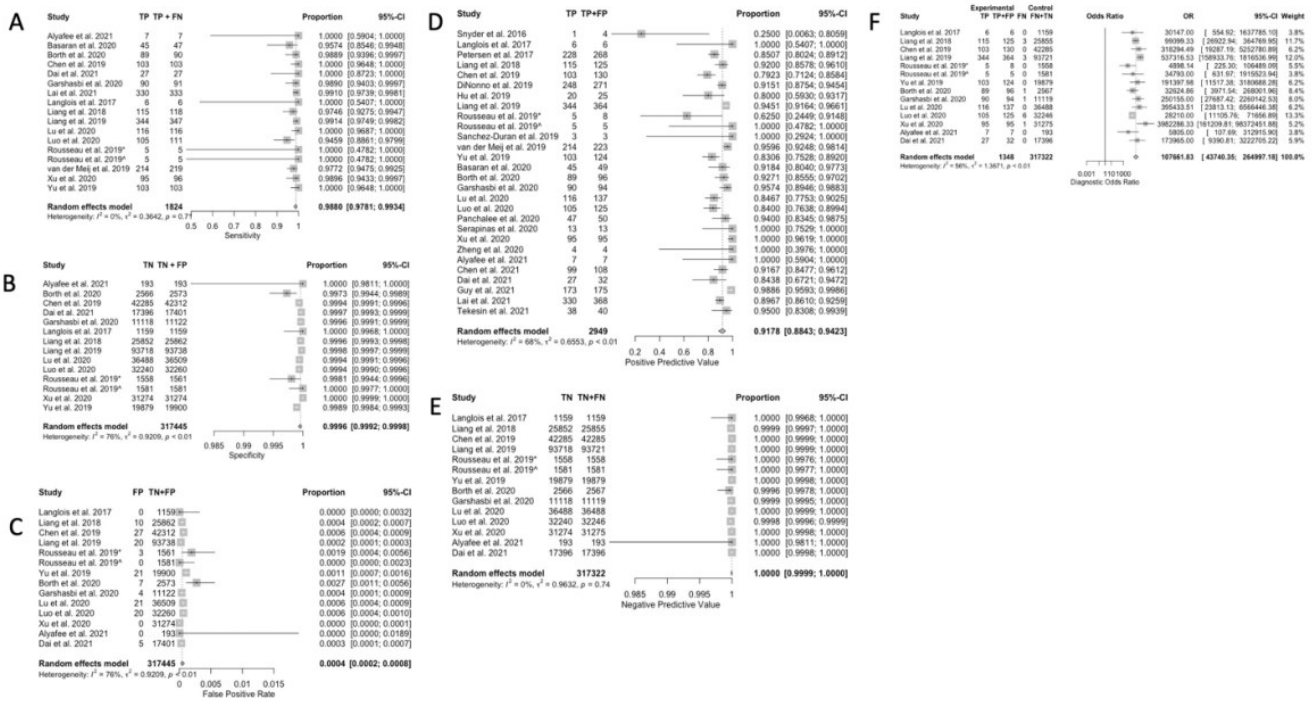
Cięża pojedyncze	Trisomii 21	98,80 (97,81; 99,34)	*99,96 (99,92; 99,98)	91,78 (88,43; 94,23)	100 (99,99; 100)	*0,04 (0,02; 0,08)	*99,94 (99,91; 99,96)	110,000 (44,0; 260,0) p<0,0001
	Trisomii 18	98,83 (95,45; 99,71)	*99,93 (99,83; 99,97)	*65,77 (45,29; 81,68)	100 (100; 100)	*0,07 (0,03; 0,17)	*99,91 (99,73; 99,97)	*29,000 (4800; 180,0) p<0,0001
	Trisomii 13	^92,85 (81,15; 97,51)	*99,96 (99,92; 99,98)	37,23 (26,08; 49,93)	^99,99 (99,97; 100)	*0,04 (0,02; 0,08)	*99,95 (99,90; 99,97)	29,000 (8900; 94,0) p<0,0001
Cięża bliźniacze	Trisomii 21	98,18 (88,19; 99,74)	99,93 (99,78; 99,98)	94,74 (84,91; 98,29)	99,98 (99,83; 100]	0,07 (0,02; 0,22)	99,82 (99,61; 99,92)	6586,60 (1696,39; 25573,83) p<0,0001
	Trisomii 18	90,00 (67,62; 97,49)	99,95 (99,80; 99,99)	90,00 (60,62; 97,49)	99,95 (99,80; 99,99)	0,05 (0,01; 0,20)	99,83 (99,61; 99,92)	3606,40 (710,38; 18308,67)
	Trisomii 13	80,00 (30,90; 97,28)	99,93 (99,41; 99,99)	81,75 (1,82; 99,91)	99,97 (99,82; 100)	0,07 (0,01; 0,59)	99,76 (99,39; 99,91)	1350,78 (206,12; 8852,31)
SCAs		99,63 (94,83; 99,98)	*99,80 (99,69; 99,88)	43,13 (37,92; 48,50)	100 (99,99; 100)	*0,20 (0,12; 0,31)	*99,78 (99,71; 99,83)	*12688,01 (3059,76; 52613,82)

Skróty: NIPT, nieinwazyjne testy prenatalne (ang. non-invasive prenatal testing); SCAs, aneuploidie chromosomów płciowych (ang. sex chromosome aneuploidy); PPV, wartość predykcyjna dodatnia (ang. Positive Predictive Value); NPV, wartość predykcyjna ujemna (negative predictive value); DOR, diagnostyczny iloraz szans (ang. diagnostic odds ratio).

*Metaanaliza badań o wysokiej heterogeniczności I2> 75%

^Dane zaczerpnięte z erraty

Rysunek 7. Wyniki w kierunku wykrycia trisomii T21 w populacji ogólnej



A) czułość; B) swoistość; C) wskaźnik wyników fałszywie dodatnich; D) wartość predykcyjna dodatnia; E) wartość predykcyjna ujemna; F) diagnostyczny iloraz szans

5.2.2.1. Ocena ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania

Celem przeglądu z metaanalizą była ocena trafności diagnostycznej oznaczenia łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w przypadku oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego (PE) w populacji kobiet bezobjawowych (ocena do 14 t.c.). Do analizy włączono 15 badań pierwotnych. Szanse na pozytywny wynik testu u pacjentek, u których może rozwinąć się stan przedrzucawkowy w porównaniu z szansami na pozytywny wynik testu u pacjentek bez choroby (POR *ang. predictive odds ratio*) wyniósł 8 (4;14). Czulość oznaczenia PIGF wyniosła 50%, a swoistość 89% (Agrawal 2019).

Tabela 15. Trafność diagnostyczna oznaczenia PIGF w badaniach przesiewowych preeklampsji

Podgrupa	POR (95%CI)	Czulość (95%CI)	Swoistość (95%CI)	PLR (95%CI)	NLR (95%CI)
<14 tyg. (n=15)	8 (4; 14)	0,50 (0,36; 0,64)	0,89 (0,85; 0,91)	4,4 (3,1; 6,2)	0,57 (0,43; 0,75)

Skróty: NLR, iloraz wiarygodności wyniku ujemnego (*ang. negative likelihood ratio*); PLR, iloraz wiarygodności wyniku dodatniego (*ang. positive likelihood ratio*); POR, predykcyjny iloraz szans (*ang. predictive odds ratio*).

Zhong 2015

Do analizy w zakresie oznaczenia PIGF w predykcji SGA włączono 2 badania pierwotne. Wyniki analizy wskazują na niską czulość oznaczenia wynoszącą 27% (95% CI: 20%, 36%) oraz wysoką swoistość wynoszącą 90% (95% CI: 83%, 94%). Wskaźniki wiarygodności wyniku dodatniego i ujemnego wynosiły odpowiednio: LR+ 2,65 (95% CI: 2,09; 3,20) i LR- 0,81 (95% CI: 0,77; 0,85).

5.2.2.2. Ocena ryzyka trisomii

Do przeglądu systematycznego Alldred 2015, w którym analizowano dokładność markerów w surowicy w pierwszym trymestrze ciąży w celu wykrycia zespołu Downa włączono 2 badania pierwotne (Cowans 2010; Zaragoza 2009) oceniające trafność diagnostyczną oznaczenia PIGF.

W badaniu Zaragoza 2009 przedstawiono dane trafności diagnostycznej oznaczenia PIGF, gdzie czulość była znacząco niska i wynosiła 28% (95% CI: 19;38), natomiast swoistość 95% (95% CI: 93; 97).

W oparciu o dane z dwóch badań (Cowans 2010; Zaragoza 2009) oceniono potrójny test obejmujący poziom PIGF, PAPP-A, wolnego β hCG i wiek matki, którego czulość oszacowano na 76% (95% CI: 69; 82), a swoistość na 95% (95% CI: 93; 96) przy punkcie odcięcia 5% FPR (*ang. 5% false positive rate*).

Bezpośrednie porównanie czulości przy 5% FPR w przypadku kombinacji czynników obejmujących, wiek, PIGF, PAPP-A, wolne β hCG w porównaniu do wieku, testu PAPP-A i wolnego β hCG wyniósł 1,03 (95% CI: 0,91; 1,17) i nie był istotny statystycznie $p=0,61$. **Nie stwierdzono poprawy czulości w przypadku dodania oznaczenia PIGF do testu złożonego.**

W przypadku porównania pośredniego czulości przy 5% FPR wykazano, że potrójny test składający się z PIGF, PAPP-A, wolnego β hCG i wieku matki jest znacząco lepszy 1,12 (1,01;1,23) niż podwójny test składający się z PAPP-A, wolnego β hCG i wieku matki ($p = 0,024$).

6. Analiza ekonomiczna

W celu odszukania analiz użyteczności kosztów i efektywności kosztów badań prenatalnych: wolnego płodowego DNA oraz łożyskowego czynnika wzrostu w dniu 30.07.2024 r. przeszukano bazę publikacji medycznej MEDLINE *via* PubMed oraz CEA Registry. Strategie wyszukiwań zamieszczono w załączniku (patrz Rozdział 10.3).

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg. schematu PICOS z uwzględnieniem kryteriów włączenia/wykluczenia przedstawionych w tabelach poniżej. Selekcję badań/publikacji została wykonana przez dwóch analityków a rozbieżności były rozstrzygane drogą konsensusu.

Tabela 16. Kryteria selekcji publikacji w ramach przeglądu analiz ekonomicznych – cffDNA, PIGF

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Ciężarne z grupy pośredniego ryzyka - dla badania cffDNA Ciężarne z populacji ogólnej - dla oznaczenia PIGF Wiek ciąży 11-14 tygodni w przypadku oznaczenia PIGF Po 11 tyg. w przypadku badania cffDNA (wykonywanego następowo po teście złożonym)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Badanie wolnego płodowego DNA (cffDNA; NIPT), badanie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Standardowa opieka prenatalna	Inny niż wskazane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Koszty, QALY, ICUR, ICER	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Rodzaj badania (S)	Analiza użyteczności kosztów; analiza efektywności kosztów	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Inne	Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim. Data publikacji: od 2019 roku. Publikacje obejmujące analizę w krajach o PKB zbliżonym lub wyższym od Polski	Publikacje w innych językach, abstrakty/postery konferencyjne.

Skróty: cffDNA, wolne DNA płodowe; ICER, wskaźnik inkrementalnej efektywności kosztowej; ICUR, wskaźnik inkrementalnej użyteczności kosztowej; PKB, Produkt Krajowy Brutto; QALY, rok życia skorygowany o jakość.

6.1. Badania włączone do analizy Agencji

W ramach przeglądu systematycznego Agencji nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność wykonywania oznaczenia cffDNA u ciężarnych, u których na podstawie testu złożonego uzyskano wynik wskazujący na pośrednie ryzyko aneuploidii płodu (ryzyko pośrednie wg KŚOZ od 1:300 do 1:1 000). Odnalezione analizy ekonomiczne odnosiły się zbiorczo do pacjentek z pośrednim i wysokim ryzykiem aneuploidii płodu. Ze względu na wysoką heterogeniczność charakterystyki pacjentek włączonych do analiz oraz rozwiązań systemowych wyniki były sprzeczne i niekonkluzywne. W związku z powyższym odstąpiono od ich przedstawienia.

Nie odnaleziono również analiz ekonomicznych oceniających efektywność i użyteczność kosztową badania PIGF wykonywanego celem oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu lub trisomii płodu w populacji ogólnej kobiet ciężarnych.

7. Rozwiązania organizacyjne w innych krajach

7.1. Finansowanie ocenianych technologii w innych krajach

W dniach 9-10.09.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia rozwiązań organizacyjnych oraz finansowania dla wolnego płodowego DNA oraz łożyskowego czynnika wzrostu w badaniach prenatalnych. Przeszukano następujące strony instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>; <https://www.nhsbsa.nhs.uk/>; <http://gmmmg.nhs.uk/>; <http://www.lancsmmg.nhs.uk/>);
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>; <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>; <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>; <http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/>; <http://www.pbs.gov.au/>; <https://www.tga.gov.au/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>; <https://www.ehalsomyndigheten.se/privat/>; <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <http://www.helsenorge.no/>;
- Belgia - <https://kce.fgov.be/>;
- Dania - <http://www.dacehta.dk/>;
- USA - <https://www.ahrq.gov/>.

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne, wolnotekstowe z wykorzystaniem ogólnodostępnej przeglądarki internetowej Google / Google Scholar przy zastosowaniu słów kluczowych: *cell-free fetal DNA, noninvasive prenatal test, noninvasive prenatal screening, placental growth factor, recommendation, reimbursement, statement*.

Przegląd rozwiązań organizacyjnych i refundacyjnych dotyczących stosowania NIPT w badaniach prenatalnych oparto na rozwiązaniach wprowadzonych w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Danii, Belgii i Holandii.

Badanie NIPT jest oferowane w programie badań prenatalnych jako:

- badanie pierwszego rzutu wszystkim kobietom w ciąży w Belgii (od 12 t.c.) i Holandii (od 10 t.c.);
- badanie drugiego rzutu w:
 - Wielkiej Brytanii – finansowanie badania uzależnione jest od wyniku testu złożonego lub poczwórnego wskazującego na podwyższone ryzyko wystąpienia aneuploidii lub trisomii 21, 13, 18 i wykonywane jest do 21+6 t.c.;
 - Danii – badanie finansowane jest u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka (ustalonego na podstawie wieku kobiety, wyniku testu podwójnego i pomiaru przezierności karku płodu) od 10- 11 t.c.

W Niemczech nie funkcjonuje zorganizowany program badań prenatalnych. Test NIPT jest finansowany w przypadku, kiedy badania standardowo wykonywane w pierwszym trymestrze ciąży wskażą na prawdopodobieństwo wystąpienia trisomii lub jeżeli szczegółowy wywiad wskazuje na istnienie przesłanek do wykonania takiego badania.

Dane dotyczące stosowania badania PIGF w pierwszym trymestrze ciąży w celu oszacowania ryzyka wystąpienia preeklampsji, FGR i trisomii przeanalizowano w oparciu o dane ze Szwajcarii, Wielkiej Brytanii, Danii i Niemiec.

Nie odnaleziono rozwiązań refundacyjnych i organizacyjnych dotyczących stosowania badania PIGF jako badania przesiewowego w kierunku oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, FGR oraz oceny ryzyka trisomii, które byłyby przeprowadzane w pierwszym trymestrze ciąży w żadnym z analizowanych państw.

W przypadku Szwajcarii odnaleziono dokument dotyczący badań przesiewowych w kierunku preeklampsji wykonywanych w pierwszym trymestrze ciąży rekomendujący stosowanie algorytmu FMF, którego jedną ze składowych jest test PIGF. Dokument ten zawiera informację dotyczącą trwającej, na dzień jego publikacji (15.06.2023 r.), oceny finansowania kosztów tych badań w ramach ubezpieczenia zdrowotnego.

Odnaleziono informacje dotyczące wykorzystania badania PIGF do diagnostyki stanu przedrzucawkowego u ciężarnych powyżej 20 t.c. (Wielka Brytania i Szwajcaria), ale ze względu na wiek ciąży nie zostały one włączone do analizy Agencji.

Zestawienie odnalezionych informacji w zakresie rozwiązań refundacyjnych dotyczących badania wolnego płodowego DNA oraz łożyskowego czynnika wzrostu w badaniach prenatalnych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 17. Zestawienie informacji dotyczących finansowania badań cffDNA i PIGF w innych krajach

Kraj	Opis
cffDNA (NIPT)	
Wielka Brytania	<p>Badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa, zespołu Edwardsa i zespołu Patau: NIPT w ramach Fetal Anomaly Screening Programme (FASP) finansowany przez NHS (National Health Service). Badanie NIPT jest oferowane kobietom w ciąży od kwietnia 2018 r. w Walii (NHS Wales), od września 2020 r. w Szkocji (NHS Scotland) oraz od maja 2021 r. w Anglii (NHS England).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> uzyskanie wyniku z testu złożonego* wskazującego na podwyższone ryzyko (od 1:2 do 1:150) wystąpienia u płodu T21, T18 i T13, uzyskanie wyniku z testu poczwórnego** wskazującego na podwyższone ryzyko wystąpienia T21; do 21 tyg. +6 dni ciąży (zarówno w ciąży pojedynczej, jak i bliźniaczej) <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> uzyskanie wyniku wskazującego na niższe ryzyko wystąpienia u płodu T21, T18 lub T13 w teście złożonym* lub poczwórnym** (<1:150) w przypadku ciąży mnogich (trzy zarodki lub więcej) po 21 tyg. +6 dni ciąży <p>* test złożony wykonywany między 11. a 14. tygodniem ciąży i uwzględnia: wiek matki, badanie krwi (wolna podjednostka β-hCG, PAPP-A) oraz USG (pomiar przezierności karku płodu, CRL);</p> <p>** test poczwórny polega na oznaczeniu w surowicy krwi wolnej podjednostki β-hCG, wolnego estriolu, alfafetoproteiny (AFP) oraz inhibiny A.</p>
Niemcy	<p>W przeciwieństwie do wielu innych krajów w Niemczech nie ma programu prenatalnego badań przesiewowych w kierunku aneuploidii chromosomowych finansowanego ze środków publicznych. Od 2022 roku test NIPT został włączony do ustawowego katalogu świadczeń zakładów ubezpieczeń zdrowotnych, ale nie jest badaniem rutynowym. Obecna polityka dotycząca NIPT koncentruje się na indywidualnym podejmowaniu decyzji przez lekarza. Bezpłatnie może być wykonany u kobiet, u których badanie I trymestru (test złożony lub rutynowe badania kontrolne) wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia u płodu T21, T18 i T13 lub jeśli kobieta po konsultacji z lekarzem podejmie świadomą decyzję, że badanie jest konieczne w jej sytuacji osobistej (np. możliwość wystąpienia trisomii u płodu obciąża psychicznie kobietę). Badanie wykonywane jest od 10 t.c. i oferowane jest w zakresie aneuploidii chromosomów 13, 18, 21 oraz aneuploidii chromosomów płciowych.</p> <p>Nie zdefiniowano poziomu, na podstawie którego dokonuje się kwalifikacji ciężarnych do grupy zwiększonego ryzyka.</p>
Dania	<p>Badanie NIPT w kierunku aneuploidii chromosomowych jest finansowane przez duński system opieki zdrowotnej od 2013 r. Oferowane jest kobietom, u których wyniki badań I trymestru wskazują na podwyższone ryzyko urodzenia dziecka z aberracją chromosomową. Podwyższone ryzyko definiowane jest jako prawdopodobieństwo wystąpienia >1:300 obliczone na podstawie wieku kobiety, testu podwójnego (oznaczenie we krwi obwodowej stężeń wolnej podjednostki ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (beta-hCG) oraz syntetyzowanego przez łożysko białka A (PAPPA-A) i pomiaru przezierności karku płodu). Badanie NIPT można wykonywać od 10-11 t.c.</p>
Belgia	<p>Belgia jest pierwszym krajem, który wprowadził refundację NIPT jako testu przesiewowego pierwszego rzutu dla wszystkich kobiet w ciąży, eliminując jednocześnie konieczność wykonywania testu złożonego w I trymestrze ciąży. Obecnie analiza biochemiczna w surowicy krwi matki nie jest traktowana jako badanie priorytetowe, a badanie USG jest nadal oferowane jako procedura uzupełniająca w celu wykrycia anomalii płodu. Badanie NIPT można wykonywać od 12 tygodnia ciąży.</p>
Holandia	<p>Test NIPT jest badaniem przesiewowym pierwszego rzutu oferowanym wszystkim kobietom w ciąży od 10 tygodnia ciąży w ramach standardowego ubezpieczenia zdrowotnego (od 1 kwietnia 2023 r.)</p>
PIGF	
Szwajcaria*	<p>Rozpatrywane jest pokrycie przez ubezpieczenie zdrowotne kosztów wprowadzenie połączonego algorytmu badań przesiewowych w pierwszym trymestrze w kierunku PE, na który składają się anamnestyczne czynniki ryzyka ze</p>

Kraj	Opis
	średnim ciśnieniem krwi matki, średnim wskaźnikiem pulsacyjności w tętnicach macicznych i biomarkerem łożyskowego czynnika wzrostu (stan na 15.06.2023 r.).

Skróty: AFP, alfa fetoproteina; CRL, długość ciemieniowo-siedzeniowa płodu (ang. crown rump length); FASP, Fetal Anomaly Screening Programme; FMF, Fetal Medicine Foundation; MAP, średnie ciśnienie tętnicze (ang. mean arterial pressure); NHS, National Health Service; NIPT, nieinwazyjne testy prenatalne (ang. non-invasive prenatal testing); PE, preeklampsja; SCAs, aneuploidie chromosomów płciowych (ang. sex chromosome aneuploidy); UtA PI, wskaźnik pulsacji przepływu w tętnicach macicznych (ang. uterine artery pulsatility index).

*Brak aktualnych informacji na temat finansowania świadczenia ze środków publicznych.

7.2. Oceny HTA w innych krajach

W celu odnalezienia raportów HTA dotyczących oceny wykorzystania badania wolnego płodowego DNA (cffDNA) oraz łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w ramach badań prenatalnych dokonano wyszukiwania w dniu 05.08.2024 r. w bazie INAHTA (International HTA Database).

Nie odnaleziono raportów HTA oceniających cffDNA u ciężarnych, u których na podstawie testu złożonego uzyskano wynik wskazujący na pośrednie ryzyko aneuploidii płodu (ryzyko pośrednie wg KŚOZ od 1:300 do 1:1 000).

Nie zidentyfikowano również raportów HTA dotyczących badania PIGF wykonywanego celem oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu lub trisomii płodu w populacji ogólnej kobiet ciężarnych.

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

8.1. Aktualny stan finansowania badań prenatalnych ze środków publicznych w Polsce

Obecnie Program badań prenatalnych jest realizowany na warunkach określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (tekst jednolity Dz.U. 2023, poz. 916, z późn. zm.).

Program nie obejmuje nieinwazyjnych przesiewowych badań prenatalnych (badanie wolnego DNA płodowego) ani oznaczenia łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF). Badania te nie są finansowane ze środków płatnika publicznego NFZ.

Aktualne warunki realizacji programu zdrowotnego – Program badań prenatalnych, ujętych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych zostały opisane w rozdziale 4.4.

8.1.1. Zarządzenia Prezesa NFZ

Narodowy Fundusz Zdrowia zawiera umowy ze świadczeniodawcami na realizację programu badań prenatalnych w grupie wysokiego ryzyka, stanowiącego podstawowy element profilaktyki wad rozwojowych i innych chorób genetycznych. Głównym celem programu badań prenatalnych jest umożliwienie wczesnej identyfikacji ryzyka wad i wczesne rozpoznanie wad płodu, zwiększenie dostępności do badań prenatalnych w Polsce oraz doskonalenie systemu organizacyjnego badań prenatalnych. Przy czym określenie ryzyka wystąpienia aberracji chromosomowych i wykrycie wielu wad rozwojowych we wczesnym okresie ciąży pozwala na bezpieczne prowadzenie ciąży i umożliwia podjęcie leczenia już w czasie życia płodowego. Pozwala także rodzicom dziecka przygotować się do natychmiastowego wdrożenia specjalistycznej opieki medycznej po jego urodzeniu.

Świadczenia udzielane w ramach Programu finansowane są zgodnie z zasadami określonymi zarządzeniem nr 111/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 września 2022 r. z późn. zm. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne.

Program realizowany jest w 3 etapach:

- badania nieinwazyjne w diagnostyce prenatalnej, na podstawie których podejmowana jest decyzja o włączeniu pacjentki do dalszych etapów postępowania diagnostycznego,
- porada genetyczna,
- procedury inwazyjne i badania genetyczne.

Tabela 18. Katalog zakresów i świadczeń dla badań nieinwazyjnych w programie badań prenatalnych (Zarządzenie 111/2022/DSOZ)

Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Waga punktowa świadczenia
10.4450.159.02	Program badań prenatalnych	5.19.00.0000002	badania biochemiczne – afp	7,35
		5.19.00.0000003	badania biochemiczne – pap p-a	16,80
		5.19.00.0000004	badania biochemiczne – beta-hcg	5,25
		5.19.00.0000005	badania biochemiczne – estriol	5,25
		5.19.00.0000033	badanie ultrasonograficzne i trymestru	28,35
		5.19.00.0000034	badanie ultrasonograficzne ii trymestru	28,35
10.1450.159.02	Program badań prenatalnych - część położniczo-ginekologiczna	5.19.00.0000002	badania biochemiczne – afp	7,35
		5.19.00.0000003	badania biochemiczne – pap p-a	16,80
		5.19.00.0000004	badania biochemiczne – beta-hcg	5,25
		5.19.00.0000005	badania biochemiczne – estriol	5,25
		5.19.00.0000033	badanie ultrasonograficzne i trymestru	28,35

Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Waga punktowa świadczenia
		5.19.00.0000034	badanie ultrasonograficzne II trymestru	28,35

* Średnia wartość 1 pkt rozliczeniowego – 15,24zł

8.2. Opinia Prezesa NFZ

Dnia 5 sierpnia 2024 roku pismem znak WS.420.10.2024.KGr przekazano do Prezesa NFZ prośbę o ocenę skutku finansowanego z perspektywy płatnika publicznego w przypadku zakwalifikowania świadczeń „badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” oraz „oznaczanie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych.

Dnia 6 września 2024 roku pismem znak NFZ-DSOZ-SPZ.0140.143.2024 2024.297473.CIZM Prezes NFZ przekazał odpowiedź. Poniżej przedstawiono treści zawarte w odpowiedzi Prezesa NFZ w zakresie skutków finansowych dotyczących kwalifikacji wnioskowanych świadczeń:

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych z dnia 11 kwietnia 2023 r. (Dz.U. z 2023 r. poz. 916 tj. z późn. zm.), Narodowy Fundusz Zdrowia finansuje następujące badania biochemiczne:

- Badania biochemiczne – beta-hcg;
- Badania biochemiczne – pap p-a;
- Badania biochemiczne – afp;
- Badania biochemiczne – estriol.

W latach 2022-2023 w programie badań prenatalnych z diagnostyki nieinwazyjnej, do której oprócz diagnostyki USG zaliczają się m.in. badania biochemiczne, korzystało około 109 tys. kobiet. W okresie styczeń-czerwiec 2024 roku wykonanych zostało 70 223 badań, czyli 27 % więcej niż w latach poprzednich.

Uwaga: Od czerwca 2024 roku został zniesiony warunek wieku do udziału w programie badań prenatalnych. System sprawozdawczo-rozliczeniowy NFZ zbiera dane z 3 miesięcznym opóźnieniem w związku z powyższym oszacowanie nie jest kompletne, dane z dodatkowymi rocznikami dotyczą tylko czerwca 2024 roku. Prawdopodobnie wzrost udziału w badaniach prenatalnych będzie większy niż wskazane powyżej 27%. Na potrzeby niniejszego opracowania przyjęto wzrost udziału w programie badań prenatalnych na poziomie 30 %. Koszty samych badań biochemicznych zostały przedstawione w tabeli poniżej. Tabela zawiera ponadto symulację z uwzględnieniem dodatkowych badań biochemicznych.

Tabela 19. Szacowany całkowity koszt badań biochemicznych w PLN

Szacowany całkowity koszt badań biochemicznych						
	Koszt jednostkowy	2022	2023	2024 1-6	2024 symulacja wzrost o 30 % w II półroczu	2025 symulacja-wzrost o 30%
Aktualny zakres badań biochemicznych	-	22 665 987	28 188 668	14 072 964	32 367 816	36 589 706
PIGF	200	-	-	-	-	36 515 960
cffDNA - 20% populacji	2000	-	-	-	-	73 031 920
					Suma	146 137 586
					Wzrost	109 547 880

Skróty: cffDNA, badanie wolnego płodowego DNA (ang. cell-free fetal DNA); PIGF, łożyskowy czynnik wzrostu (ang. placenta growth factor); PLN, złoty polski.

W przypadku dodania proponowanych dwóch badań w ramach diagnostyki nieinwazyjnej szacunkowy roczny koszt wzrośnie o około 300 %, przy założeniu, że badanie PIGF za 200 zł zostanie wykonane każdej kobiecie włączony do programu oraz badanie cffDNA zostanie wykonane u 20% ciężarnych (koszt badania 2 000 zł). Całość wydatków NFZ na finansowanie Programu Badań Prenatalnych w pierwszym półroczu 2024 wyniosła 54 mln. W związku ze zmianą kryteriów wejścia do programu, założono 30-to % wzrost udziału w programie. W związku z powyższym szacowany koszt dla całego programu w roku 2024 może wynieść 124 mln. W przypadku dodania do świadczeń gwarantowanych badań PIGF i cffDNA szacuje się, że koszt

programu w 2025 roku wyniesie 250 mln. Szacowany koszt całkowity badań biochemicznych został przedstawiony w tabeli poniżej. Szczegółowe dane i obliczenia przesłane przez Prezesa NFZ zostały zamieszczone w załączniku do niniejszego opracowania.

Tabela 20. Wartość świadczeń całego aktualnego zakresu PBP w PLN

Szacowany całkowity koszt badań biochemicznych					
	2022	2023	2024 1-6	2024 symulacja- wzrost o 30 % w II półroczu	2025 symulacja wzrost o 30%
Wartość świadczeń całego aktualnego zakresu PBP	88 700 581	109 596 829	54 181 250	124 616 875	140 871 250
PIGF	-	-	-	-	36 515 960
cffDNA - 20% populacji	-	-	-	-	73 031 920
Szacowany koszt dodatkowymi badaniami					250 419 130

Jednocześnie należy mieć na uwadze, że dodanie badań PIGF i cffDNA może mieć wpływ na liczbę kobiet kierowanych do części inwazyjnej programu więc założenie 30 % wzrostu kosztu całego programu może być obciążone błędem.

Tabela 21. Zestawienie liczby oraz wartości świadczeń wykonanych w ramach Programu Badań Prenatalnych w latach 2022-2023

Nazwa	Nazwa produktu rozliczeniowego	2022		2023	
		Liczba	Wartość	Liczba	Wartość
Program badań prenatalnych	badania biochemiczne - beta-hcg	82 884	4 955 048	84 178	6 000 088
	badanie ultrasonograficzne i trymestru	82 334	26 555 840	83 362	32 112 427
	badanie ultrasonograficzne ii trymestru	82 418	26 590 788	83 502	32 133 059
	badania biochemiczne - pap p-a	81 150	15 516 992	82 275	18 780 965
	porada genetyczna - program nfz	34 515	2 522 410	32 335	2 763 528
	badania biochemiczne - afp	17 999	1 449 827	26 186	2 587 561
	badania genetyczne obejmujące molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program nfz	4 228	6 187 483	5 385	9 404 021
	amniopunkcja - program nfz	4 743	1 756 681	5 059	2 208 002
	badania biochemiczne - estriol	1 839	111 918	1 966	137 483
	podanie immunoglobuliny anti-rhd pacjentce rhd-ujemnej po inwazyjnej diagnostyce prenatalnej	491	56 689	575	65 852
	biopsja trofoblastu - program nfz	277	103 944	312	139 855
	kordocenteza - program nfz	29	11 084	26	10 964
	Program badań prenatalnych - część genetyczna	porada genetyczna - program nfz	2 891	212 125	2 777
badania genetyczne obejmujące molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program nfz		192	283 999	234	400 242
Program badań prenatalnych - część położniczo-ginekologiczna	badanie ultrasonograficzne ii trymestru	2 542	839 714	2 432	938 739
	badanie ultrasonograficzne i trymestru	2 513	826 515	2 316	894 516
	badania biochemiczne - pap p-a	2 465	481 365	2 272	519 721
	badania biochemiczne - beta-hcg	2 462	150 247	2 275	162 521
	amniopunkcja - program nfz	224	83 025	223	95 591
	biopsja trofoblastu - program nfz	12	4 297	5	2 095
	badania biochemiczne - afp	4	344	2	192
badania biochemiczne - estriol	4	246	2	137	

Skróty: AFP, alfa fetoproteina; free-β-HCG, gonadotropina kosmówkowa wolna podjednostka β (ang. free -β human chorionic gonadotropin); NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia; PAPP-A, ciążowe białko osoczowe (ang. pregnancy-associated plasma protein A).

Tabela 22. Liczba pacjentów objętych Programem Badań Prenatalnych – unikalnych peseli

nazwa zakresu świadczeń	2022	2023	2024 1-6
Program badań prenatalnych	106 045	106 339	68 081
Program badań prenatalnych - część genetyczna	1 874	1 806	882
Program badań prenatalnych - część położniczo-ginekologiczna	3 242	3 014	2 142

8.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

8.3.1. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy

Cel analizy: oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku zakwalifikowania badań cffDNA oraz PIGF w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej, jako świadczeń gwarantowanych w ramach Programu badań prenatalnych.

Poniżej przedstawiono założenia i metodykę analizy potencjalnych wydatków płatnika publicznego w przypadku zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej.

Horyzont czasowy analizy: dwuletni

Perspektywa: płatnika publicznego

Populacja docelowa: kobiety w ciąży kwalifikujące się do wykonania badań cffDNA oraz PIGF w ramach Programu badań prenatalnych

Liczebność kobiet w ciąży oszacowano na podstawie danych.

- urodzenia żywe i martwe – na podstawie historycznych danych GUS – z lat 2018-2023,
- liczba ciąż zakończonych poronieniem – na podstawie raportu NIK.

W scenariuszu obecnym założono zgłaszalność kobiet do Programu na poziomie **36%** (odsetek liczby kobiet kwalifikujących się i biorących udział w programie badań prenatalnych w 2023 r. na podstawie danych historycznych NFZ, spośród wszystkich ciąż w 2023).

Komentarz Agencji: od czerwca 2024 r. zniesiono kryterium wieku kobiet kwalifikujące do udziału w Programie badań prenatalnych. Jednak analiza danych sprawozdawczych NFZ za 2023 r. (przed zniesieniem kryterium wieku) wykazała porównywalny odsetek kobiet w wieku <35 r.ż. oraz ≥35 r.ż. uczestniczących w PBP. Na tej podstawie uznano, że zniesienie kryterium wieku nie wpłynie istotnie na zgłaszalność do PBP.

Przyjęto trzy warianty kosztowe w zależności od poziomu zgłaszalności kobiet do Programu badań prenatalnych:

- **wariant minimalny** – zgłaszalność do programu na poziomie **36%** (aktualny poziom zgłaszalności),
- **wariant optymalny** – zgłaszalność do programu na poziomie **70%**,
- **wariant maksymalny** – zgłaszalność do programu na poziomie **100%**.

Na podstawie informacji zawartych w KŚOZ założono, że

- badanie cffDNA zostanie wykonane u **20%** kobiet w ciąży (grupa pośredniego ryzyka aneuploidii na podstawie testu złożonego),
- badanie PIGF zostanie wykonane u wszystkich kobiet w ciąży.

Koszty:

Na podstawie informacji zawartych w KŚOZ przyjęto, że:

- koszt badania cffDNA wyniesie **2 000 zł**
- koszt badania PIGF wyniesie **200 zł**

Koszt badań realizowanych w ramach PBP oszacowano na podstawie wagi punktowej świadczenia (Zarządzenie 111/2022/DSOZ) oraz średniej ceny jednostki rozliczeniowej dla profilaktycznych programów zdrowotnych w zakresie badań prenatalnych na podstawie danych sprawozdawczych NFZ dostępnych za okres od stycznia 2023 r. do września 2023 r. (15,24 zł). Oszacowane średnie koszty badań wynoszą:

- badanie PAPP-A: **256,03 zł**,
- test złożony: **768,10 zł**.

Za koszt obecnego scenariusza realizacji programu badań prenatalnych przyjęto koszt wykonania testu złożonego obliczony na podstawie danych sprawozdawczych NFZ dostępnych za okres od stycznia 2023 r. do września 2023 r.

Założono, że każde z przedmiotowych badań zostanie wykonane raz w okresie ciąży.

8.3.2. Wielkość populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę ciąż w latach 2018-2023 oszacowaną jako suma urodzeń żywych, urodzeń martwych oraz liczby poronień na podstawie danych GUS i raportu NIK.

Tabela 23. Szacowana liczba ciąż w latach 2018-2023 (GUS, Raport NIK)

	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Urodzenia żywe	388 178	374 954	355 309	331 511	305 132	272 451
Urodzenia martwe	1 277	1 238	1 231	1 220	1 023	918
Liczba poronień	43 273	41 799	39 616	36 970	34 017	30 374
Suma	432 728	417 991	396 156	369 701	340 172	303 743

Liczbę kobiet w ciąży w kolejnych latach oszacowano na podstawie danych z Tabela 23, wykorzystując funkcję „Prognoza” w programie MS Excel, opartą na modelu regresji liniowej. Prognoza została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 24. Prognozowana liczba ciąż w kolejnych latach prognozy

I rok prognozy	II rok prognozy
260 413	234 560

W Tabela 25 przedstawiono szacunkową liczbę kobiet w ciąży, które uczestniczyłyby w programie badań prenatalnych. Założono trzy warianty: minimalny, optymalny i maksymalny, różniące się poziomem zgłaszalności do programu. Wariant minimalny zakłada zgłaszalność na poziomie 36%, optymalny – 70%, a maksymalny – 100%.

Tabela 25. Prognozowana liczba kobiet w ciąży biorących udział w PBP w kolejnych latach

I rok prognozy, wariant			II rok prognozy, wariant		
minimalny	optymalny	maksymalny	minimalny	optymalny	maksymalny
93 700 (260 413 x 0,36)	182 300 (260 413 x 0,7)	260 400 (260 413 x 1)	84 400 (234 560 x 0,36)	164 200 (234 560 x 0,7)	234 600 (234 560 x 1)

* wyniki obliczeń zostały zaokrąglone

W Tabela 26 przedstawiono prognozowaną liczbę kobiet, u których zostaną wykonane badania w kolejnych latach prognozy. Zgodnie z założeniami badanie cffDNA zostanie wykonane u 20% kobiet w ciąży (grupa pośredniego ryzyka aneuploidii na podstawie testu złożonego), a badanie PIGF zostanie wykonane u wszystkich kobiet w ciąży.

Tabela 26. Prognozowana liczba kobiet, u których zostaną wykonane badania w kolejnych latach

	I rok prognozy, wariant			II rok prognozy, wariant		
	minimalny	optymalny	maksymalny	minimalny	optymalny	maksymalny
Test złożony / Test PAPP-A / PIGF	93 700 (93 700 x 1)	182 300 (182 300 x 1)	260 400 (260 400 x 1)	84 400 (84 400 x 1)	164 200 (164 200 x 1)	234 600 (234 600 x 1)
cffDNA	18 700 (93 700 x 0,2)	36 500 (182 300 x 0,2)	52 100 (260 400 x 0,2)	16 900 (84 400 x 0,2)	32 800 (164 200 x 0,2)	46 900 (234 600 x 0,2)

* wyniki obliczeń zostały zaokrąglone

Skróty: cffDNA, badanie wolnego płodowego DNA (ang. cell-free fetal DNA); PIGF, łożyskowy czynnik wzrostu (ang. placenta growth factor)

8.3.3. Wyniki

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie wyników analizy prognozowanych wydatków płatnika publicznego na każde z badań dla poszczególnych scenariuszy i wariantów realizacji programu w dwuletnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że koszt badania cffDNA wyniesie 2 000 zł, badania PIGF - 200 zł, badania PAPP-A - 256,03 zł, a testu złożonego - 768,10 zł.

Tabela 27. Prognozowane wydatki płatnika publicznego na poszczególne badania z uwzględnieniem obecnego scenariusza w PLN

Rodzaj badania	I rok prognozy	II rok prognozy
Test złożony	72 mln (93 700 x 768,1)	64,8 mln (84 400x 768,1)
Test PAPP-A	24 mln (93 700 x 256,03)	21,6 mln (84 400 x 256,03)
cffDNA	-	-
PIGF	-	-

* wyniki obliczeń zostały zaokrąglone

Skróty: cffDNA, badanie wolnego płodowego DNA (ang. cell-free fetal DNA); PIGF, łożyskowy czynnik wzrostu (ang. placenta growth factor)

Tabela 28. Prognozowane wydatki płatnika publicznego na poszczególne badania z uwzględnieniem nowego scenariusza w PLN

Rodzaj badania	I rok prognozy, wariant			II rok prognozy, wariant		
	minimalny	optymalny	maksymalny	minimalny	optymalny	maksymalny
Test złożony	72 mln (93 700 x 768,1)	140 mln (182 300 x 768,1)	200 mln (260 400 x 768,1)	64,8 mln (84 400x 768,1)	126,1 mln (164 200 x 768,1)	180,2 mln (234 600 x 768,1)
Test PAPP-A	24 mln (93 700 x 256,03)	46,7 mln (182 300 x 256,03)	66,7 mln (260 400 x 256,03)	21,6 mln (84 400 x 256,03)	42,0 mln (164 200 x 256,03)	60,1 mln (234 600 x 256,03)
cffDNA	37,4 mln (18 700x 2 000)	73,0 mln (36 500 x 2 000)	104,2 mln (52 100 x 2 000)	33,8 mln (16 900 x 2 000)	65,6 mln (32 800 x 2 000)	93,8 mln (46 900 x 2 000)
PIGF	18,7 mln (93 700 x 200)	36,5 mln (182 300 x 200)	52,1 mln (260 400 x 200)	16,9 mln (84 400 x 200)	32,8 mln (164 200 x 200)	46,9 mln (234 600 x 200)

* wyniki obliczeń zostały zaokrąglone

Skróty: cffDNA, badanie wolnego płodowego DNA (ang. cell-free fetal DNA); PIGF, łożyskowy czynnik wzrostu (ang. placenta growth factor)

W tabeli poniżej przedstawiono szacowane koszty PBP dla scenariusza obecnego, nowego oraz koszty inkrementalne dla I i II roku prognozy.

Tabela 29. Szacowane koszty PBP dla scenariusza obecnego, nowego oraz koszty inkrementalne dla I i II roku prognozy

Rodzaj badania	I rok prognozy	II rok prognozy	Wariant	I rok prognozy		II rok prognozy	
	Scenariusz obecny			Scenariusz nowy	Inkrementalne	Scenariusz nowy	Inkrementalne
cffDNA	72 mln (93 700 x 768,1)	64,8 mln (84 400 x 768,1)	Minimalny	109,4 mln (37,4mln + 72 mln)	37,4 mln	98,6 mln (33,8 mln + 64,8 mln)	33,8 mln
			Optymalny	213,0 mln (73 mln + 140 mln)	141,1 mln	191,7 mln (65,6 mln + 126,1 mln)	126,9 mln
			Maksymalny	304,2 mln (104,2 mln+ 200 mln)	232,2 mln	274 mln (93,8 mln+180,2 mln)	209,2 mln
PIGF	72 mln	64,8 mln	Minimalny	90,7 mln	18,7 mln	81,7 mln	16,9 mln

Rodzaj badania	I rok prognozy	II rok prognozy	Wariant	I rok prognozy		II rok prognozy	
	Scenariusz obecny			Scenariusz nowy	Inkrementalne	Scenariusz nowy	Inkrementalne
jako uzupełnienie testu podwójnego	(93 700 x 768,1)	(84 400 x 768,1)		(18,7 mln + 72 mln)		(16,9 mln + 64,8 mln)	
			Optymalny	176,5 mln (36,5 mln + 140 mln)	104,5 mln	159,0 mln (32,8 mln + 126,1 mln)	94,1 mln
			Maksymalny	252,1 mln (52,1 mln + 200 mln)	180,1 mln	227,1 mln (46,9 mln + 180,2 mln)	162,3 mln
PIGF alternatywnie do białka PAPP-A	72 mln (93 700 x 768,1)	64,8 mln (84 400 x 768,1)	Minimalny	66,7 mln (18,7 mln + 72 mln – 24 mln)	-5,3 mln	60,1 mln (16,9 mln + 64,8 mln – 21,6 mln)	-4,7 mln
			Optymalny	129,8 mln (36,5 mln + 140 mln – 46,7 mln)	57,8 mln	116,9 mln (32,8 mln + 126,1 mln – 42 mln)	52,1 mln
			Maksymalny	185,4 mln (52,1 mln + 200 mln – 66,7 mln)	113,5 mln	167,1 mln (46,9 mln + 180,2 mln – 60,1 mln)	102,2 mln

* wyniki obliczeń zostały zaokrąglone

8.4. Podsumowanie

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem do Programu badań prenatalnych:

- 1) badania cffDNA jako testu przesiewowego w ocenie ryzyka występowania aneuploidii (w zależności od zgłaszalności) wyniosą:
 - w pierwszym roku prognozy **od ok. 37,4 mln PLN do ok. 232,2 mln PLN,**
 - w drugim roku prognozy **od ok. 33,8 mln PLN do ok. 209,2 mln PLN,**
- 2) oznaczenia PIGF jako uzupełnienie testu podwójnego w celu indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia aneuploidii, PE oraz FGR (w zależności od zgłaszalności) wyniosą:
 - w pierwszym roku prognozy **od ok. 18,7 mln PLN do ok. 180,1 mln PLN,**
 - w drugim roku prognozy **od ok. 16,9 mln PLN do ok. 162,3 mln PLN,**

PIGF alternatywnie do białka PAPP-A w celu indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia aneuploidii (w zależności od zgłaszalności) wyniosą:

- w pierwszym roku prognozy w wariantach optymalnym i maksymalnym odpowiednio **ok. 57,8 mln PLN ok. 113,5 mln PLN,**
- w drugim roku prognozy w wariantach optymalnym i maksymalnym odpowiednio **ok. 52,1 mln PLN ok. 102,2 mln PLN.**

W przypadku oznaczenia PIGF wykonywanego alternatywnie do białka PAPP-A w wariantach minimalnym wykazano oszczędności w I i II roku prognozy wynoszące **odpowiednio ok. 5,3 mln PLN i ok. 4,7 mln PLN.**

Otrzymane wyniki oszacowań, przedstawione w analizie wpływu na budżet do niniejszego raportu, należy interpretować z ostrożnością mając na uwadze ograniczenia wynikające z metodyki oraz oszacowań własnych Agencji.

8.5. Ograniczenia

- Ze względu na sytuację społeczną, prawną i międzynarodową zaistniałą w latach 2020–2023 doszło do istotnego obniżenia wskaźnika urodzeń w porównaniu z prognozą GUS, w związku z powyższym

prognozowana wielkość populacji docelowej może być zaniżona, a w konsekwencji koszty mogą być niedoszacowane.

- Nie określono wpływu migracji na liczbę kobiet w ciąży korzystających z publicznego systemu opieki zdrowotnej.
- Liczba ciążarnych została określona na podstawie liczby urodzeń żywych, urodzeń martwych i szacowanej liczby poronień.
- Koszt scenariusza obecnego został oszacowany na podstawie kosztu testu złożonego bez uwzględnienia kosztów innych świadczeń objętych programem. Zatem, nie analizowano kosztów pozostałych badań realizowanych w ramach Programu badań prenatalnych.
- Założono, że zniesienie kryterium wieku kobiety w warunkach kwalifikacji do Programu badań prenatalnych nie wpłynie istotnie na zgłaszalność do Programu.
- Koszt badań realizowanych w ramach Programu oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych NFZ, dostępnych za okres od stycznia 2023 r. do września 2023 r.

9. Piśmiennictwo

Tabela 30. Źródła

Analiza kliniczna	
Agrawal 2019	Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PIGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Hypertension</i> . 2019 Nov;74(5):1124-1135. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31522621.
Aldred 2015	Allred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2015 Nov 30;2015(11):CD011975. doi: 10.1002/14651858.CD011975. PMID: 26617074; PMCID: PMC6465076.
Rose 2022	Rose NC, Barrie ES, Malinowski J, Jenkins GP, McClain MR, LaGrave D, Leung ML; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Electronic address: documents@acmg.net. Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. <i>Genet Med</i> . 2022 Jul;24(7):1379-1391. doi: 10.1016/j.gim.2022.03.019. Epub 2022 May 24. Erratum in: <i>Genet Med</i> . 2022 Sep;24(9):1992. doi: 10.1016/j.gim.2022.07.002. PMID: 35608568.
Zhong 2015	Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. <i>BMC Pregnancy Childbirth</i> . 2015;15:191. Published 2015 Aug 25. doi:10.1186/s12884-015-0608-y
Wytyczne kliniczne	
ISUOG 2018	Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Martins WP, Odibo AO, Papageorgiou AT, Salomon LJ, Thilaganathan B; ISUOG CSC Pre-eclampsia Task Force. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> . 2019 Jan;53(1):7-22. doi: 10.1002/uog.20105. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30320479. Źródło: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.20105 dostęp: 23.07.2024
FIGO 2021	Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, Berghella V, Nazareth A, Tahlak M, McIntyre HD, Da Silva Costa F, Kihara AB, Hadar E, McAuliffe F, Hanson M, Ma RC, Gooden R, Sheiner E, Kapur A, Divakar H, Ayres-de-Campos D, Hirsch L, Poon LC, Kingdom J, Romero R, Hod M. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> . 2021 Mar;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8252743/ dostęp: 04.09.2024
ISPD 2020	Palomaki GE, Chiu RWK, Pertile MD, Sidermans EA, Yaron Y, Vermeesch JR, Vora NL, Best RG, Wilkins-Haug L. International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell free (cf)DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies. <i>Prenat Diagn</i> . 2021 Sep;41(10):1222-1232. Źródło: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.5832 dostęp: 23.07.2024
ISSHP 2021	Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. <i>Pregnancy Hypertens</i> . 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008. Epub 2021 Oct 9. PMID: 35066406. Źródło: https://preeclampsia.org/frontend/assets/img/advocacy_resource/ISSHP2021.pdf dostęp: 23.07.2024
PTGIP 2020	Kwiatkowski S., Torbe A., Borowski D. et al. „Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Recommendations on diagnosis and management of fetal growth restriction”, <i>Ginekol Pol</i> 2020;91(10): 634–643 doi: 10.5603/GP.2020.0158. https://www.ptgin.pl/sites/scm/files/2022-01/06.2020%20Rekomendacje%20Polskiego%20Towarzystwa%20Ginekolog%C3%B3w%20i%20Po%C5%82o%C5%B3w%20oraz%20Polskiego%20Zakresie%20diagnostyki%20i%20post%C4%99powania%20w%20ci%C4%85%C5%B3w%20powik%C5%82anych%20ograniczeniem%20wzrastania%20p%C5%82odu.pdf dostęp: 30.08.2024 r.
PTGiP i PTGC 2022	Sieroszewski, P., Haus, O., Zimmer, M., Wielgos, M., Latos-Bielenska, A., Borowiec, M., ... & Moczulska, H. (2022). Recommendations for prenatal diagnostics of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians and the Polish Society of Human Genetics. <i>Ginekologia Polska</i> , 93(5), 427-437. Źródło: https://www.ptgin.pl/sites/scm/files/2022-10/Rekomendacje%20Polskiego%20Towarzystwa%20Ginekolog%C3%B3w%20i%20Po%C5%82o%C5%B3w%20oraz%20Polskiego%20Towarzystwa%20Genetyki%20Cz%C5%82owieka%20dotycz%C4%85ce%20badania%20przesiewowych%20oraz%20diagnostycznych%20bada%C5%84%20genetycznych%20wykonywanych%20w%20okresie%20prenatalnym.pdf dostęp: 23.07.2024
ACMG 2023	Dungan J, Klugman S, Darilek S, Malinowski J, Akkari Y, Monaghan K, Erwin A, Best R. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), <i>Genetics in Medicine</i> , Volume 25, Issue 2, 2023. Źródło: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360022010048?via%3Dihub dostęp: 23.07.2024
ACOG 2024	Non-Invasive Prenatal Testing. NIPT Summary of Recommendations. American College of Obstetricians and Gynecologists. Źródło: https://www.acog.org/advocacy/policy-priorities/non-invasive-prenatal-testing/current-acog-guidance dostęp: 23.07.2024
ISPD 2023	Hui L, Ellis K, Mayen D, Pertile MD, Reimers R, Sun L, Vermeesch J, Vora NL, Chitty LS. Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies. <i>Prenat Diagn</i> . 2023 Jun;43(7):814-828. Źródło: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.6357 dostęp: 23.07.2024

RANZCOG 2021	Prenatal screening and diagnostic testing for fetal chromosomal and genetic conditions. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists. Źródło: https://ranzcof.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Prenatal-Screening-and-Diagnostic-Testing-for-Fetal-Chromosomal-and-Genetic-Conditions.pdf (dostęp: 23.07.2024 r.)
RCOG 2024	Hamer J, Jabeen M, Gurney L, Morris R, Hodgetts Morton V. A practical guide to understanding fetal growth and newborn birthweight charts, <i>Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine</i> , 10.1016/j.ogrm.2024.06.002, (2024). Źródło: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17814 (dostęp: 25.07.2024 r.)
SOGC 2023	Kingdom J, Ashwal E, Lausman A, Liauw, Nash Ch, Bujold E, Melamed Nir, et al. Guideline No. 442: Fetal Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management in Singleton Pregnancies <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada</i> , Volume 45, Issue 10, 102154. Źródło: https://www.jogc.com/article/S1701-2163(23)00396-1/abstract#articleInformation (dostęp: 25.07.2024 r.)
Rozwiązania w innych krajach	
Wielka Brytania	Screening for Down's syndrome, Edwards' syndrome and Patau's syndrome: NIPT, https://www.gov.uk/government/publications/screening-for-downs-syndrome-edwards-syndrome-and-pataus-syndrome-non-invasive-prenatal-testing-nipt/screening-for-downs-syndrome-edwards-syndrome-and-pataus-syndrome-nipt (dostęp: 10.09.2024 r.) https://www.gov.uk/government/publications/fetal-anomaly-screening-programme-handbook/screening-for-downs-syndrome-edwards-syndrome-and-pataus-syndrome--3#markers-used-in-the-combined-and-quadruple-tests (dostęp: 04.10.2024 r.) NHS Fetal Anomaly Screening Programme (FASP): programme overview, https://www.gov.uk/guidance/fetal-anomaly-screening-programme-overview#target-population (dostęp: 10.09.2024 r.) Jayashankar SS, Nasaruddin ML, Hassan MF, Dasrihsyah RA, Shafiee MN, Ismail NAS, Alias E. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): Reliability, Challenges, and Future Directions. <i>Diagnostics (Basel)</i> . 2023 Aug 2;13(15):2570. doi: 10.3390/diagnostics13152570. PMID: 37568933; PMCID: PMC10417786.
Niemcy	https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2676/Mu-RL_2021-09-16_iK-2022-01-01.pdf (dostęp: 10.09.2024 r.) Bowman-Smart, H., Wiesemann, C. & Horn, R. Non-invasive prenatal testing in Germany: a unique ethical and policy landscape. <i>Eur J Hum Genet</i> 31, 562–567 (2023). https://doi.org/10.1038/s41431-022-01256-x ; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4987/2021-08-19_Mu-RL_NIPT_Versicherteninformation_BAnz.pdf (dostęp: 11.09.2024 r.)
Belgia	Non-invasive prenatal test (NIPT), https://www.uzleuven.be/en/non-invasive-prenatal-test-nipt (dostęp: 10.09.2024 r.) Jayashankar SS, Nasaruddin ML, Hassan MF, Dasrihsyah RA, Shafiee MN, Ismail NAS, Alias E. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): Reliability, Challenges, and Future Directions. <i>Diagnostics (Basel)</i> . 2023 Aug 2;13(15):2570. doi: 10.3390/diagnostics13152570. PMID: 37568933; PMCID: PMC10417786.
Dania	Retningslinjer for Fosterdiagnostik, https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Fosterdiagnostik/Retningslinjer-for-fosterdiagnostik.ashx (dostęp: 10.09.2024 r.)
Holandia	NIPT Nederland, https://www.pns.nl/prenatale-screeningen/nipt (dostęp: 10.09.2024 r.)
Szwajcaria	First trimester screening for preeclampsia, B. Mosimann, D. Surbek, O. Lapaire, Y. Vial, M. Hodel, T. Burkhardt, N. Ochsenbein-Kölbl, O. Pecheux, L. Schäffer, S. Tercanli, Akademie für fetomaternal Medizin (AFMM) der SGGG / gynécologie suisse, Expertenbrief no 80, https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/80_First_trimester_screening_for_preeclampsia__002_.pdf (dostęp: 12.09.2024 r.) Anwendung des sFit-1/PIGF Tests zur Präeklampsie-Diagnostik D. Surbek, M. Hodel, M. Baumann, O. Lapaire Akademie für fetomaternal Medizin (AFMM) der SGGG / gynécologie suisse, Expertenbrief no 67 https://www.rosenfluh.ch/media/gynaekologie/2020/02/Anwendung-des-sFit-1PIGF-Tests-zur-Präeklampsie-Diagnostik.pdf (dostęp: 12.09.2024 r.)
Pozostałe źródła	
Karowicz-Bilińska 2022	Karowicz-Bilińska A, Kowalska-Koperek U, Najczęstsze powikłania ciąży część I, Nadciśnienie tętnicze w ciąży, Pasiński J., Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego, Łódź 2022.
RSU PTGiP 2020	Borowski D, Pietryga M., Basta P. et al. „Practice guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians — Ultrasound Section for ultrasound screening in uncomplicated pregnancy — 2020”, <i>Ginekol Pol</i> 2020;91(8): 490–501 doi: 10.5603/GP.2020.0110.
EUROCAT 2024	https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en dostęp: 22.07.2024
Karrar 2024	Karrar SA, Martingano DJ, Hong PL. Preeclampsia. [Updated 2024 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611/
Prejbisz 2019	Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P et al. Management of hypertension in pregnancy prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. A position statement based on expert consensus of the Polish Society of Hypertension, Polish Cardiac Society and Polish Society of Gynecologists and Obstetricians, <i>Arterial Hypertension</i> . 2019; 3(23): DOI: 10.5603/AH.a2019.011
Kwiatkowski 2020	Kwiatkowski S., Torbe A., Borowski D. et al. „Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Recommendations on diagnosis and management of fetal growth restriction”, <i>Ginekol Pol</i> 2020;91(10): 634–643 doi: 10.5603/GP.2020.
Karowicz-Bilińska 2018	Karowicz-Bilińska, A. (2018). Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu. <i>Ginekologia i Perinatologia Praktyczna</i> , 3(3), 93-102.
Snijders 1999	Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> . 1999 Mar;13(3):167-70. doi: 10.1046/j.1469-0705.1999.13030167.x. PMID: 10204206.

Kaspersky 2008	Kaspersky E et al. (2008). Epidemiologia wrodzonych wad rozwojowych zarejestrowanych w województwie pomorskim w latach 2003–2005. <i>Ann. Acad. Med. Gedan</i> , 38, 25-35.
Kawalec 2015	Kawalec W., Grenda R., Ziólkowska H., <i>Pediatrics</i> , PZWL, Warszawa 2015
Akhtar 2023	Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/
Snijders 1999	Snijders RJM et al. (1999). Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21, <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 1999;13:167–170 doi: 10.1046/j.1469-0705.1999.13030167.x
Loane 2013	Loane, M., Morris, J., Addor, MC. et al. (2013). Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. <i>Eur J Hum Genet</i> 21, 27–33. https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.94
Goel 2019	Goel N et al. (2019) Trisomy 13 and 18-Prevalence and mortality-A multi-registry population based analysis. <i>Am J Med Genet A</i> . 2019 Dec;179(12):2382-2392. doi: 10.1002/ajmg.a.61365. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566869; PMCID: PMC6848757.
Jeyabalan 2013	Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. <i>Nutr Rev</i> . 2013 Oct;71 Suppl 1(0 1):S18-25. doi: 10.1111/nure.12055. PMID: 24147919; PMCID: PMC3871181.
Karrar 2024	Karrar SA, Martingano DJ, Hong PL. Preeclampsia. [Updated 2024 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611/
Sun 2022	Sun L. The Update of Fetal Growth Restriction Associated with Biomarkers. <i>Maternal Fetal Med</i> 2022;4(3):210–217. doi: 10.1097/FM9.000000000000156.
Chew 2023	Chew LC, Verma RP. Fetal Growth Restriction. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/
Colella 2018	Colella M, Frérot A, Novais ARB, Baud O. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. <i>Curr Pediatr Rev</i> . 2018;14(4):212-218. doi: 10.2174/1573396314666180712114531. PMID: 29998808; PMCID: PMC6416241.
Noriega 2023	Noriega MA, Siddik AB. Trisomy 13. [Updated 2023 Aug 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559091/
Kalousova 2014	Kalousova M et al. Chapter Five - Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Preeclampsia, <i>Advances in Clinical Chemistry</i> , Volume 63, 2014, Pages 169-209. DOI: 10.1016/B978-0-12-800094-6.00005-4
Sirikunalai 2015	Sirikunalai, P., Wanapirak, C., Sirichotiyakul, S., Tongprasert, F., Srisupundit, K., Luewan, S., ... Tongsong, T. (2015). Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> , 36(2), 178–182. https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1036400
Wright 2016	Wright, A., Guerra, L., Pellegrino, M., Wright, D. and Nicolaidis, K.H. (2016), Maternal serum PAPP-A and free β -hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> , 47: 762-767. https://doi.org/10.1002/uog.15849
Zarządzenie 56/2024/DSOZ	ZARZĄDZENIE NR 56/2024/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 czerwca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne
Zarządzenie 111/2022/DSOZ	ZARZĄDZENIE NR 111/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 2 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne
GUS	Główny Urząd Statystyczny: https://stat.gov.pl/
WHO 2023	https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects
Moczulska 2016	Moczulska H, Borowiec M, Sieroszewski P, Zastosowanie testu oceny wolnego DNA płodu w diagnostyce prenatalnej na podstawie rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka – uwagi praktyczne, <i>Gin. Perinat. Prakt.</i> 2016; 1, 1: 10–12
Jurewicz 2018	Jurewicz E, Filipiek A, Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży, <i>Postępy Biochemii</i> 64 (4) 2018.
KŚOZ cffDNA	Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś, Kosultant Krajowy w dziedzinie perinatologii, Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej, Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej, 20.05.2024
KŚOZ PIGF	Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś, Kosultant Krajowy w dziedzinie perinatologii, Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej, Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej, 20.05.2024
Raport WS.4220.25.2022	Raport AOTMiT: Analiza zasadności wprowadzenia propozycji zmian w zakresie programu badań prenatalnych Opracowanie na potrzeby Ministra Zdrowia, WS.4220.25.2022, 17.02.2023 r.
Raport WS.430.4.2018	Raport AOTMiT: 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 WS WS.430.4.2018, 9.03.2022
PQSTAT	https://manuals.pqstat.pl/statpqp:diagndl
Rozporządzenie Ministra	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 maja 2024 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych,

Zdrowia z 14 maja 2024 r.	
Poon 2008	Poon LC, Zaragoza E, Akolekar R, Anagnostopoulos E, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor (PIGF) in small for gestational age pregnancy at 11(+0) to 13(+6) weeks of gestation. <i>Prenat Diagn.</i> 2008;28(12):1110-1115. doi:10.1002/pd.2143
GUS	https://bdl.stat.gov.pl/bdl/dane/podgrup/temat , dostęp z dnia 16-09-2024r.
Raport NIK	Opieka nad pacjentkami w przypadkach poronień i martwych urodzeń; https://www.nik.gov.pl/plik/id,23462,vp,26188.pdf dostęp z dnia 16/09/2024r.

10. Załączniki

10.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 31. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące badań prenatalnych

Organizacja, rok (kraj region)	Wybrane rekomendacje
Badania PIGF – ocena ryzyka FGR	
<p>RCOG 2024</p> <p>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</p> <p>Investigation and Care of a Small-for-Gestational-Age Fetus and a Growth Restricted Fetus (Green-top Guideline No. 31)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wszystkie kobiety powinny zostać ocenione w ramach badań prenatalnych (do 14 tygodnia) pod kątem czynników ryzyka FGR w celu zidentyfikowania tych, które wymagają wzmożonego nadzoru przy użyciu uzgodnionej ścieżki (poziom dowodów: 3, siła zaleceń: GPP). Wyniki badania anomalii w drugim trymestrze ciąży powinny zostać włączone do oceny ryzyka wzrastania płodu, a ocena ryzyka powinna być aktualizowana przez cały okres ciąży (siła zaleceń: GPP). Proponowany plan oceny powinien zostać zmieniony w oparciu o specyficzną kombinację czynników ryzyka, co powinno stanowić podstawę do przeprowadzenia dalszych badań celowanych (takich jak badanie Dopplera tętnicy macicznej, jeśli jest dostępne) i/lub USG (poziom dowodów: 3, siła zaleceń: GPP). <p>Uwagi analityka: do ww. czynników ryzyka należą m.in.: poprzednia ciąża z FGR/SGA, wcześniejsze urodzenie martwego dziecka, wcześniejszy poród przedwczesny, utarta ciąża w przeszłości, palenie tytoniu itp.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku wykrycia niskiego poziomu białka A osocza związanego z ciążą (PAPP-A) lub podwyższonego poziomu alfa fetoproteiny (AFP) i/lub podwyższonego poziomu inhibiny A po badaniu przesiewowym w kierunku aneuploidii w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, zaleca się, aby kobietom zaoferowano dodatkowy nadzór ultrasonograficzny pod kątem SGA/FGR (poziom dowodów 2+, siła zaleceń: B). Uzasadnienie: Niski poziom PAPP-A, podwyższony AFP i podwyższony inhibina są czynnikami ryzyka SGA i FGR. U pacjentek z wysokim ryzykiem FGR wynikającym z obecności ww. czynników ryzyka, testy kliniczne, które mierzą łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF), rozpuszczalną kinazę tyrozynową podobną do fms-1 (s-flt1) lub stosunek między nimi, są obecnie klinicznie dostępne i zalecane w diagnostyce stanu przedrzucawkowego. Chociaż SGA/FGR są silnie związane ze stanem przedrzucawkowym i dysfunkcją łożyska, rutynowo nie zaleca się stosowania testów PIGF/s-flt1 do przewidywania i diagnozowania u kobiet bez nadciśnienia (poziom dowodów: 2++, siła zaleceń: B). Uzasadnienie: W przypadku braku objawów nadciśnienia u matki istnieją ograniczone dane wskazujące na konieczność przeprowadzenia badania markerów angiogenezy, chyba że występują niejasności dotyczące obecności lub braku niewydolności łożyska jako przyczyny FGR (np. w okolicznościach, gdy niski wzrost płodu sugeruje zaburzenia genetycznie a badanie Dopplera tętnicy macicznej wskazuje na cechy niewydolności łożyska). <p>Uwagi analityka: Wytyczne nie dotyczą ciąż mnogich ani ciąż z wadami płodu (chromosomalnymi lub strukturalnymi).</p> <p><u>Klasyfikacja poziomów dowodów</u></p> <p>1++ Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją lub badań z randomizacją o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>1+ Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją lub badań z randomizacją o niskim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>1– Metaanalizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją lub badań z randomizacją o wysokim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>2++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych lub wysokiej jakości badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych o bardzo niskim ryzyku zakłóceń, błędu systematycznego lub przypadku oraz wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy</p> <p>2+ Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku pomylenia, błędu systematycznego lub przypadku oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy</p> <p>2– Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku zakłóceń, błędu systematycznego lub przypadku oraz znaczącym ryzyku, że związek nie jest przyczynowy</p> <p>3 Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków</p> <p>4 Opinie ekspertów</p> <p><u>Stopnie rekomendacji</u></p> <p>A - Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny RCT ocenione jako 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej; lub systematyczny przegląd badań z randomizacją lub materiału dowodowego składającego się głównie z badań ocenionych jako 1+, mających zastosowanie bezpośrednio do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników</p> <p>B - Materiał dowodowy, w tym badania ocenione jako 2++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub dane ekstrapolowane z badań ocenionych jako 1++ lub 1+</p> <p>C - Materiał dowodowy, w tym badania ocenione jako 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub dane ekstrapolowane z badań ocenionych na 2++</p> <p>D - Dowód poziomu 3 lub 4; lub dane ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2+</p> <p>Pkt. dobrych praktyk (GPP)- Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniach klinicznych Grupy ds. Rozwoju Wytycznych</p>
<p>SOGC 2023</p> <p>The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</p> <p>Guideline No. 442: Fetal Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and</p>	<p>Prognozowanie ryzyka FGR</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentki w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży z nieprawidłowymi wynikami badań przesiewowych z surowicy matki mogą być narażone na ryzyko ograniczenia wzrastania płodu i innych powikłań związanych z niewydolnością łożyska. Pracownicy służby zdrowia powinni stosować ocenę dopplerowską tętnicy macicy (jeśli jest dostępna) w celu zidentyfikowania osób najbardziej narażonych na ograniczenie wzrastania płodu (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana). <p><u>Siła rekomendacji wg GRADE</u></p> <p>Silna - rekomendacje co do których jesteśmy pewni, że pożądane efekty interwencji przewyższają jej niepożądane efekty (silne rekomendacje dla interwencji) lub że niepożądane efekty interwencji przewyższają jej pożądane efekty (silne rekomendacje przeciwko interwencji).</p>

Organizacja, rok (kraj region)	Wybrane rekomendacje																																										
<p>Management in Singleton Pregnancies</p>	<p><i>Warunkowa - zalecenia w przypadku których pożądane efekty prawdopodobnie przewyższają niepożądane efekty (warunkowe zalecenie interwencji) lub niepożądane efekty prawdopodobnie przewyższają pożądane efekty (warunkowe zalecenie przeciwko interwencji), ale istnieje niepewność. Zalecenia warunkowe są wynikiem tego, że równowaga między pożądanymi i niepożądanymi efektami jest niewielka, jakość dowodów jest niższa, a wartości i preferencje poszczególnych osób są bardziej zmienne.</i></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych wg GRADE</u></p> <p><i>Wysoka (⊕⊕⊕⊕) - dowody w przypadku, których jesteśmy pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do szacowanego efektu. Np. dowody są oceniane jako wysokiej jakości, jeśli spełnione są wszystkie z poniższych warunków: istnieje szeroki zakres badań uwzględnionych w analizach bez poważnych ograniczeń, istnieje niewielka zmienność między badaniami, a oszacowanie podsumowujące ma wąski przedział ufności.</i></p> <p><i>Umiarkowana (⊕⊕⊕) - dowody, w przypadku których bierzemy pod uwagę, że prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowaniu efektu, ale istnieje możliwość, że jest on zasadniczo inny. Np. dowody mogą być oceniane jako umiarkowanej jakości, jeśli ma zastosowanie którykolwiek z następujących warunków: istnieje tylko kilka badań, a niektóre mają ograniczenia, ale nie poważne wady, istnieje pewna zmienność między badaniami lub przedział ufności oszacowania sumarycznego jest szeroki.</i></p> <p><i>Niska lub bardzo niska (⊕⊕/⊕) – dowody, w przypadku których prawdziwy efekt może znacząco różnić się od szacowanego efektu. Np. dowody mogą być oceniane jako niskiej jakości, jeśli ma zastosowanie którykolwiek z następujących warunków: badania mają poważne wady, istnieje istotna zmienność między badaniami lub przedział ufności szacowanego sumarycznie efektu jest bardzo szeroki.</i></p>																																										
<p>FIGO 2021</p> <p>International Federation of Gynecology and Obstetrics</p> <p>FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction</p>	<p>Prognozowanie ryzyka FGR</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety powinny przejść stratyfikację ryzyka FGR (i innych powikłań związanych z łożyskiem) w czasie wizyty prenatalnej w pierwszym trymestrze ciąży, wykorzystując czynniki ryzyka oparte na historii (medycznej i położniczej) (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana). Nie ma dowodów na poparcie rutynowego stosowania markerów biochemicznych w przewidywaniu FGR. Jednakże, gdy takie informacje są dostępne w ramach prenatalnego badania genetycznego w kierunku trisomii 21, może być uzasadnione wykorzystanie tych informacji w celu stratyfikacji ryzyka FGR (i innych powikłań zależnych od łożyska) (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana). Markery oparte na ultrasonografii i algorytmy wieloparametrowe mają jedynie umiarkowaną dokładność predykcyjną dla FGR, dlatego obecnie nie można ich zalecać do uniwersalnych badań przesiewowych (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana). <p><u>Siła rekomendacji wg GRADE</u></p> <p><i>Silna - rekomendacje co do których jesteśmy pewni, że pożądane efekty interwencji przewyższają jej niepożądane efekty (silne rekomendacje dla interwencji) lub że niepożądane efekty interwencji przewyższają jej pożądane efekty (silne rekomendacje przeciwko interwencji).</i></p> <p><i>Warunkowa - zalecenia w przypadku których pożądane efekty prawdopodobnie przewyższają niepożądane efekty (warunkowe zalecenie interwencji) lub niepożądane efekty prawdopodobnie przewyższają pożądane efekty (warunkowe zalecenie przeciwko interwencji), ale istnieje niepewność. Zalecenia warunkowe są wynikiem tego, że równowaga między pożądanymi i niepożądanymi efektami jest niewielka, jakość dowodów jest niższa, a wartości i preferencje poszczególnych osób są bardziej zmienne.</i></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych wg GRADE</u></p> <p><i>Wysoka (⊕⊕⊕⊕) - dowody w przypadku, których jesteśmy pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do szacowanego efektu. Np. dowody są oceniane jako wysokiej jakości, jeśli spełnione są wszystkie z poniższych warunków: istnieje szeroki zakres badań uwzględnionych w analizach bez poważnych ograniczeń, istnieje niewielka zmienność między badaniami, a oszacowanie podsumowujące ma wąski przedział ufności.</i></p> <p><i>Umiarkowana (⊕⊕⊕) - dowody, w przypadku których bierzemy pod uwagę, że prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowaniu efektu, ale istnieje możliwość, że jest on zasadniczo inny. Np. dowody mogą być oceniane jako umiarkowanej jakości, jeśli ma zastosowanie którykolwiek z następujących warunków: istnieje tylko kilka badań, a niektóre mają ograniczenia, ale nie poważne wady, istnieje pewna zmienność między badaniami lub przedział ufności oszacowania sumarycznego jest szeroki.</i></p> <p><i>Niska lub bardzo niska (⊕⊕/⊕) – dowody, w przypadku których prawdziwy efekt może znacząco różnić się od szacowanego efektu. Np. dowody mogą być oceniane jako niskiej jakości, jeśli ma zastosowanie którykolwiek z następujących warunków: badania mają poważne wady, istnieje istotna zmienność między badaniami lub przedział ufności szacowanego sumarycznie efektu jest bardzo szeroki.</i></p>																																										
<p>PTGiP 2020</p> <p>Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników</p> <p>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w zakresie diagnostyki i postępowania w ciążach powikłanych ograniczeniem wzrostania płodu</p>	<p>Ocena ryzyka FGR</p> <ul style="list-style-type: none"> U każdej pacjentki już na początku ciąży oraz na każdej wizycie powinno zostać ocenione ryzyko wystąpienia zaburzeń wzrostania płodu (z uwzględnieniem m.in. czynników ryzyka matczynych, wywiadu położniczego, historii przebiegu poprzedniej ciąży, oceny przebiegu obecnej ciąży). Do rozpoznania zwiększonego ryzyka FGR upoważnia stwierdzenie co najmniej jednego dużego lub trzech małych czynników ryzyka. Ryzyko może być również określone z wykorzystaniem algorytmu łączącego badanie ultrasonograficzne (USG), wywiad i badanie krwi. <p>Duże czynniki ryzyka FGR (zaadaptowane z rekomendacji RCOG-13)</p> <table border="1" data-bbox="359 1657 1404 2038"> <thead> <tr> <th data-bbox="359 1657 550 1904">Matczyne</th> <th data-bbox="550 1657 1173 1904"></th> <th data-bbox="1173 1657 1404 1904"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="359 1657 550 1904">Zespół antyfosfolipidowy</td> <td data-bbox="550 1657 1173 1904"></td> <td data-bbox="1173 1657 1404 1904">RR 6,2 (2,4–16,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1657 550 1904">Cukrzyca ze zmianami naczyniowymi</td> <td data-bbox="550 1657 1173 1904"></td> <td data-bbox="1173 1657 1404 1904">OR 6 (1,5–2,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1657 550 1904">Niewydolność nerek</td> <td data-bbox="550 1657 1173 1904"></td> <td data-bbox="1173 1657 1404 1904">AOR 5,3 (2,8–10)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1657 550 1904">Intensywne ćwiczenia fizyczne</td> <td data-bbox="550 1657 1173 1904"></td> <td data-bbox="1173 1657 1404 1904">AOR 3,3 (1,5–7,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1657 550 1904">Wiek > 40 lat</td> <td data-bbox="550 1657 1173 1904"></td> <td data-bbox="1173 1657 1404 1904">OR 3,2 (1,9–5,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1657 550 1904">Kokaina</td> <td data-bbox="550 1657 1173 1904"></td> <td data-bbox="1173 1657 1404 1904">OR 3,2 (2,4–4,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1657 550 1904">Masa urodzeniowa matki < 10. centyla</td> <td data-bbox="550 1657 1173 1904"></td> <td data-bbox="1173 1657 1404 1904">OR 2,6 (2,3–3,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1657 550 1904">Nadciśnienie tętnicze przewlekłe</td> <td data-bbox="550 1657 1173 1904"></td> <td data-bbox="1173 1657 1404 1904">ARR 2,5 (2,1–2,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1657 550 1904">Palenie > 10 papierosów/dobę</td> <td data-bbox="550 1657 1173 1904"></td> <td data-bbox="1173 1657 1404 1904">OR 2,2 (2,0–2,4)</td> </tr> <tr> <th data-bbox="359 1904 550 1960">Wywiad położniczy</th> <td data-bbox="550 1904 1173 1960">Urodzenie dziecka z masą urodzeniową < 10. centyla</td> <td data-bbox="1173 1904 1404 1960">OR 3,9 (2,1–7,1)</td> </tr> <tr> <th data-bbox="359 1960 550 2038">Przebieg obecnej ciąży</th> <td data-bbox="550 1960 1173 2038">Stan przedrzucawkowy</td> <td data-bbox="1173 1960 1404 2038">AOR 2,7 (1,2–4,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1960 550 2038"></td> <td data-bbox="550 1960 1173 2038">Zagrażające poronienie z obfitym krwawieniem podobnym do miesiączki</td> <td data-bbox="1173 1960 1404 2038">AOR 2,6 (1,2–5,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1960 550 2038"></td> <td data-bbox="550 1960 1173 2038">Nadciśnienie indukowane ciążą — ciężkie</td> <td data-bbox="1173 1960 1404 2038">RR 2,5 (2,3–2,8)</td> </tr> </tbody> </table>	Matczyne			Zespół antyfosfolipidowy		RR 6,2 (2,4–16,0)	Cukrzyca ze zmianami naczyniowymi		OR 6 (1,5–2,3)	Niewydolność nerek		AOR 5,3 (2,8–10)	Intensywne ćwiczenia fizyczne		AOR 3,3 (1,5–7,2)	Wiek > 40 lat		OR 3,2 (1,9–5,4)	Kokaina		OR 3,2 (2,4–4,3)	Masa urodzeniowa matki < 10. centyla		OR 2,6 (2,3–3,0)	Nadciśnienie tętnicze przewlekłe		ARR 2,5 (2,1–2,9)	Palenie > 10 papierosów/dobę		OR 2,2 (2,0–2,4)	Wywiad położniczy	Urodzenie dziecka z masą urodzeniową < 10. centyla	OR 3,9 (2,1–7,1)	Przebieg obecnej ciąży	Stan przedrzucawkowy	AOR 2,7 (1,2–4,3)		Zagrażające poronienie z obfitym krwawieniem podobnym do miesiączki	AOR 2,6 (1,2–5,6)		Nadciśnienie indukowane ciążą — ciężkie	RR 2,5 (2,3–2,8)
Matczyne																																											
Zespół antyfosfolipidowy		RR 6,2 (2,4–16,0)																																									
Cukrzyca ze zmianami naczyniowymi		OR 6 (1,5–2,3)																																									
Niewydolność nerek		AOR 5,3 (2,8–10)																																									
Intensywne ćwiczenia fizyczne		AOR 3,3 (1,5–7,2)																																									
Wiek > 40 lat		OR 3,2 (1,9–5,4)																																									
Kokaina		OR 3,2 (2,4–4,3)																																									
Masa urodzeniowa matki < 10. centyla		OR 2,6 (2,3–3,0)																																									
Nadciśnienie tętnicze przewlekłe		ARR 2,5 (2,1–2,9)																																									
Palenie > 10 papierosów/dobę		OR 2,2 (2,0–2,4)																																									
Wywiad położniczy	Urodzenie dziecka z masą urodzeniową < 10. centyla	OR 3,9 (2,1–7,1)																																									
Przebieg obecnej ciąży	Stan przedrzucawkowy	AOR 2,7 (1,2–4,3)																																									
	Zagrażające poronienie z obfitym krwawieniem podobnym do miesiączki	AOR 2,6 (1,2–5,6)																																									
	Nadciśnienie indukowane ciążą — ciężkie	RR 2,5 (2,3–2,8)																																									

Organizacja, rok (kraj region)	Wybrane rekomendacje		
		Hiperechogenne jelito płodu w II trymestrze w USG	AOR 2,1 (1,5–2,9)
	Ojcowskie	Masa urodzeniowa ojca < 10. centyla	OR 3,5 (1,3–10,3)
	Male czynniki ryzyka FGR (zaadaptowane z rekomendacji RCOG-13)		
	Matczyne	Pierworództwo Przed ciążą dieta uboga w owoce Ciąża po IVF Otyłość BMI ≥ 30 Wiek matki > 35 lat Niedowaga, BMI < 20 N Nadwaga, BMI 25–29,9	OR 1,9 (1,8–2,0) AOR 1,9 (1,3–2,8) OR 1,6 (1,3–2,0) RR 1,5 (1,3–1,7) OR 1,4 (1,1–1,8) OR 1,2 (1,1–1,3) RR 1,2 (1,1–1,3)
	Wywiad położniczy	Stan przedrzucawkowy Odstęp między ciążami < 6 miesięcy Odstęp między ciążami ≥ 60 miesięcy	AOR 1,3 (1,2–1,4) AOR 1,3 (1,9–1,3) AOR 1,3 (1,2–1,4)
	Przebieg obecnej ciąży	Spożycie kofeiny ≥ 300 mg/dziennie w III trymestrze Nadciśnienie indukowane ciążą — umiarkowane	OR 1,9 (1,3–2,8) RR 1,3 (1,3–1,4)
	<ul style="list-style-type: none"> W ciąży pojedynczej PTGiP rekomenduje wykorzystanie skriningu prenatalnego pomiędzy 11. a 13+6 tygodniem ciąży w celu oceny ryzyka wystąpienia FGR z wczesnym początkiem, z oceną dopplerowską przepływu krwi w UTA, oceną średniego ciśnienia tętniczego (MAP, mean arterial pressure) oraz oznaczeniem wartości łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF, placental growth factor) we krwi ciążarnej. W sytuacjach podwyższonego ryzyka (> 1:100) zasadne jest wdrożenie podaży kwasu acetylosalicylowego w dawce 150 mg przed 16. tygodniem ciąży i kontynuację aż do 36. tygodnia. Zgodnie ze standardami PTGiP ocena ultrasonograficzna powinna być przeprowadzona w 11.–14., 20. i 28.–32. tygodniu ciąży. W grupie z wysokim ryzykiem FGR i/lub preeklampsji wyodrębnionej na podstawie skriningu I trymestru należy rozważyć skrining pomiędzy 19. a 24. tygodniem ciąży z wykorzystaniem wywiadu oraz oceny UTA PI, MAP, PIGF i sFlt-1. Ocena ultrasonograficzna wzrastania powinna być prowadzona zgodnie ze schematem przedstawionym dla ciąż wysokiego ryzyka. 		
Badania PIGF – ocena ryzyka stanu przedrzucawkowego			
<p>ISUOG 2018</p> <p>The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</p> <p>ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia</p>	<ul style="list-style-type: none"> Połączenie analizy czynników matczyńskich, ciśnienia tętniczego krwi matki, dopplera tętnicy macicznej i poziomu PIGF w 11.-13. tygodniu ciąży wydaje się najskuteczniejszym modelem przesiewowym do identyfikacji kobiet zagrożonych stanem przedrzucawkowym (stopień rekomendacji: B). Algorytm połączonych badań przesiewowych (czynniki matczyne, doppler tętnicy macicznej, średnie ciśnienie krwi, PIGF) może być również stosowany u bliźniąt i może zidentyfikować ponad 95% kobiet w ciąży bliźniaczej, u których rozwinię się PE. (stopień rekomendacji: B). <p><u>Klasyfikacja poziomów dowodów</u></p> <p>1++ Wysokiej jakości metaanaliza, przeglądy systematyczne badań z randomizacją lub badań z randomizacją o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>1+ Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją lub badań z randomizacją o niskim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>1– Metaanalizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją lub badań z randomizacją o wysokim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>2++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych lub wysokiej jakości badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych o bardzo niskim ryzyku zakłóceń, błędów systematycznych lub przypadku oraz wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy</p> <p>2+ Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku pomylenia, błędów systematycznych lub przypadku oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy</p> <p>2– Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku zakłóceń, błędów systematycznych lub przypadku oraz znaczącym ryzyku, że związek nie jest przyczynowy</p> <p>3 Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków</p> <p>4 Opinie ekspertów</p> <p><u>Stopnie rekomendacji w wytycznych ISUOG</u></p> <p>A - Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny RCT ocenione jako 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej; lub systematyczny przegląd badań z randomizacją lub materiału dowodowego składającego się głównie z badań ocenionych jako 1+, mających zastosowanie bezpośrednio do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników</p> <p>B - Materiał dowodowy, w tym badania ocenione jako 2++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub dane ekstrapolowane z badań ocenionych jako 1++ lub 1+</p> <p>C - Materiał dowodowy, w tym badania ocenione jako 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub dane ekstrapolowane z badań ocenionych na 2++</p> <p>D - Dowód poziomu 3 lub 4; lub dane ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2+</p> <p>Pkt. dobrych praktyk (GPP)- Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniach klinicznych Grupy ds. Rozwoju Wytycznych</p>		
<p>ISSHP 2021</p> <p>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</p>	<p>Ocena ryzyka stanu przedrzucawkowego</p> <ul style="list-style-type: none"> W ramach badań prenatalnych kobiety należy badać przynajmniej pod kątem klinicznych markerów ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego (m.in. stan przedrzucawkowy we wcześniejszej ciąży, BMI>30 kg/m2, przewlekłe nadciśnienie, choroby nerek itp.) (siła zaleceń: GPP). Kobiety po odpowiednim poradnictwie, należy poddać badaniu przesiewowemu w 11–14 tygodniu pod kątem ryzyka przedwczesnego stanu przedrzucawkowego z wykorzystaniem analizy kombinacji klinicznych czynników ryzyka, ciśnienia krwi, wskaźnika pulsacji tętnicy macicznej i PIGF (jeśli są dostępne), nawet jeśli zostały one już zaklasyfikowane do pacjentek z „wysokiego ryzyka” (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna). 		

Organizacja, rok (kraj region)	Wybrane rekomendacje
<p>The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice</p>	<p><u>Siła rekomendacji wg GRADE</u></p> <p><i>Silna - rekomendacje co do których jesteśmy pewni, że pożądane efekty interwencji przewyższają jej niepożądane efekty (silne rekomendacje dla interwencji) lub że niepożądane efekty interwencji przewyższają jej pożądane efekty (silne rekomendacje przeciwko interwencji).</i></p> <p><i>Warunkowa - zalecenia w przypadku których pożądane efekty prawdopodobnie przewyższają niepożądane efekty (warunkowe zalecenie interwencji) lub niepożądane efekty prawdopodobnie przewyższają pożądane efekty (warunkowe zalecenie przeciwko interwencji), ale istnieje niepewność. Zalecenia warunkowe są wynikiem tego, że równowaga między pożądanymi i niepożądanymi efektami jest niewielka, jakość dowodów jest niższa, a wartości i preferencje poszczególnych osób są bardziej zmienne.</i></p> <p>Pkt. dobrych praktyk (GPP) - zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniach klinicznych Grupy ds. Rozwoju Wytucznych</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych wg GRADE</u></p> <p><i>Wysoka (⊕⊕⊕⊕) - dowody w przypadku których jesteśmy pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do szacowanego efektu. np. dowody są oceniane jako wysokiej jakości, jeśli spełnione są wszystkie z poniższych warunków: istnieje szeroki zakres badań uwzględnionych w analizach bez poważnych ograniczeń, istnieje niewielka zmienność między badaniami, a oszacowanie podsumowujące ma wąski przedział ufności.</i></p> <p><i>Umiarkowana (⊕⊕⊕) - dowody, w przypadku których bierzemy pod uwagę, że prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowaniu efektu, ale istnieje możliwość, że jest on zasadniczo inny. Np. dowody mogą być oceniane jako umiarkowanej jakości, jeśli ma zastosowanie którykolwiek z następujących warunków: istnieje tylko kilka badań, a niektóre mają ograniczenia, ale nie poważne wady, istnieje pewna zmienność między badaniami lub przedział ufności oszacowania sumarycznego jest szeroki.</i></p> <p><i>Niska lub bardzo niska (⊕⊕/⊕) – dowody, w przypadku których prawdziwy efekt może znacząco różnić się od szacowanego efektu. Np. dowody mogą być oceniane jako niskiej jakości, jeśli ma zastosowanie którykolwiek z następujących warunków: badania mają poważne wady, istnieje istotna zmienność między badaniami lub przedział ufności szacowanego sumarycznie efektu jest bardzo szeroki.</i></p>
Oznaczenie cffDNA	
<p>ACOG 2024</p> <p>The American College of Obstetricians and Gynecologists</p> <p>NIPT Summary of Recommendations</p>	<ol style="list-style-type: none"> Opcje prenatalnych badań genetycznych (badanie surowicy z lub bez badania USG przezierności karkowej [NT] lub badania przesiewowego DNA pozakomórkowego) i badań diagnostycznych (biopsja kosmówki [CVS] lub amniopunkcja) powinny być omówione i oferowane wszystkim pacjentkom w ciąży, niezależnie od wieku matki lub ryzyka nieprawidłowości chromosomowych. Po przeglądzie i dyskusji każda pacjentka ma prawo do ubiegania się lub odrzucenia prenatalnych badań genetycznych i badań diagnostycznych. Oznaczenie pozakomórkowego DNA jest najbardziej czułym i swoistym testem przesiewowym w kierunku powszechnych aneuploidii płodowych, ale nie jest równoznaczne z testem diagnostycznym. Pacjenci z dodatnim wynikiem badania przesiewowego w kierunku aneuploidii płodu powinni zostać poddani poradnictwu genetycznemu i kompleksowej ocenie ultrasonograficznej z możliwością wykonania badań diagnostycznych w celu potwierdzenia wyników. Pacjenci z ujemnym wynikiem badania przesiewowego powinni być świadomi, że ryzyko docelowej aneuploidii jest znacznie mniejsze, ale nie gwarantuje, że aneuploidia nie występuje. W przypadku, kiedy pacjentka ma negatywny wynik badania przesiewowego, można zdecydować się na badania diagnostyczne w późniejszym okresie ciąży, zwłaszcza jeśli badanie USG wskazuje na anomalie płodu. Pacjenci, których wyniki badań przesiewowych opartych na oznaczeniu pozakomórkowego DNA nie zostały zgłoszone przez laboratorium lub wyniki są niemożliwe do zinterpretowania, powinni zostać poinformowani, że niepowodzenie testu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem aneuploidii. Powinni oni otrzymać dalsze poradnictwo genetyczne oraz należy zaoferować im kompleksową ocenę ultrasonograficzną i badania diagnostyczne. Badanie oparte na oznaczeniu cffDNA u pacjentów z dodatnim wynikiem badania przesiewowego z surowicy jest opcją dla pacjentów, którzy chcą uniknąć testu diagnostycznego. Należy jednak poinformować tych pacjentów, że takie podejście może opóźnić ostateczną diagnozę i nie pozwala na identyfikację wszystkich przypadków chorób genetycznych. W sytuacjach klinicznych izolowanego miękkiego markera ultrasonograficznego (takich jak echogeniczne ognisko serca, torbiel spłotu naczyniówkowego, pyelectasis, krótka długość kości ramiennej lub kości udowej), w których nie wykonano badania przesiewowego aneuploidii, pacjent powinien zostać poinformowany o ryzyku aneuploidii oraz należy zaproponować badanie cffDNA, poczwórne badanie przesiewowe lub amniopunkcję. Jeśli wynik badania w kierunku aneuploidii wskazuje na niskie ryzyko wstąpienia ww. wady, dalsza ocena ryzyka nie jest wymagana. Jeśli zidentyfikowano więcej niż jeden marker, zaleca się poradnictwo genetyczne, konsultację w zakresie medycyny matczyno-płodowej lub oba. Żadna metoda badań przesiewowych w kierunku aneuploidii, która obejmuje próbkę surowicy, nie jest tak dokładna w ciążyach bliźniaczych, jak w ciążyach pojedynczych; Informacje te powinny zostać włączone do poradnictwa przed badaniem dla pacjentek z ciążą mnogą. Badania przesiewowe oparte na oznaczeniu cffDNA można przeprowadzić w ciążyach bliźniaczych. W ciążyach wielopłodowych, jeśli u jednego płodu zostanie zidentyfikowany obumarcie płodu lub anomalia płodu, istnieje znaczne ryzyko wystąpienia niedokładnego wyniku testu opartego na oznaczeniu cffDNA. Pacjenci z nietypowymi lub mnogimi aneuploidiami wykrytymi za pomocą cffDNA powinni być kierowani do poradnictwa genetycznego i konsultacji z zakresu medycyny matczyno-płodowej. <p><i>Brak informacji dot. stopnia rekomendacji/ siły zaleceń</i></p>
<p>ISPD 2023</p> <p>International Society for Prenatal Diagnosis</p> <p>Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal</p>	<ol style="list-style-type: none"> NIPT jest najdokładniejszym testem przesiewowym wykrywającym powszechne aneuploidie autosomalne (trisomie 21, 13 i 18) w niewyselekcjonowanych populacjach ciężarnych w ciąży pojedynczą oraz u osób o znanym zwiększonym prawdopodobieństwie ich występowania. W przypadku NIPT mogą wystąpić wyniki fałszywie pozytywne. Dlatego ISPD zdecydowanie zaleca, aby wszystkie kobiety w ciąży z wysokim prawdopodobieństwem aneuploidii płodu wykrytym w wyniku NIPT skorzystały z poradnictwa genetycznego i testów diagnostycznych, jeśli rozważają przerwanie ciąży. Badanie NIPT w kierunku powszechnych aneuploidii autosomalnych jest na tyle skuteczne, że można je stosować w podstawowych lub warunkowych modelach przesiewowych. Wybór odpowiedniego modelu wdrożenia dla publicznego systemu opieki zdrowotnej mającego na celu zapewnienie równego dostępu jest złożony i zależy od wielu czynników. Należą do nich finansowanie publiczne, analiza opłacalności, struktura systemu opieki zdrowotnej oraz różne konteksty społeczno-kulturowe, etyczne i prawne. Badanie NIPT w kierunku aneuploidii chromosomów płciowych (SCA) jest na tyle dokładne, że można je oferować razem z badaniem przesiewowym w kierunku aneuploidii autosomalnej, po uprzednim uzyskaniu specjalistycznej porady i zgody.

Organizacja, rok (kraj region)	Wybrane rekomendacje
testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies	<p>6. W decyzjach dotyczących polityki zdrowotnej dotyczących badań przesiewowych na SCA w populacji należy uwzględnić czynniki społeczne, ekonomiczne, kulturowe i etyczne.</p> <p>11. Brak wystarczających danych, aby ocenić skuteczność i użyteczność kliniczną rutynowego NIPT dla zespołów mikrodelekcji i mikroduplikacji (MMS). NIPT dla MMS nie jest zatem zalecane do rutynowej opieki nad niewyselekcjonowanymi populacjami. W przypadku wykonania badania przesiewowego w kierunku MMS, leczenie po uzyskaniu wyniku o wysokim ryzyku wymaga specjalistycznej opieki i poradnictwa po wykonaniu badania.</p> <p>12. Konieczne są dalsze badania prospektywne, aby ocenić wszystkie aspekty przesiewowego wykrywania MMS przy użyciu cfDNA</p> <p>13. Przed wykonaniem badania NIPT należy wykonać co najmniej jedno badanie USG w pierwszym trymestrze ciąży w celu ustalenia daty ciąży, rozpoznania ciąży mnogiej i potwierdzenia żywotności płodu.</p> <p>14. Osobom, u których badanie NIPT jest badaniem podstawowym, należy zaproponować badanie USG po 11. -13. tygodniach ciąży, jeśli pozwalają na to lokalne możliwości.</p> <p>15. Należy zachować zasadę świadomego wyboru w obliczu „rutynizacji” badań prenatalnych i rozszerzenia zakresu niektórych testów NIPT.</p> <p>16. Wszyscy pacjenci powinni mieć dostęp do poradnictwa genetycznego przed i po teście. Osobom z wynikiem NIPT o wysokim ryzyku należy zaproponować testy diagnostyczne w celu potwierdzenia.</p> <p><i>Brak informacji dot. stopnia rekomendacji/ siły zaleceń</i></p>
<p>ISPD 2020</p> <p>International Society for Prenatal Diagnosis</p> <p>International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell free (cf)DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies</p>	<p>1. Oświadczenia stowarzyszeń zawodowych: Trzy z dziesięciu towarzystw zezwala lub zaleca przesiewowe badania cfDNA w ciążach bliźniaczych. Inne nie poruszają tego problemu, sugerują, że dane są zbyt skąpe lub badania są odradzane. Żadne towarzystwo nie zaleca ani nie sugeruje, że przesiewowe badania cfDNA w ciążach trojaczkowych mogą być możliwe. (Wysoka jakość).</p> <p>2. Tradycyjne badania przesiewowe w ciążach bliźniaczych: uwzględniające wiek matki i NT (z biochemią lub bez) wykrywają do 80% przypadków zespołu Downa przy 5% wskaźniku wyników fałszywie dodatnich. (Niska jakość)</p> <p>3. Badania przesiewowe oparte na cfDNA w kierunku częstych trisomii u bliźniąt zapewniają wyższe dodatnie wartości predykcyjne w ciążach bliźniaczych w porównaniu z tradycyjnymi badaniami przesiewowymi opartymi na surowicy i NT u bliźniąt, ale wiążą się z niepowodzeniami testów. (Jakość umiarkowana).</p> <p>4. Chociaż dostępnych jest kilka metod badania cfDNA w przypadku ciąż bliźniaczych, ich skuteczność przesiewowa wydaje się porównywalna. (Niska jakość).</p> <p>5. Interpretacja wyników testu cfDNA może się różnić w zależności od metodologii testu, frakcji płodowej i kosmówkowości/zygotyczności. (Wysoka jakość).</p> <p>6. Pomiary frakcji płodowej: Frakcje płodowe są wyższe w ciążach bliźniaczych, ale niższe dla poszczególnych płodów w porównaniu do ciąż pojedynczych. Frakcje płodowe są skorelowane między bliźniętami dwuzygotycznymi, ale nadal mogą się różnić 2-krotnie. (Jakość umiarkowana).</p> <p>7. Pomiary frakcji płodowej: Istnieje wiele metodologii, które prawdopodobnie są wewnętrznie spójne, ale nie ma standardu umożliwiającego harmonizację między laboratoriami. (Wysoka jakość).</p> <p>8. Wskaźniki niepowodzeń testów cfDNA: Wskaźniki u bliźniaków wahają się od 1,6% do 13,2%, przy medianie 3,6%, wyższej niż u pojedynczych ciąż. Mediana wskaźnika powodzenia w ponownym pobraniu wynosi około 50% (zakres 14,3% do 83,3%). Zapłodnienie in vitro i otyłość matki są powszechnymi czynnikami ryzyka, a alternatywy obejmują pomiar NT. (Umiarkowana jakość).</p> <p>9. Trojaczki i przesiewowe badania cfDNA: Obecnie istnieje niewiele, jeśli w ogóle, danych obserwowanych w celu określenia wskaźników wykrywania i prawdopodobnie nie zmieni się to w przyszłości. Zgłoszono wskaźniki niepowodzeń dochodzące do 20%. Jednak w oparciu o ogólną wiedzę na temat badań cfDNA, jeśli frakcje płodów zostaną uznane za wystarczające, a badanie zakończy się sukcesem, skuteczność badań przesiewowych może zbliżyć się do tej w przypadku ciąż bliźniaczych. (Niska jakość).</p>
<p>ACMG 2023</p> <p>American College of Medical Genetics and Genomics</p> <p>Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics</p>	<p>Nieinwazyjne badania prenatalne (NIPS) z cfDNA</p> <p>1. ACMG zaleca badanie NIPS zamiast tradycyjnych metod przesiewowych dla wszystkich pacjentek w ciąży pojedynczej w kierunku trisomii 21, 18 i 13 u płodu (silne zalecenie oparte na wysokiej pewności dowodów)</p> <p>2. ACMG zaleca NIPS zamiast tradycyjnych metod badań przesiewowych trisomii w ciąży bliźniaczej (silna rekomendacja, oparta na wysokiej pewności dowodów)</p> <p>3. ACMG zaleca oferowanie NIPS pacjentkom z pojedynczą ciążą w celu przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku aneuploidii chromosomów płciowych (NZK) płodu (silne zalecenie, oparte na wysokiej pewności dowodów)</p> <p>4. ACMG sugeruje, aby NIPS w zespole delecji 22q11.2 był oferowany wszystkim pacjentom (zalecenie warunkowe, oparte na umiarkowanej pewności danych)</p> <p>5. W chwili obecnej nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić rutynowe badania przesiewowe w kierunku wariantów liczby kopii (CNV) innych niż delecje 22q11.2 (brak zaleceń ze względu na brak klinicznie istotnych dowodów i walidacji)</p> <p>6. W chwili obecnej nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić lub nie zalecić NIPS w rzadkich autosomalnych trisomiach (RATs) (brak zalecenia ze względu na brak istotnych klinicznie dowodów)</p>
<p>PTGiP i PTGC 2022</p> <p>Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników oraz Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka</p>	<p>1. Postępowanie lekarza położnika nadzorującego przebieg ciąży powinno obejmować m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przekazanie informacji o badaniach przesiewowych w ramach testu złożonego oraz z wykorzystaniem wolnego, pozakomórkowego DNA płodu (cffDNA) znajdującego się w krwiobiegu matki (NIPT, non-invasive prenatal testing) jako rekomendowanych metod badań przesiewowych pod kątem najczęściej występujących aneuploidii, z uwzględnieniem zalet i ograniczeń takiego badania. Warto zaznaczyć, że NIPT cechuje największa czułość i pozytywna wartość predykcyjna, z najmniejszym jednocześnie odsetkiem wyników fałszywie dodatnich. przeprowadzenie u każdej kobiety ciężarnej diagnostyki ultrasonograficznej ciąży (zgodnie z aktualnymi rekomendacjami PTGiP). <p>2. Do rekomendowanych badań przesiewowych należą: test złożony oraz NIPT.</p> <ul style="list-style-type: none"> Test złożony obejmujący: USG [pomiar przezierności karku płodu (NT), CRL, czynność serca płodu (FHR) oraz test podwójny [oznaczenie we krwi obwodowej stężeń wolnej podjednostki ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (beta-hCG) oraz syntetyzowanego przez łożysko białka A (PAPP-A)]

Organizacja, rok (kraj region)	Wybrane rekomendacje
<p>Rekomendacje PTGiP i PTGC dotyczące badań przesiewowych oraz diagnostycznych badań genetycznych wykonywanych w okresie prenatalnym</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Każdej kobiecie ciężarnej należy zaproponować test złożony obejmujący: USG (pomiar NT, CRL, FHR) oraz test podwójny (oznaczenie beta-hCG i PAPP-A). ○ W diagnostyce wad płodu można odstąpić od wykonania testu podwójnego (patrz wyżej) w przypadku, kiedy pacjentka miała już pobraną krew na test przesiewowy w oparciu o analizę pozakomórkowego wolnego DNA płodowego we krwi matki (cffDNA, cell free fetal DNA) [NIPT; p. 3.2] lub gdy w badaniu USG stwierdzono nieprawidłowości kwalifikujące ją bezpośrednio do diagnostycznych badań genetycznych. ○ Uzasadnione jest poinformowanie kobiety ciężarnej, że dodatkową korzyścią wynikającą z testu podwójnego może być ocena ryzyka wystąpienia u niej stanu przedzrutowego i hipotrofii płodu. ○ Tylko w przypadku, gdy pacjentka świadomie odmawia wykonania testu podwójnego dopuszcza się ocenę ryzyka wystąpienia aneuploidii na podstawie samego badania USG. Jednakże, jeśli ryzyko jest podwyższone, należy ponownie zaproponować wykonanie testu podwójnego lub NIPT, a następnie zależnie od uzyskanego wyniku, rozważyć skierowanie na diagnostyczne badania genetyczne. Wyjątek stanowi stwierdzenie NT\geq3,5 mm lub wad płodu, które stanowią jednoznaczne wskazanie do diagnostyki inwazyjnej. ○ Lekarz ginekolog położnik/perinatolog powinien omówić wyniki testu złożonego podczas rozmowy z pacjentką. W przypadku ryzyka niskiego (\leq1:1000) należy zaproponować badanie USG drugiego trymestru w 18-22 tygodniu ciąży. ○ W przypadku otrzymania wyniku pośredniego definiowanego jako ryzyko pomiędzy 1:300 a 1:1 000, należy pacjentce zaproponować NIPT. Badanie to jest rekomendowane przez PTGiP oraz PTGC. Zalecenie wymaga również badania USG drugiego trymestru w 18. – 22. tygodniu ciąży. ○ Pacjentki z ryzykiem wysokim ($>$1:300) należy skierować na konsultację do lekarza specjalisty perinatologa lub w dziedzinie genetyki klinicznej. Kobietom ciężarnym z ryzykiem pomiędzy 1:100 a 1:300 należy alternatywnie proponować albo NIPT, albo diagnostyczne badania genetyczne z uzyskaniem materiału na drodze inwazyjnej, omawiając jednocześnie zalety i ograniczenia każdej z tych opcji. Zalecenie wymaga również badania USG drugiego trymestru w 18-22 tygodniu ciąży. ○ U kobiet ciężarnych z ryzykiem wyższym niż 1:100 istnieją bezpośrednie wskazania do diagnostycznych badań genetycznych. W tej grupie pacjentek nie należy proponować NIPT. (...) Zalecenie wymaga również badania USG drugiego trymestru w 18-22 tygodniu ciąży. • Badania biochemiczne II trymestru (testy potrójny lub poczwórny), ze względu na niską czułość i duży odsetek wyników fałszywie dodatnich, nie są obecnie zalecane. • Badanie na podstawie analizy cffDNA we krwi matki (NIPT). <ul style="list-style-type: none"> ○ Analiza pozakomórkowego cffDNA umożliwia ocenę ryzyka wystąpienia u płodu najczęstszych aneuploidii (trisomii chromosomu 21, 18, 13) i innych wybranych aberracji chromosomowych. Test taki należy zaproponować ciężarnej, jeśli ryzyko wyliczone w oparciu o wynik testu złożonego wynosi pomiędzy 1:300 a 1:1000. ○ W przedziale ryzyka 1:100 do 1:300 uzasadniona jest alternatywna propozycja przeprowadzenia NIPT lub diagnostyki genetycznej po inwazyjnym uzyskaniu materiału do badań. ○ Nie ma obecnie jednoznacznych danych o korzyściach płynących z kalkulacji ryzyka wystąpienia u płodu zespołów cech chorobowych zależnych od mikrodelekcji (rzadziej mikroduplikacji) chromosomowych. Dodatnia wartość predykcyjna NIPT w zakresie mikroaberracji chromosomowych pozostaje nadal niska, tym samym ryzyko uzyskania wyników fałszywie dodatnich jest wysokie, generując konieczność wykonywania niepotrzebnej diagnostyki na drodze inwazyjnej. <p>3. Sytuacje szczególne w diagnostyce prenatalnej.</p> <p>Diagnostyka prenatalna w przypadku, gdy pacjentka zgłosi się pierwszy raz na badanie, gdy wartość CRL przekracza 84 mm. Jeśli kobieta ciężarna, zgłosi się pierwszy raz na badanie prenatalne, gdy wartość CRL przekracza 84 mm, należy niezwłocznie wykonać dokładne badanie USG płodu, zaproponować przesiewowe, nieinwazyjne badanie genetyczne wykonane z wykorzystaniem cffDNA (test NIPT.) oraz poinformować ją o możliwościach przeprowadzenia diagnostycznego badania genetycznego płodu z zastosowaniem inwazyjnej metody pobrania komórek.</p> <p><i>Brak informacji dot. stopnia rekomendacji/ siły zaleceń</i></p>
<p>RANZCOG 2021</p> <p>The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists</p> <p>Prenatal screening and diagnostic testing for fetal chromosomal and genetic conditions.</p>	<p>Rekomendacja 1. Wszystkie kobiety w ciąży powinny otrzymać informacje i mieć dostęp w odpowiednim terminie do badań przesiewowych w kierunku chorób genetycznych płodu. Jeśli to możliwe ww. badania prenatalne powinny być omawiane i oferowane w pierwszym trymestrze ciąży. (Poziom dowodów III-3, Stopień rekomendacji: C)</p> <p>Rekomendacja 2. Badania przesiewowe lub diagnostyczne w kierunku chorób chromosomalnych i genetycznych płodu są dobrowolne i decyzja o ich wykonaniu powinna być podejmowana wyłącznie przez kobietę w ciąży. (Zalecenia oparte na konsensusie)</p> <p>Rekomendacja 3. Jeśli wynik badania przesiewowego wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia choroby chromosomowej lub genetycznej, kobieta powinna mieć dostęp do poradnictwa genetycznego w celu uzyskania dalszych informacji i wsparcia. Należy omówić i zaoferować dostępne opcje diagnostyki prenatalnej. (Zalecenia oparte na konsensusie)</p> <p>Rekomendacja 4. Dopuszczalne testy przesiewowe pierwszego rzutu w kierunku nieprawidłowości chromosomowych płodu w pierwszym trymestrze obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łączone badanie przesiewowe w pierwszym trymestrze z pomiarem przezierności karkowej i stężenia w surowicy ciążowego białka osoczowego A (PAPP-A) oraz beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (βHCG) lub • badanie przesiewowe w oparciu o wolne komórki DNA (cffDNA). <p>Wybór testu przesiewowego pierwszego rzutu będzie zależał od lokalnych zasobów, danych demograficznych pacjentki oraz indywidualnych cech pacjenta. (Zalecenia oparte na konsensusie)</p> <p>Rekomendacja 5. Poradnictwo przed testem przesiewowym na podstawie cffDNA powinno obejmować świadome podejmowanie decyzji dotyczących badania płci płodu i aneuploidii chromosomów płciowych. Potencjalne inne nieprzewidziane ustalenia mające znaczenie dla zdrowia matki (w tym nierównowagi genomiczne matki) powinny być uwzględnione w poradnictwie przed testem. (Zalecenia oparte na konsensusie)</p> <p>Rekomendacja 6. Akceptowane testy przesiewowe pierwszego rzutu w kierunku chorób chromosomowych w drugim trymestrze obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie surowicy matki (MA + AFP + βHCG + UE3 +/- Inhibina) oraz, • badanie oparte na cffDNA. <p>Wybór testu przesiewowego pierwszego rzutu będzie zależał od lokalnych zasobów, danych demograficznych pacjentki i indywidualnych cech pacjenta (Zalecenia oparte na konsensusie)</p>

Organizacja, rok (kraj region)	Wybrane rekomendacje
	<p>U kobiet z ciążą pojedynczą po 10 tygodniu, istnieją wystarczające dowody na poparcie stosowania cffDNA jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotne badanie przesiewowe w kierunku aneuploidii płodu; • wtórny test przesiewowy dla kobiet, które mają podwyższony wynik prawdopodobieństwa w pierwotnym teście przesiewowym, ale nie chcą poddać się badaniom diagnostycznym; • badanie przesiewowe u każdej kobiety, u której prawdopodobieństwo jest niższe od tradycyjnego progu dla oferowania badań diagnostycznych (tj. mniej niż 1 na 300), która chce samodzielnie finansować dalszą diagnostykę. <p>Rekomendacja 7. Opcja przesiewu opartego na cffDNA jako testu drugiego stopnia powinna być omówiona ze wszystkimi kobietami o zwiększonym prawdopodobieństwie wystąpienia chorób chromosomalnych płodu stwierdzonych w przesiewie pierwotnym. Zalety i wady przesiewu opartego na cffDNA drugiego stopnia w porównaniu z testami diagnostycznymi lub brakiem dalszej oceny powinny być omówione przez lekarza z odpowiednią wiedzą specjalistyczną. (Zalecenia oparte na konsensusie)</p> <p>Rekomendacja 8. W przypadku wyników badań przesiewowych wskazujących na „zwiększone ryzyko”, w tym badań opartych na cffDNA, przed podjęciem ostatecznych decyzji dotyczących postępowania (np. zakończenia ciąży) należy zalecić przeprowadzenie badań diagnostycznych z wykorzystaniem amniopunkcji lub biopsji kosmówki. (Zalecenia oparte na konsensusie)</p> <p>Rekomendacja 9. Rutynowe badania przesiewowe populacji w kierunku nieprawidłowości chromosomowych w całym genomie i zespołów mikrodeleacji nie są zalecane ze względu na brak dobrze przeprowadzonych badań walidacyjnych. (Zalecenia oparte na konsensusie)</p> <p>Ciąże mnogie</p> <p>Rekomendacja 10. W przypadku wszystkich ciąż mnogich zaleca się wszystkim kobietom przeprowadzenie oceny ultrasonograficznej płodu w pierwszym trymestrze ciąży w 11.–13. tygodniu celem kwalifikacji do odpowiednich modeli opieki prenatalnej, niezależnie od rodzaju wybranego badania przesiewowego chromosomów. (Zalecenia oparte na konsensusie)</p> <p>Rekomendacja 11. W ciążach bliźniaczych można zaoferować badania przesiewowe oparte na cffDNA z odpowiednim doradztwem przed testem dotyczącym zwiększonego odsetka niepowodzeń testu i mniejszej ilości dostępnych danych dotyczących skuteczności w porównaniu z ciążami pojedynczymi. (Zalecenia oparte na konsensusie)</p> <p>Rekomendacja 12. W przypadku ciąż trójczajnych i ciąż wyższego rzędu badania przesiewowe w kierunku chorób chromosomowych należy wykonywać przy użyciu markerów ultrasonograficznych pierwszego trymestru (tj. grubości przezierności karkowej i oceny kości nosowej +/- dodatkowych markerów w 11. - 13. tygodniu). (Zalecenia oparte na konsensusie)</p> <p>Badania przesiewowe cffDNA nie mogą być stosowane w ciążach wyższego rzędu.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji</i></p> <p><i>Rekomendacje parte na dowodach:</i></p> <p><i>A – można zaufać dowodom, które posłużą za wskazówki praktyczne</i></p> <p><i>B – można zaufać dowodom, które pokierują praktyką w większości sytuacji</i></p> <p><i>C – materiał dowodowy dostarcza pewnego wsparcia dla zalecenia, ale należy zachować ostrożność w jego stosowaniu</i></p> <p><i>D - materiał dowodowy jest słabej jakości, a zalecenie należy stosować ostrożnie</i></p> <p><i>Rekomendacje oparte na konsensusie: zalecenie oparte na opinii klinicznej i ekspertyzie, ponieważ nie ma wystarczających dowodów</i></p> <p><i>Pkt. dobrych praktyk - praktyczne porady i informacje oparte na opiniach i ekspertyzach klinicznych</i></p>

Skróty: NIPS/NIPT, nieinwazyjne badania prenatalne (ang. noninvasive prenatal screening/ non-invasive prenatal testing); PIGF, łożyskowy czynnik wzrostu (ang. placenta growth factor); cffDNA, pozakomórkowe wolne DNA płodowe (ang. cell free fetal DNA); cfDNA, pozakomórkowe wolne DNA (ang. cell free DNA); FGR, ograniczenie wzrastania płodu (ang. fetal growth restriction).

10.2. Analiza kliniczna

10.2.1. Strategie wyszukiwania publikacji (cffDNA)

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2024 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1	"noninvasive prenatal test"[Title/Abstract] OR "prenatal test* noninvasive"[Title/Abstract] OR "noninvasive prenatal screen"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "screen"[All Fields]) AND "Noninvasive"[Title/Abstract]) OR "non invasive prenatal test"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "test"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract]) OR "non invasive prenatal screen"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "screen"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract]) OR "prenatal cell free dna screen"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna screen"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free dna test"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna test"[Title/Abstract] OR "prenatal cell free dna"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cffDNA"[Title/Abstract]) OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cff dna"[Title/Abstract]) OR ("cffDNA"[All Fields] AND "screen* prenatal"[Title/Abstract]) OR ((("cff"[All Fields] AND ("DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields])) AND "screen* prenatal"[Title/Abstract]) OR ((("cffDNA"[All Fields] AND "test* prenatal"[Title/Abstract]) OR ((("cff"[All Fields] AND ("DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields])) AND "test* prenatal"[Title/Abstract]) OR "noninvasive prenatal testing"[MeSH Terms]	3 945

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
2	"Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract]	312 192
3	("noninvasive prenatal test"[Title/Abstract] OR "prenatal test* noninvasive"[Title/Abstract] OR "noninvasive prenatal screen"[Title/Abstract] OR (("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "screen"[All Fields]) AND "Noninvasive"[Title/Abstract] OR "non invasive prenatal test"[Title/Abstract] OR (("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "test"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract] OR "non invasive prenatal screen"[Title/Abstract] OR (("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "screen"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract] OR "prenatal cell free dna screen"[Title/Abstract] OR (("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna screen"[Title/Abstract] OR (("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna test"[Title/Abstract] OR ("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cffDNA"[Title/Abstract] OR ("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cff dna"[Title/Abstract] OR ("cffDNA"[All Fields] AND "screen* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cff"[All Fields] AND "DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields])) AND "screen* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cffDNA"[All Fields] AND "test* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cff"[All Fields] AND ("DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields])) AND "test* prenatal"[Title/Abstract] OR "noninvasive prenatal testing"[MeSH Terms]) AND ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract])	59
4	((("noninvasive prenatal test"[Title/Abstract] OR "prenatal test* noninvasive"[Title/Abstract] OR "noninvasive prenatal screen"[Title/Abstract] OR (("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "screen"[All Fields]) AND "Noninvasive"[Title/Abstract] OR "non invasive prenatal test"[Title/Abstract] OR (("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "test"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract] OR "non invasive prenatal screen"[Title/Abstract] OR (("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "screen"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract] OR "prenatal cell free dna screen"[Title/Abstract] OR (("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna screen"[Title/Abstract] OR ("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna test"[Title/Abstract] OR ("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cffDNA"[Title/Abstract] OR ("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cff dna"[Title/Abstract] OR ("cffDNA"[All Fields] AND "screen* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cff"[All Fields] AND "DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields])) AND "screen* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cffDNA"[All Fields] AND "test* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cff"[All Fields] AND ("DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields])) AND "test* prenatal"[Title/Abstract] OR "noninvasive prenatal testing"[MeSH Terms]) AND ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract]) AND (2023/1/1:2024/7/22[pdat])	9

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2024 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1.	(Noninvasive prenatal test* or Prenatal Test* Noninvasive or Noninvasive Prenatal Screen* or Prenatal Screen* Noninvasive or Non invasive prenatal test* or Prenatal Test* Non invasive or Non invasive Prenatal Screen* or Prenatal Screen* Non invasive or Prenatal Cell-Free DNA Screen* or Prenatal Cell-Free fetal DNA Screen* or Prenatal Cell-Free DNA test* or Prenatal Cell-Free fetal DNA test* or Prenatal Cell-Free DNA or Prenatal Cell-Free fetal DNA or Prenatal Cell-Free fetal DNA or Prenatal cffDNA or Prenatal cff DNA or Prenatal cffDNA or cffDNA Screen* Prenatal or cffDNA Screen* Prenatal or cffDNA Screen* Prenatal or cff DNA test* Prenatal or cffDNA test* Prenatal or cffDNA test* Prenatal or cffDNA test* Prenatal or cff DNA test* Prenatal).ab,kf,ti.	3 784
2.	exp noninvasive prenatal testing/	2 197
3.	1 or 2	4 528
4.	meta analysis/	325 031
5.	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti.	350 127
6.	4 or 5	422 169
7.	3 and 6	67
8.	limit 7 to yr="2023 -Current"	14

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2024 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
#1	("Noninvasive prenatal test*" OR "Prenatal Test* Noninvasive" OR "Noninvasive Prenatal Screen*" OR "Prenatal Screen* Noninvasive" OR "Non invasive prenatal test*" OR "Prenatal Test* Non invasive" OR "Non invasive Prenatal Screen*" OR "Prenatal Screen* Non invasive" OR "Prenatal Cell-Free DNA Screen*" OR "Prenatal Cell-Free fetal DNA Screen*" OR "Prenatal Cell-Free DNA test*" OR "Prenatal Cell-Free fetal DNA test*" OR "Prenatal Cell-Free DNA" OR "Prenatal Cell-Free fetal DNA" OR "Prenatal cffDNA OR Prenatal cff DNA" OR "Prenatal cffDNA OR Prenatal cffDNA" OR "cffDNA Screen* Prenatal" OR "cffDNA Screen* Prenatal" OR "cffDNA Screen* Prenatal" OR "cff DNA Screen* Prenatal" OR "cffDNA test* Prenatal" OR "cffDNA test* Prenatal" OR "cffDNA test* Prenatal" OR "cff DNA test* Prenatal").ti,ab,kw (Word variations have been searched)	97
#2	MeSH descriptor: [Noninvasive Prenatal Testing] explode all trees	3
#3	#1 or #2 with Cochrane Library publication date from Jan 2023 to Jul 2024, in Cochrane Reviews	0

10.2.2. Strategie wyszukiwania publikacji (PIGF)

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2024 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1	"placenta growth factor"[Title/Abstract] OR "growth factor placenta"[Title/Abstract] OR "factor placenta growth"[Title/Abstract] OR "placenta growth factor"[MeSH Terms]	2 769
2	"PIGF"[Title/Abstract]	496
3	"placenta growth factor"[Title/Abstract] OR "growth factor placenta"[Title/Abstract] OR "factor placenta growth"[Title/Abstract] OR "placenta growth factor"[MeSH Terms] OR "PIGF"[Title/Abstract]	3 038
4	"Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract]	312 298
5	("placenta growth factor"[Title/Abstract] OR "growth factor placenta"[Title/Abstract] OR "factor placenta growth"[Title/Abstract] OR "placenta growth factor"[MeSH Terms] OR "PIGF"[Title/Abstract]) AND ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract])	23
6	((("placenta growth factor"[Title/Abstract] OR "growth factor placenta"[Title/Abstract] OR "factor placenta growth"[Title/Abstract] OR "placenta growth factor"[MeSH Terms] OR "PIGF"[Title/Abstract]) AND ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract])) AND (2014/1/1:2024/7/23[pdat]))	22

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2024 r.

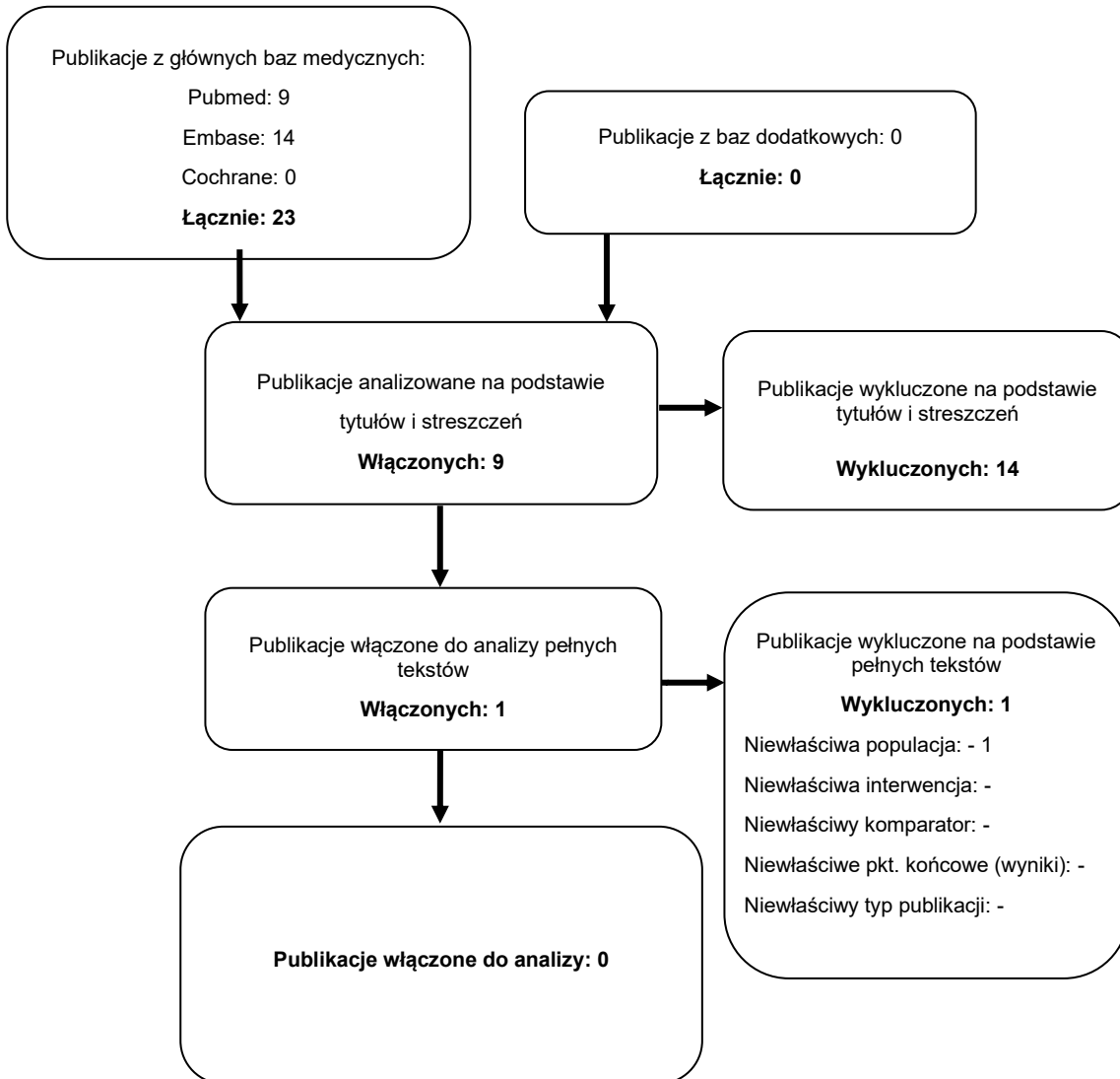
Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1	(Placenta Growth Factor or Growth Factor, Placenta or Factor, Placenta Growth or PIGF).ab,kf,ti.	5365
2	exp placental growth factor/ or exp placental growth factor test kit/	7599
3	1 or 2	8748
4	exp meta analysis/	326 765
5	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti.	350 281
6	4 or 5	422 742
7	3 and 6	79
8	limit 7 to yr="2014 -Current"	67

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2024 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
#1	("placenta growth factor"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	112
#2	("Growth Factor Placenta"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#3	("Factor Placenta Growth"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#4	("PIGF"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	289
#5	#1 or #2 or #3 or #4	337
#6	MeSH descriptor: [Placenta Growth Factor] explode all trees	104
#7	#5 or #6	4
#8	#7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Jul 2024, in Cochrane Reviews	4

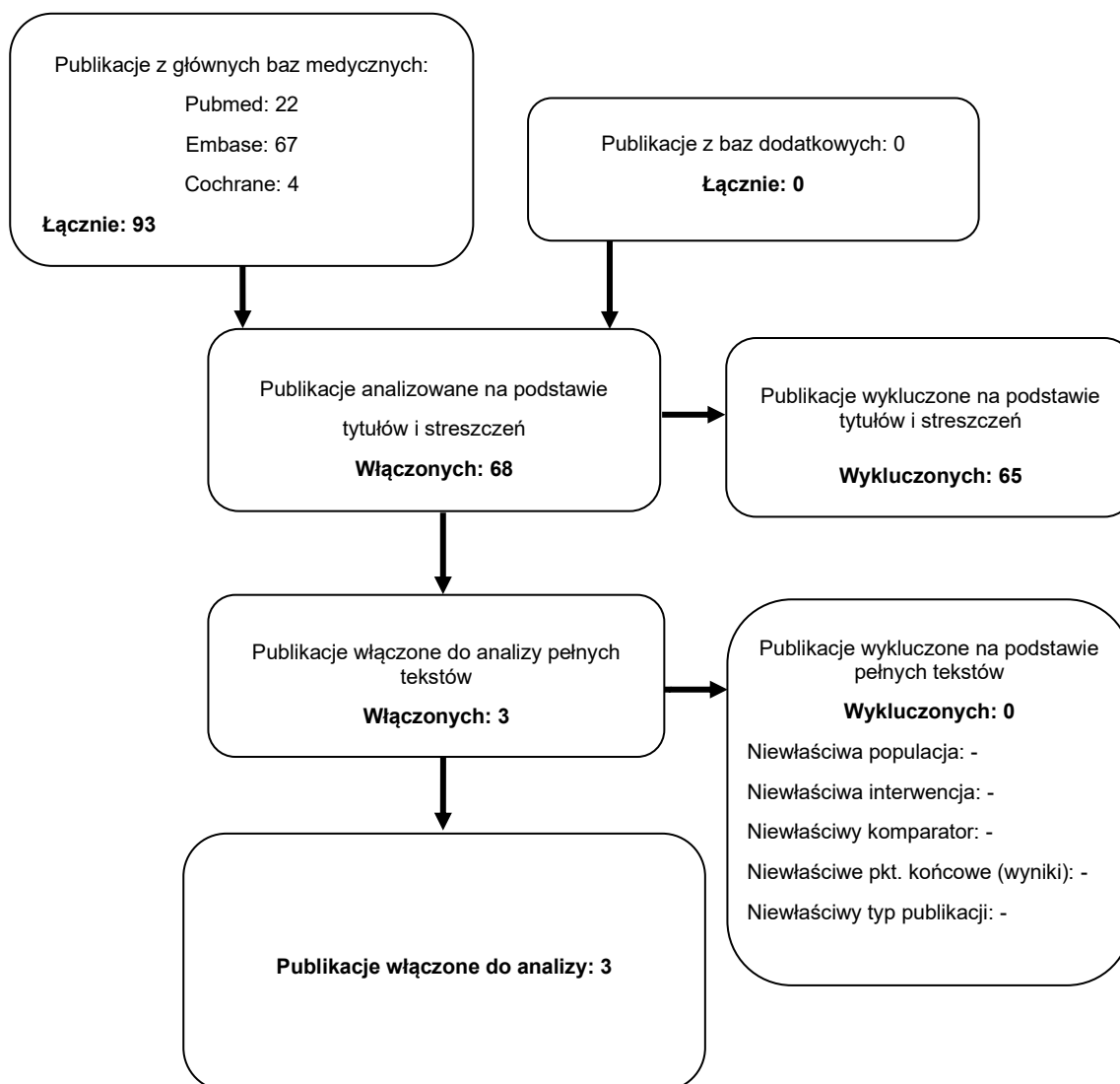
10.2.3. Diagram selekcji badań cffDNA

Rysunek 11. Diagram PRISMA dla publikacji wyników badań - cffDNA



10.2.4. Diagram selekcji badań PIGF

Rysunek 12. Diagram PRISMA dla publikacji wyników badań - PIGF



10.2.5. Ocena jakości badań

Tabela 38. Ocena jakości badań włączonych do analizy klinicznej za pomocą skali AMSTAR2

Domena		Domena krytyczna	Możliwa odpowiedź	Rose 2022	Agrawal 2019	Allred 2015
1.	Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?		Tak Nie	Tak	Tak	Tak
2.	Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	Tak	Tak	Tak
3.	Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?		Tak Nie	Nie	Nie	Tak
4.	Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	Tak	Tak	Tak
5.	Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?		Tak Nie	Tak	Tak	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?		Tak Nie	Tak	Nie	Tak
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	Tak	Nie	Tak

	Domena	Domena krytyczna	Możliwa odpowiedź	Rose 2022	Agrawal 2019	Allred 2015
8.	Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie	Tak	Tak	Tak
9.	Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie Włączono jedynie NSRI/RCT	Tak	Tak	Tak
10.	Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?		Tak Nie	Tak	Nie	Tak
11.	Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Tak	Tak
12.	Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej kumulacji wyników?		Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie	Tak
13.	Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK	Tak Nie	Tak	Tak	Tak
14.	Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?		Tak Nie	Tak	Tak	Tak
15.	Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Tak	Tak
16.	Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?		Tak Nie	Nie	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego			wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	Umiarkowana	Niska	Wysoka

10.3. Analiza ekonomiczna

10.3.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed - cffDNA (data wyszukiwania: 30.07.2024 r.)

Numer	Kwerenda	Wyniki
25	("noninvasive prenatal test"[Title/Abstract] OR "prenatal test* noninvasive"[Title/Abstract] OR "noninvasive prenatal screen"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "screen"[All Fields]) AND "Noninvasive"[Title/Abstract] OR "non invasive prenatal test"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "test"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract] OR "non invasive prenatal screen"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "screen"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract] OR "prenatal cell free dna screen"[Title/Abstract] OR ("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna test"[Title/Abstract] OR ("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna test"[Title/Abstract] OR "prenatal cell free dna"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cffDNA"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cff dna"[Title/Abstract] OR ("cffDNA"[All Fields] AND "screen* prenatal"[Title/Abstract] OR ((("cff"[All Fields] AND ("DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields])) AND "screen* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cffDNA"[All Fields] AND "test* prenatal"[Title/Abstract] OR ((("cff"[All Fields] AND ("DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields])) AND "test* prenatal"[Title/Abstract] OR "noninvasive prenatal testing"[MeSH Terms]) AND ((((((cost-benefit analysis[MeSH Terms]) OR (cost-benefit analysis[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (((qualit*[Text Word] AND (adjust*[Text Word])) AND (life*[Text Word])) OR (qaly*[Text Word])))) OR ((ICER[Text Word] OR (incremental*[Text Word] AND (cost*[Text Word])))) OR ((cost*[Text Word] AND (utilit*[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (((net[Text Word] AND (benefit*[Text Word]) OR (((net[Text Word] AND (monetary[Text Word])) OR (benefit*[Text Word])) OR ((net[Text Word] AND (health[Text Word])) AND (benefit*[Text Word]))))) OR (((cost*[Text Word] AND (effect*[Text Word]) AND (quality[Text Word] AND (life[Text Word])))) OR ((effect*[Text Word]) OR (utilit*[Text Word])) AND (cost[Text Word]))) Filters: from 2013 - 2024	94
24	("noninvasive prenatal test"[Title/Abstract] OR "prenatal test* noninvasive"[Title/Abstract] OR "noninvasive prenatal screen"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "screen"[All Fields]) AND "Noninvasive"[Title/Abstract] OR "non invasive prenatal test"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "test"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract] OR "non invasive prenatal screen"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "screen"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract] OR "prenatal cell free dna screen"[Title/Abstract] OR ("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna screen"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna test"[Title/Abstract] OR ("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna test"[Title/Abstract] OR "prenatal cell free dna"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cffDNA"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cff dna"[Title/Abstract] OR ("cffDNA"[All Fields] AND "screen* prenatal"[Title/Abstract] OR ((("cff"[All Fields] AND ("DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields])) AND "screen* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cffDNA"[All Fields] AND "test* prenatal"[Title/Abstract] OR ((("cff"[All Fields] AND ("DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields])) AND "test* prenatal"[Title/Abstract] OR "noninvasive prenatal testing"[MeSH Terms]) AND ((((((cost-benefit analysis[MeSH Terms]) OR (cost-benefit analysis[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (((qualit*[Text Word] AND (adjust*[Text Word])) AND (life*[Text Word])) OR (qaly*[Text Word])))) OR ((ICER[Text Word] OR (incremental*[Text Word] AND (cost*[Text Word])))) OR ((cost*[Text Word] AND (utilit*[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (((net[Text Word] AND (benefit*[Text Word]) OR (((net[Text Word] AND (monetary[Text Word])) OR (benefit*[Text Word])) OR ((net[Text Word] AND (health[Text Word])) AND (benefit*[Text Word]))))) OR (((cost*[Text Word] AND (effect*[Text Word]) AND (quality[Text Word] AND (life[Text Word])))) OR ((effect*[Text Word]) OR (utilit*[Text Word])) AND (cost[Text Word]))) Filters: from 2013 - 2024	104

Numer	Kwerenda	Wyniki
	Fields]) AND "cell free fetal dna"[Title/Abstract] OR (("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cffDNA"[Title/Abstract] OR (("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cff dna"[Title/Abstract] OR ("cffDNA"[All Fields] AND "screen* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cff"[All Fields] AND ("DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields]) AND "screen* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cffDNA"[All Fields] AND "test* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cff"[All Fields] AND ("DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields]) AND "test* prenatal"[Title/Abstract] OR "noninvasive prenatal testing"[MeSH Terms]) AND ((((((cost-benefit analysis[MeSH Terms] OR (cost-benefit analysis[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (((qualit*[Text Word] AND (adjust*[Text Word])) AND (life*[Text Word])) OR (qaly*[Text Word])))) OR ((ICER[Text Word] OR (incremental*[Text Word] AND (cost*[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (utilit*[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (((net[Text Word] AND (benefit*[Text Word])) OR (((net[Text Word] AND (monetary[Text Word])) AND (benefit*[Text Word])) OR (((net[Text Word] AND (health[Text Word])) AND (benefit*[Text Word])))) OR ((cost[Text Word] AND (effect*[Text Word])) AND ((quality[Text Word] AND (life[Text Word])))) OR (((effect*[Title] OR (utilit*[Title])) AND (cost[Title]))))	
23	(((cost-benefit analysis[MeSH Terms] OR (cost-benefit analysis[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (((qualit*[Text Word] AND (adjust*[Text Word])) AND (life*[Text Word])) OR (qaly*[Text Word])))) OR ((ICER[Text Word] OR (incremental*[Text Word] AND (cost*[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (utilit*[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (((net[Text Word] AND (benefit*[Text Word])) OR (((net[Text Word] AND (monetary[Text Word])) AND (benefit*[Text Word])) OR (((net[Text Word] AND (health[Text Word])) AND (benefit*[Text Word])))) OR ((cost[Text Word] AND (effect*[Text Word])) AND ((quality[Text Word] AND (life[Text Word])))) OR (((effect*[Title] OR (utilit*[Title])) AND (cost[Title]))))	151,890
22	((effect*[Title] OR (utilit*[Title])) AND (cost[Title]))	41,492
21	(effect*[Title] OR (utilit*[Title]))	2,399,406
20	((cost[Text Word] AND (effect*[Text Word])) AND ((quality[Text Word] AND (life[Text Word]))	40,049
19	(quality[Text Word] AND (life[Text Word]))	552,891
18	(cost[Text Word] AND (effect*[Text Word]))	358,019
17	(cost*[Text Word] AND (((net[Text Word] AND (benefit*[Text Word])) OR ((net[Text Word] AND (monetary[Text Word])) AND (benefit*[Text Word])))) OR ((net[Text Word] AND (health[Text Word])) AND (benefit*[Text Word]))	7,191
16	(((net[Text Word] AND (benefit*[Text Word])) OR ((net[Text Word] AND (monetary[Text Word])) AND (benefit*[Text Word])) OR (((net[Text Word] AND (health[Text Word])) AND (benefit*[Text Word]))	17,950
15	((net[Text Word] AND (health[Text Word])) AND (benefit*[Text Word]))	6,569
14	((net[Text Word] AND (monetary[Text Word])) AND (benefit*[Text Word]))	1,058
13	(net[Text Word] AND (benefit*[Text Word]))	17,950
12	(cost*[Text Word] AND (utilit*[Text Word]))	27,767
11	(ICER[Text Word] OR (incremental*[Text Word] AND (cost*[Text Word]))	23,398
10	(incremental*[Text Word] AND (cost*[Text Word]))	22,635
9	(cost*[Text Word] AND (((qualit*[Text Word] AND (adjust*[Text Word])) AND (life*[Text Word])) OR (qaly*[Text Word]))	26,291
8	(((qualit*[Text Word] AND (adjust*[Text Word])) AND (life*[Text Word])) OR (qaly*[Text Word]))	62,655
7	qaly*[Text Word]	15,687
6	((qualit*[Text Word] AND (adjust*[Text Word])) AND (life*[Text Word]))	61,301
5	cost*[Text Word]	956,520
4	(cost-benefit analysis[MeSH Terms] OR (cost-benefit analysis[Text Word]))	97,903
3	cost-benefit analysis[Text Word]	97,903
2	cost-benefit analysis[MeSH Terms]	95,203
1	"noninvasive prenatal test"[Title/Abstract] OR "prenatal test* noninvasive"[Title/Abstract] OR "noninvasive prenatal screen"[Title/Abstract] OR (("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "screen"[All Fields]) AND "Noninvasive"[Title/Abstract] OR "non invasive prenatal test"[Title/Abstract] OR (((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "test"[All Fields]) AND "non invasive prenatal screen"[Title/Abstract] OR ("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "screen"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract] OR "prenatal cell free dna screen"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna screen"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free dna test"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna test"[Title/Abstract] OR "prenatal cell free dna"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cell free fetal dna"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cffDNA"[Title/Abstract] OR ((("Prenatal"[All Fields] OR "prenatally"[All Fields] OR "prenatals"[All Fields]) AND "cff dna"[Title/Abstract] OR ("cffDNA"[All Fields] AND "screen* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cff"[All Fields] AND ("DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields])) AND "screen* prenatal"[Title/Abstract] OR ("cffDNA"[All Fields] AND "test* prenatal"[Title/Abstract] OR ((("cff"[All Fields] AND ("DNA"[MeSH Terms] OR "DNA"[All Fields])) AND "test* prenatal"[Title/Abstract] OR "noninvasive prenatal testing"[MeSH Terms]	3,955

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry - cffDNA (data wyszukiwania: 30.07.2024 r.)

Numer	Kwerenda	Wyniki
1	"cffDNA" OR "cell free fetal DNA" OR "Non Invasive Prenatal Testing" OR "Noninvasive Prenatal Screening" OR "NIPS" OR "NIPT"	4

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed - PIGF (data wyszukiwania: 30.07.2024 r.)

Numer	Kwerenda	Wyniki
24	(((cost-benefit analysis[MeSH Terms] OR (cost-benefit analysis[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (((qualit*[Text Word] AND (adjust*[Text Word])) AND (life*[Text Word])) OR (qaly*[Text Word])))) OR ((ICER[Text Word] OR (incremental*[Text Word] AND (cost*[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (utilit*[Text Word])) OR ((cost*[Text Word] AND (((net[Text Word] AND (benefit*[Text Word])) OR (((net[Text Word] AND (monetary[Text Word])) AND (benefit*[Text Word])) OR (((net[Text Word] AND (health[Text Word])) AND (benefit*[Text Word])))) OR ((cost[Text Word] AND (effect*[Text Word])) AND ((quality[Text Word] AND (life[Text Word])))) OR (((effect*[Title] OR (utilit*[Title])) AND (cost[Title])))) AND ("placenta growth factor"[Title/Abstract] OR "growth factor	14

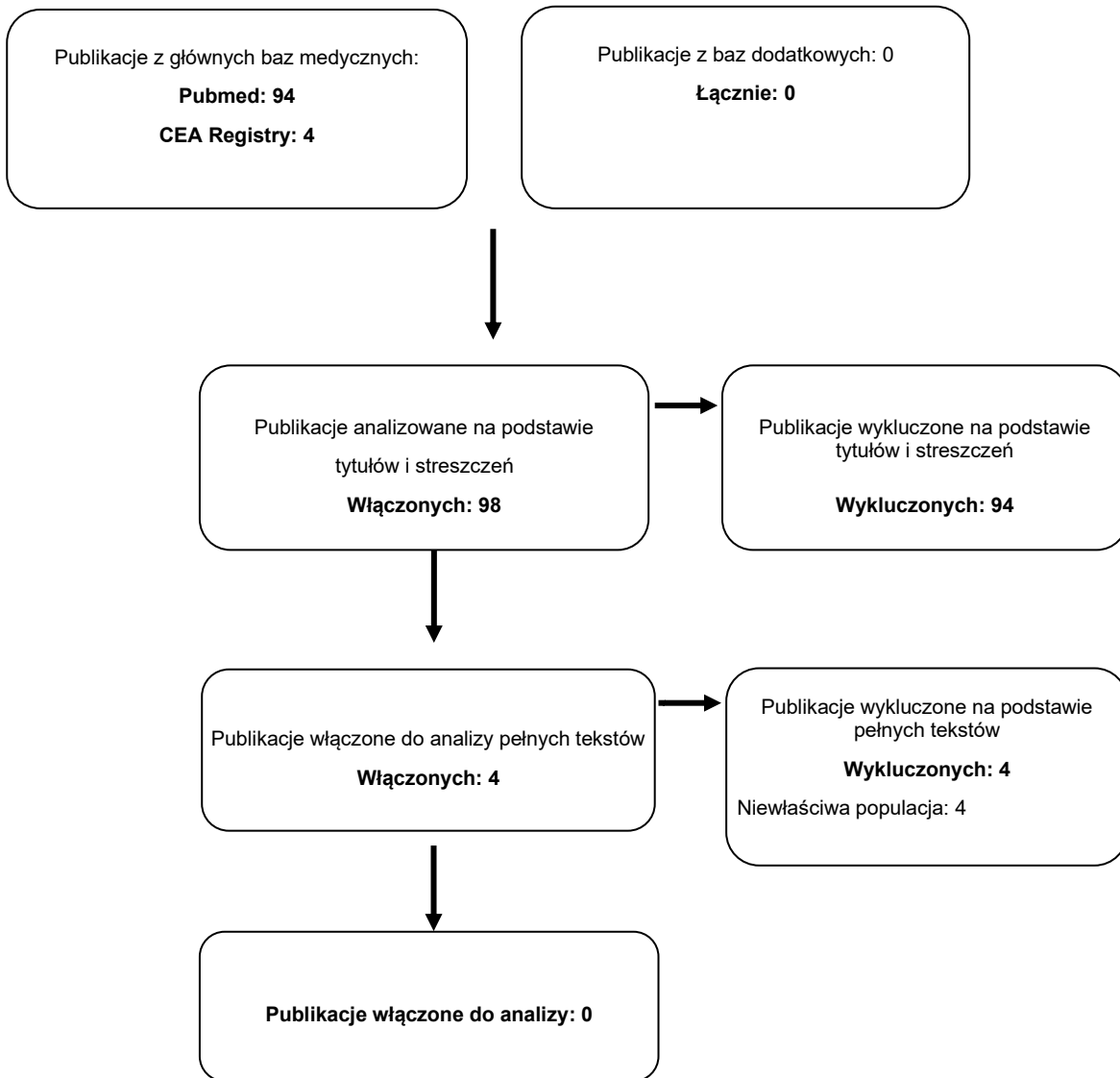
Numer	Kwerenda	Wyniki
	placenta[Title/Abstract] OR "factor placenta growth"[Title/Abstract] OR "placenta growth factor"[MeSH Terms] OR "PIGF"[Title/Abstract] Filters: from 2013 - 2024	
23	"placenta growth factor"[Title/Abstract] OR "growth factor placenta"[Title/Abstract] OR "factor placenta growth"[Title/Abstract] OR "placenta growth factor"[MeSH Terms] OR "PIGF"[Title/Abstract]	3,039
22	(((((cost-benefit analysis[MeSH Terms] OR (cost-benefit analysis[Text Word])) OR ((cost*[Text Word]) AND (((qualit*[Text Word]) AND (adjust*[Text Word])) AND (life*[Text Word])) OR (qaly*[Text Word])))) OR ((ICER[Text Word] OR ((incremental*[Text Word]) AND (cost*[Text Word])))) OR ((cost*[Text Word]) AND (utilit*[Text Word])) OR ((cost*[Text Word]) AND (((net[Text Word]) AND (benefit*[Text Word])) OR ((net[Text Word]) AND (monetary[Text Word])) AND (benefit*[Text Word])) OR ((net[Text Word]) AND (health[Text Word])) AND (benefit*[Text Word])))) OR ((cost[Text Word]) AND (effect*[Text Word])) AND ((quality[Text Word]) AND (life[Text Word])))) OR ((effect*[Title] OR (utilit*[Title])) AND (cost[Title]))	151,890
21	((effect*[Title] OR (utilit*[Title])) AND (cost[Title]))	41,492
20	(effect*[Title] OR (utilit*[Title]))	2,399,406
19	((cost[Text Word] AND (effect*[Text Word])) AND ((quality[Text Word]) AND (life[Text Word]))	40,049
18	(quality[Text Word] AND (life[Text Word]))	552,891
17	(cost[Text Word] AND (effect*[Text Word]))	358,019
16	(cost*[Text Word] AND (((net[Text Word]) AND (benefit*[Text Word])) OR ((net[Text Word]) AND (monetary[Text Word])) AND (benefit*[Text Word])) OR ((net[Text Word]) AND (health[Text Word])) AND (benefit*[Text Word]))	7,191
15	((net[Text Word] AND (benefit*[Text Word])) OR ((net[Text Word] AND (monetary[Text Word])) AND (benefit*[Text Word])) OR ((net[Text Word] AND (health[Text Word])) AND (benefit*[Text Word]))	17,950
14	((net[Text Word] AND (health[Text Word])) AND (benefit*[Text Word]))	6,569
13	((net[Text Word] AND (monetary[Text Word])) AND (benefit*[Text Word]))	1,058
12	(net[Text Word] AND (benefit*[Text Word]))	17,950
11	(cost*[Text Word] AND (utilit*[Text Word]))	27,767
10	(ICER[Text Word] OR ((incremental*[Text Word]) AND (cost*[Text Word]))	23,398
9	(incremental*[Text Word] AND (cost*[Text Word]))	22,635
8	(cost*[Text Word] AND (((qualit*[Text Word]) AND (adjust*[Text Word])) AND (life*[Text Word])) OR (qaly*[Text Word]))	26,291
7	((qualit*[Text Word] AND (adjust*[Text Word])) AND (life*[Text Word])) OR (qaly*[Text Word])	62,655
6	qaly*[Text Word]	15,687
5	((qualit*[Text Word] AND (adjust*[Text Word])) AND (life*[Text Word]))	61,301
4	cost*[Text Word]	956,520
3	(cost-benefit analysis[MeSH Terms] OR (cost-benefit analysis[Text Word]))	97,903
2	cost-benefit analysis[Text Word]	97,903
1	cost-benefit analysis[MeSH Terms]	95,203

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry - PIGF(data wyszukiwania: 30.07.2024 r.)

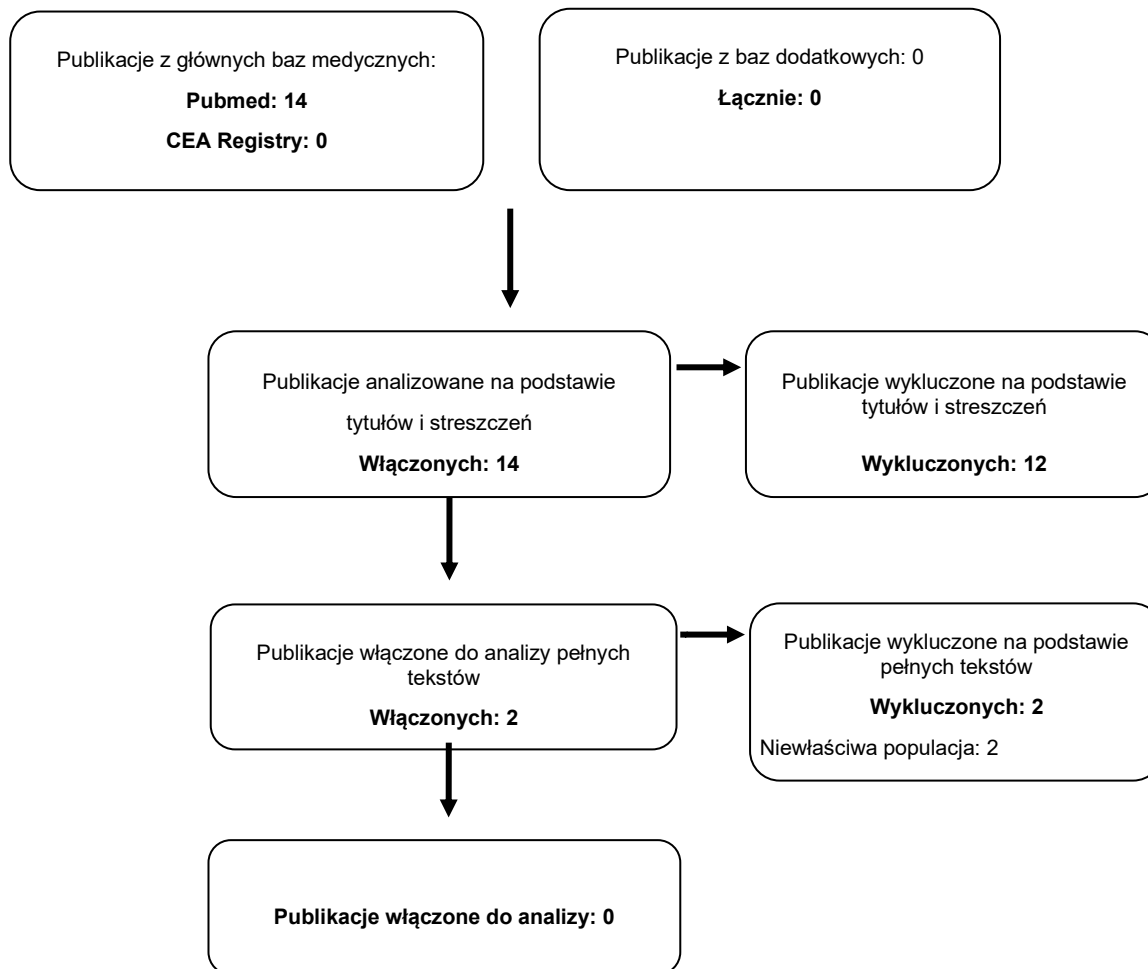
Numer	Kwerenda	Wyniki
1	"placenta growth factor" OR "growth factor placenta" OR "factor placenta growth" OR "placenta growth factor" OR "PIGF"	0

10.3.2. Diagramy selekcji badań

Rysunek 13. Diagram PRISMA dla publikacji wyników badań - cffDNA



Rysunek 14. Diagram PRISMA dla publikacji wyników badań - PIGF



10.3.3. Publikacje wykluczone

Tabela 43. Wykluczone badania na etapie analizy pełnotekstowej - cffDNA

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
1	Bayon 2019	Niewłaściwa populacja (oznaczenie cffDNA jako badanie drugiego rzutu dla kobiet z wysokim ryzykiem trisomii płodu $\geq 1:270$)
2	Zhang 2019	Niewłaściwa populacja (oznaczenie cffDNA jako badanie drugiego rzutu dla kobiet z wysokim ryzykiem zespołu Downa u płodu)
3	Blanquet 2021	Niewłaściwa populacja (oznaczenie cffDNA jako badanie drugiego rzutu dla kobiet z ryzykiem zespołu Downa u płodu $< 1:51$)
4	Xie 2020/HQO 2019	Niewłaściwa populacja (oznaczenie cffDNA jako badanie drugiego rzutu dla kobiet z ryzykiem trisomii płodu $< 1:10$)

Tabela 44. Wykluczone badania na etapie analizy pełnotekstowej - PIGF

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
1	Giardini 2019	Niewłaściwa populacja (pacjentki trafiające na SOR z powodu wysokiego ciśnienia krwi)
2	Duhig 2019	Niewłaściwa populacja (pacjentki z podejrzeniem stanu przedrzucawkowego)

10.4. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 45. Zestawienie pełnych treści otrzymanych od Ekspertów opinii dotyczących zakwalifikowania testu cffDNA jako świadczenia gwarantowanego w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych

prof. dr hab. n. med. Dariusz Borowski - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie perinatologii	
Pytanie 1	

<p>Czy badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) powinno być finansowane ze środków publicznych jako jedno z badań przesiewowych w ramach programu badań prenatalnych dla kobiet w ciąży u których na podstawie testu złożonego (USG, PAPP-A, β HCG) stwierdza się pośrednie ryzyko aneuploidii płodu? Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania.</p>
<p>Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) powinno zostać dołączone do programu badań prenatalnych finansowanych ze środków publicznych. Metodą dołączenia tego testu do badań przesiewowych, która wydaje się być najbardziej skuteczną, przy założeniu rozsądnej gospodarki finansowej omawianego programu, jest zastosowanie badań przesiewowych o charakterze kontyngentowym.</p> <p>Polega on na włączeniu dodatkowego badania przesiewowego, w postaci cffDNA dla populacji pacjentek, które po wykonaniu testu złożonego (wywiad, usg, badania biochemiczne) miały wynik ryzyka wystąpienia aneuploidii o wartości pośredniej.</p> <p>W polskich rekomendacjach jest to obecnie zakres wartości mieszczący się między 1:100 a 1:1000 lub 1:300 a 1:1000.</p> <p>W związku z ograniczonymi możliwościami finansowymi rekomenduje włączenie do tych badań populacji pacjentek, które uzyskały wynik pośredni ryzyka w zakresie 1:300 a 1:1000.</p> <p>Wyniki o ryzyku 1:2 – 1:299 powinny być traktowane jako wyniki wysokiego ryzyka i powinny zostać zakwalifikowane do badań inwazyjnych.</p> <p>Zastosowanie tego typu algorytmu postępowania poprawi wykrywalność aneuploidii przy zastosowaniu badań przesiewowych oraz zmniejszy liczbę wyników fałszywie pozytywnych (FPR), uzyskanych po teście złożonym co doprowadzi do zmniejszenia liczby procedur inwazyjnych.</p> <p>Najnowsze dane opublikowane w 2022 roku przez Prodan i wsp. wskazują, że metoda kontyngentowa zastosowana w badaniach populacyjnych charakteryzuje się wykrywalnością trisomii 21 pary chromosomów na poziomie 98,4% przy wskaźniku wyników fałszywie pozytywnych (FPR) 0,7%. (Prodan NC, Wiechers C, Geipel A, Walter A, Siegmann HJ, Kozłowski P, Hoopmann M, Kagan KO. Universal Cell Free DNA or Contingent Screening for Trisomy 21: Does It Make a Difference? A Comparative Study with Real Data. Fetal Diagn Ther 2022; 49: 85–94).</p> <p>Dla porównania zastosowanie tylko metody testu złożonego w badaniu populacyjnym pozwala na osiągnięcie wykrywalności trisomii 21 pary chromosomów na poziomie 92% przy FPR – 4,6%. (Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 49: 714–720).</p>
<p>Pytanie 2</p> <p>Proszę oszacować jaki odsetek wszystkich kobiet w ciąży korzysta z badań prenatalnych i u ilu z nich stwierdza się pośrednie ryzyko aneuploidii płodu na podstawie wyników badania złożonego</p>
<p>W Polsce badania prenatalne do czerwca 2024 roku wykonywane były w dwóch grupach ciężarnych.</p> <p>Pierwsza grupa to pacjentki kwalifikujące się do wykonania badania prenatalnego finansowanego przez NFZ. Druga grupa to pacjentki wykonujące te badania komercyjnie. W 2021 roku z badań finansowanych przez NFZ skorzystało 109 750 ciężarnych co stanowiło około 33% całej populacji ciężarnych. Nieco większy odsetek ciężarnych został przebadany w 2022 roku. Było to 109 826 ciężarnych co przy gwałtownym spadku liczby porodów stanowiło około 36% populacji ciężarnych w 2022 roku. Szacujemy, że podobny procent pacjentek wykonało te badania w ramach badań komercyjnych.</p> <p>Sytuacja uległa zmianie w czerwcu 2024 roku, kiedy to każda ciężarna kwalifikuje się do wejścia do programu badań prenatalnych finansowanych przez NFZ. W związku z powyższym szacujemy, że ogólny odsetek ciężarnych, które wykonają te badania powinien osiągnąć około 85%.</p> <p>Przy założeniu, że liczba porodów w najbliższych latach będzie oscylować w okolicach 260 tysięcy rocznie, możemy przewidywać wejście do programu około 221 tysięcy ciężarnych rocznie.</p> <p>Zgłaszalność ciężarnych na badanie wykonywane między 11 a 13+6 tygodniem ciąży na podstawie danych z 2021 i 2022, uzyskanych z NFZ była oceniana na około 73%. Obecnie przy zdecydowanie większej dostępności szacujemy ten odsetek na około 85%.</p> <p>W związku z powyższym liczbę badań oceniających ryzyko aneuploidii płodu na podstawie testu złożonego szacujemy na około 85% (221 000 x 0,85) co daje liczbę około 188 000 ciężarnych rocznie wykonujących test złożony.</p> <p>Odsetek wyników stwierdzających ryzyko pośrednie (1:300 – 1:1000) na podstawie analizy danych z NFZ z lat 2021 – 2022 zawiera się w wartościach pomiędzy 5,15% a 9,56%.</p> <p>Przy założeniu wykonania 188 000 testów złożonych, daje to potrzebę wykonania między 9000 a 18000 badań wolnego DNA rocznie.</p>
<p>Pytanie 3</p> <p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku z wprowadzeniem badania wolnego DNA (cffDNA) do programu badań prenatalnych.</p>
<p>W związku z wprowadzaniem tej procedury do badań przesiewowych widzę następujące potencjalne problemy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwestia dostępności w mniejszych ośrodkach, • problem ze zrozumieniem przez ciężarne faktu, że badanie cffDNA nie jest badaniem diagnostycznym a kolejnym, rozszerzonym badaniem przesiewowym i w przypadku uzyskania wyniku nieprawidłowego, konieczne jest wykonanie diagnostyki inwazyjnej.
<p>Pytanie 4</p> <p>Proszę zaopiniować proponowaną ścieżkę postępowania w ramach programu badań prenatalnych (proponowane świadczenie zaznaczono czerwonym).</p> <p>* Pacjenci w grupie niskiego (<1:1000) i wysokiego (>1:300) ryzyka wystąpienia wady lub choroby płodu w badaniu przesiewowym (USG i biochemiczny test przesiewowy w I trymestrze ciąży) nie stanowią grupy docelowej dla ocenianej interwencji</p> <p>Tak jak przedstawiłem swój pogląd powyżej, zastosowanie powyższej ścieżki wydaje się obecnie optymalnym rozwiązaniem włączenia badań wolnego DNA do diagnostyki prenatalnej finansowanej z środków publicznych. Taki algorytm (przesiew kontyngentowy) zachowuje wysoką wykrywalność, niską wartość wyników fałszywie pozytywnych z jednoczesnym, rozsądnym ograniczeniem populacji, która wymaga zastosowania tej kosztochłonnej metody.</p> <p>W zależności od realiów finansowych sprawą otwartą pozostaje punkt odcięcia ryzyka pośredniego. W różnych krajach stosujących te metody ryzyko pośrednie jest definiowane różnie.</p> <p>Najniższe wartości ryzyka pośredniego to 1:300, a najwyższe to 1:10.</p> <p>W tym momencie z przyczyn finansowych rekomenduje przyjęcie najniższej wartości ryzyka pośredniego (1:300).</p>
<p>Pytanie 5</p> <p>W przypadku zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia gwarantowanego proszę o wskazanie jakiej specjalizacji lekarz powinien być uprawniony do wydawania skierowania na badanie.</p>
<p>Do wydania skierowania na badanie wolnego DNA powinni być uprawnieni lekarze posiadający następujące specjalizacje: położnik ginekolog, genetyk kliniczny, perinatolog.</p>
<p>Pytanie 6</p> <p>Czy laboratoria w Polsce posiadają odpowiednie zaplecze techniczne umożliwiające realizację przedmiotowego świadczenia (cffDNA)?</p>
<p>Moim zdaniem laboratoria w Polsce posiadają obecnie możliwości szybkiego wysyłania materiału do Stanów Zjednoczonych czy krajów UE. Niektórzy dostawcy tych świadczeń posiadają już także zaplecze techniczne w Polsce.</p>
<p>Pytanie 7</p> <p>Inne uwagi.</p>

- Z badań z wykorzystaniem cffDNA powinny być wykluczone ciężarne w ciąży od trojacznej w górę oraz przypadki, w których stwierdzono wystąpienie zanikającego bliźniaka.
- W krajach, w których wprowadzono badania cffDNA w schemacie populacyjnym (dla wszystkich ciężarnych – Niderlandy, część Belgii) zaobserwowano spadek wykrywalności wad i chorób u płodu w pierwszym i wczesnym drugim trymestrze ciąży. Było to spowodowane brakiem diagnostyki anatomii płodu w okresie między 11 a 13+6 tygodniem ciąży.

Tabela 46. Zestawienie pełnych treści otrzymanych od Ekspertów opinii dotyczących oznaczenia poziomu PIGF jako świadczenia gwarantowanego w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych

prof. dr hab. n. med. Dariusz Borowski - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie perinatologii	
Pytanie 1 Czy oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) powinno być finansowane ze środków publicznych jako dodatkowe badanie przesiewowe w ramach programu badań prenatalnych? Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania.	
Wskazanie	Zasadność finansowania
Trisomia (alternatywnie dla testu PAPP-A)	NIE. Obecnie większość badań wskazujących na rolę testu złożonego analizuje głównie dane oparte na zastosowaniu białka ciążowego typu A (PAPP-A) w liczeniu ryzyka wystąpienia aneuploidii. Rekomendacje licznych towarzystw, z ostatnio opublikowanymi rekomendacjami ISUOG z 2023 roku, w dalszym ciągu jako składową testu złożonego wskazują beta hCG oraz PAPP-A. PIGF jest omawiany jako marker stosowany głównie do analizy ryzyka preeklampsji (PE) oraz zahamowania wzrastania płodu (FGR). Badania Kagana i wsp. z 2012 roku wykazały ponadto, że w przypadku grupy ciężarnych z rozwijającą się PE zastąpienie beta hCG i PAPP-A przez PIGF może doprowadzić do zmniejszenia wskaźnika wykrywalności trisomii. (Kagan K O, Hoopmann M, Abele H, Alkier R, Lüthgens K. First-trimester combined screening for trisomy 21 with different combinations of placental growth factor, free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2012;40(05):530–535.)
Trisomia (jako dodatkowe badanie przesiewowe)	TAK. PIGF przy dodaniu go do testu złożonego, może poprawiać wykrywalność aneuploidii oraz zmniejszać wartość wskaźnika wyników fałszywie pozytywnych (FPR), zwiększających liczbę procedur inwazyjnych. Badania takie pojawiły się w piśmiennictwie w 2011 roku (Cowans N J, Stamatopoulou A, Tørring N, Spencer K. Early first-trimester maternal serum placental growth factor in trisomy 21 pregnancies. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2011;37(05):515–519). Także nowsze publikacje potwierdzają te doniesienia. (Badeghiesh A, Volodarsky-Perel A, Lasry A, Hemmings R, Gil Y, Balayla J. Use of Placental Growth Factor for Trisomy 21 Screening in Pregnancy: A Systematic Review. <i>AJP Rep.</i> 2020 Jul;10(3): e234-e240.)
Stan przedrzucawkowy	TAK. Czynniki podlegające ocenie w kierunku preeklampsji w I trymestrze ciąży to: <ul style="list-style-type: none"> • Pomiar uśrednionego ciśnienia tętniczego krwi (MAP) – pomiar ciśnienia tętniczego krwi dokonywanego jednocześnie na obu ramionach po minimum 5-minutowym odpoczynku. • Ultrasonograficzny pomiar przepływów krwi w obu tętnicach macicznych (UTPI) wykonywany w trakcie USG I trymestru. W przypadku ciąż powikłanych PE indeks przepływu jest wyższy niż w ciążach prawidłowych. Wartość przepływów w tętnicach macicznych uwzględniana jest przy obliczaniu ryzyka wystąpienia PE w ciąży. • Ocena poziomu osoczowego białka ciążowego-A (PAPP-A) – białko wytwarzane przez łożysko, jego poziom w I trymestrze ciąży jest niższy w ciążach powikłanych PE. • Możliwość pomiaru czynnika wzrostu łożyska (PIGF) – czynnik produkowany przez łożysko mający udział w angiogenezie. W przypadku ciąż powikłanych PE poziom PIGF jest niższy niż w ciążach niepowikłanych. Złożone badanie przesiewowe I trymestru polega na uwzględnieniu czynników matczyńskich, MAP, UTPI, PAPP-A i PIGF. Wprowadzeniu tych danych do specjalnie skonstruowanego przez FMF (Fetal Medicine Foundation) algorytmu służącego do kalkulacji ryzyka wystąpienia PE. Algorytm ten wykrywa około 95% przypadków bardzo wczesnej postaci PE (<34 tygodnia ciąży), 75% przypadków postaci wczesnej PE (<37 tygodnia ciąży) oraz 45% przypadków późnej postaci PE (\geq 37 tygodnia ciąży). Badanie pacjentek ciężarnych na podstawie czynników matczyńskich, MAP, UTPI, PAPP-A i PIGF ma za zadanie wyróżnienie dwóch grup ryzyka rozwoju preeklampsji. W przypadku pacjentek z grupy wysokiego ryzyka (10% wszystkich ciąż) obowiązkowe wdrożenie profilaktycznej dawki kwasu acetylosalicylowego (150mg na noc). Pacjentki powinny przyjmować tabletki regularnie, ponieważ zastosowanie się do zalecanej dawki w \geq 90% przypadków prowadzi do redukcji ryzyka rozwoju wczesnej preeklampsji o nawet 80% oraz późnej o 63%. Ważne jest rozpoczęcie profilaktyki kwasem acetylosalicylowym przed 16 tygodniem ciąży i kontynuacja do 36 tygodnia ciąży. Tan M, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Greco E, Wright A, Maclagan K. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2018; 51: 743–750. Skrastad R, Hov G, Blaas HG, Romundstad P, Salvesen K. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11–13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. <i>BJOG</i> 2015; 122: 1781–1788. Guizani M, Valsamis J, Dutemeyer V, Kang X, Ceccotti V, Khalife J, Duiella SF, Blavier F, Faraca A, Cos T. First-trimester combined multimarker prospective study for the detection of pregnancies at a high risk of developing preeclampsia using the Fetal Medicine Foundation-algorithm. <i>Fetal Diagn Ther</i> 2018; 43: 266–273. Park FJ, Leung CH, Poon LC, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. <i>Aust N Z J Obstet Gynaecol</i> 2013; 53: 532–539. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, Akolekar R, Konstantinidou L, Tsavdaridou M, Galeva S. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2018; 52: 186–195. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Martins W, Odibo A, Papageorghiou A, Salomon L. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2019; 53: 7–22.
Wewnątrzmaciczne zahamowania wzrastania płodu	TAK Ten sam algorytm, który jest stosowany w przypadku oceny ryzyka wystąpienia PE stosujemy także dla oceny ryzyka wystąpienia zahamowania wzrastania płodu (FGR).

Pytanie 2
Proszę o wskazanie u jakiego odsetka kobiet w ciąży występuje podejrzenie ryzyka wystąpienia stanu przedzrzuawkowego.
Stan przedzrzuawkowy, w zależności od populacji, może występować nawet do 3% ciężarnych. Natomiast ciężkie postaci tego schorzenia występują pomiędzy 0,5% a 1%. Przyjmując 260 000 porodów w roku w Polsce możemy się liczyć z wystąpieniem około 1300 a 2600 przypadków rocznie, ciężkiej postaci preeklampsji, która rozwine się do 34 tygodnia ciąży.
Pytanie 3
Proszę podać średnią liczbę oznaczeń PIGF na kobietę w ciąży z grupy ryzyka wystąpienia stanu przedzrzuawkowego.
Oznaczenie PIGF w badaniach przesiewowych w kierunku oceny ryzyka preeklampsji i zahamowania wzrastania płodu odbywa się jednokrotnie podczas wizyty między 11 a 14 tygodniem ciąży.
Pytanie 4
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku z wprowadzeniem badania oznaczenia łożyskowego czynnika wzrostu do programu badań prenatalnych.
W mojej opinii wprowadzenia dodatkowego markera biochemicznego nie powinno przynieść potencjalnych problemów.
Pytanie 5
Proszę zaopiniować ścieżki postępowania w ramach programu badań prenatalnych w przypadku trisomii, stanu przedzrzuawkowego oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu.
Algorytm oceny ryzyka wystąpienia trisomii – wariant uwzględniający badanie PIGF
Rekomenduje odrzucenie wariantu zakładającego rozwiązanie alternatywne (wariant niebieski). Powody opisałem powyżej.
Algorytm oceny ryzyka wystąpienia preeklampsji i FGR – wariant uwzględniający badanie PIGF
Rekomenduje przyjęcie tego algorytmu. Jednak proponuje zachować tylko 1 badanie PIGF podczas badania 11-13+6 tygodni. Badanie to służy do oceny ryzyka wystąpienia PE i FGR i włączenie profilaktycznego podawania kwasu acetylosalicylowego. Inne badania kontrolne są już prowadzone u wybranych pacjentek w ośrodkach referencyjnych.
Pytanie 6
Czy laboratorium w Polsce posiadają odpowiednie zaplecze techniczne umożliwiające realizację oznaczeń PIGF?
Tak laboratorium dysponują odpowiednim zapleczem do wykonywania badań PIGF na sprzęcie certyfikowanym przez Fetal Medicine Foundation.
Pytanie 7
Inne uwagi.
Bez uwag.

10.5. Czynniki ryzyka FGR

Tabela 47. Czynniki ryzyka wystąpienia FGR (PTGiP 2020)

Duże czynniki ryzyka		
Matczyne	Zespół antyfosfolipidowy Cukrzyca ze zmianami naczyniowymi Niewydolność nerek Intensywne ćwiczenia fizyczne Wiek > 40 lat Kokaina Masa urodzeniowa matki < 10. centyla Nadciśnienie tętnicze przewlekłe Palenie > 10 papierosów/dobę	RR 6,2 (2,4–16,0) OR 6 (1,5–2,3) AOR 5,3 (2,8–10) AOR 3,3 (1,5–7,2) OR 3,2 (1,9–5,4) OR 3,2 (2,4–4,3) OR 2,6 (2,3–3,0) ARR 2,5 (2,1–2,9) OR 2,2 (2,0–2,4)
Wywiad położniczy	Urodzenie dziecka z masą urodzeniową < 10. centyla	OR 3,9 (2,1–7,1)
Przebieg obecnej ciąży	Stan przedzrzuawkowy Zagrażające poronienie z obfitym krwawieniem podobnym do miesiączki Nadciśnienie indukowane ciążą — ciężkie Hiperechogenne jelito płodu w II trymestrze w USG	AOR 2,7 (1,2–4,3) AOR 2,6 (1,2–5,6) RR 2,5 (2,3–2,8) AOR 2,1 (1,5–2,9)
Ojcowskie	Masa urodzeniowa ojca < 10. centyla	OR 3,5 (1,3–10,3)
Małe czynniki ryzyka		
Matczyne	Pierworództwo Przed ciążą dieta uboga w owoce Ciąża po IVF Otyłość BMI ≥ 30 Wiek matki > 35 lat Niedowaga, BMI < 20 Nadwaga, BMI 25–29,9	OR 1,9 (1,8–2,0) AOR 1,9 (1,3–2,8) OR 1,6 (1,3–2,0) RR 1,5 (1,3–1,7) OR 1,4 (1,1–1,8) OR 1,2 (1,1–1,3) RR 1,2 (1,1–1,3)
Wywiad położniczy	Stan przedzrzuawkowy Odstęp między ciążami < 6 miesięcy Odstęp między ciążami ≥ 60 miesięcy	AOR 1,3 (1,2–1,4) AOR 1,3 (1,9–1,3) AOR 1,3 (1,2–1,4)
Przebieg obecnej ciąży	Spożycie kofeiny ≥ 300 mg/dziennie w III trymestrze Nadciśnienie indukowane ciążą — umiarkowane	OR 1,9 (1,3–2,8) RR 1,3 (1,3–1,4)

10.6. Spis tabel

Tabela 1. Czynniki ryzyka stanu przedrzucawkowego (Pasiński 2022).....	16
Tabela 2. Zestawienie liczby urodzeń w Polsce w talach 2018 – 2023 w poszczególnych przedziałach wiekowych (GUS)	17
Tabela 3. Liczba zgonów niemowląt na 1000 urodzeń żywych w Polsce z wybranych przyczyn (GUS)	18
Tabela 4. Częstość występowania wad genetycznych w Unii Europejskiej w latach 2005-2022 na 10 000 urodzeń (EUROCAT 2024).....	18
Tabela 5. Aktualne warunki realizacji programu zdrowotnego – Program badań prenatalnych, ujętych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 14.05.2024)	22
Tabela 6. Wcześniejsze opracowania AOTMiT związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem.....	25
Tabela 7. Zastosowanie oznaczenia cffDNA w diagnostyce w kierunku aneuploidii płodów – podsumowanie rekomendacji	27
Tabela 8. Zastosowanie oznaczenia PIGF celem oceny ryzyka FGR – podsumowanie rekomendacji.....	28
Tabela 9. Zastosowanie oznaczenia PIGF celem oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego – podsumowanie rekomendacji	29
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia – badanie wolnego płodowego DNA (cffDNA) i łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF).....	30
Tabela 11. Definicja punktów końcowych.....	30
Tabela 12. Charakterystyka przeglądu systematycznego dot. nieinwazyjnych badań prenatalnych (Rose 2022).....	31
Tabela 13. Charakterystyka przeglądów systematycznych dot. badania łożyskowego czynnika wzrostu PIGF	33
Tabela 14. Wyniki metaanalizy Rose 2022	35
Tabela 15. Trafność diagnostyczna oznaczenia PIGF w badaniach przesiewowych preeklampsji.....	39
Tabela 16. Kryteria selekcji publikacji w ramach przeglądu analiz ekonomicznych – cffDNA, PIGF	40
Tabela 17. Zestawienie informacji dotyczących finansowania badań cffDNA i PIGF w innych krajach.....	42
Tabela 18. Katalog zakresów i świadczeń dla badań nieinwazyjnych w programie badań prenatalnych (Zarządzenie 111/2022/DSOZ)	44
Tabela 19. Szacowany całkowity koszt badań biochemicznych w PLN.....	45
Tabela 20. Wartość świadczeń całego aktualnego zakresu PBP w PLN.....	46
Tabela 21. Zestawienie liczby oraz wartości świadczeń wykonanych w ramach Programu Badań Prenatalnych w latach 2022-2023	46
Tabela 22. Liczba pacjentów objętych Programem Badań Prenatalnych – unikalnych peseli	47
Tabela 23. Szacowana liczba ciąży w latach 2018-2023 (GUS, Raport NIK).....	48
Tabela 24. Prognozowana liczba ciąży w kolejnych latach prognozy.....	48
Tabela 25. Prognozowana liczba kobiet w ciąży biorących udział w PBP w kolejnych latach.....	48
Tabela 26. Prognozowana liczba kobiet, u których zostaną wykonane badania w kolejnych latach	48
Tabela 27. Prognozowane wydatki płatnika publicznego na poszczególne badania z uwzględnieniem obecnego scenariusza w PLN	49
Tabela 28. Prognozowane wydatki płatnika publicznego na poszczególne badania z uwzględnieniem nowego scenariusza w PLN	49
Tabela 29. Szacowane koszty PBP dla scenariusza obecnego, nowego oraz koszty inkrementalne dla I i II roku prognozy	49

Tabela 30. Źródła.....	52
Tabela 31. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące badań prenatalnych	56
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2024 r.....	62
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2024 r.....	63
Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2024 r.	63
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2024 r.....	64
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2024 r.....	64
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2024 r.	64
Tabela 38. Ocena jakości badań włączonych do analizy klinicznej za pomocą skali AMSTAR2	66
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed - cffDNA (data wyszukiwania: 30.07.2024 r.).....	67
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry - cffDNA (data wyszukiwania: 30.07.2024 r.) ...	68
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed - PIGF (data wyszukiwania: 30.07.2024 r.)	68
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry - PIGF(data wyszukiwania: 30.07.2024 r.).....	69
Tabela 43. Wykluczone badania na etapie analizy pełnotekstowej - cffDNA.....	71
Tabela 44. Wykluczone badania na etapie analizy pełnotekstowej - PIGF	71
Tabela 45. Zestawienie pełnych treści otrzymanych od Ekspertów opinii dotyczących zakwalifikowania testu cffDNA jako świadczenia gwarantowanego w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych	71
Tabela 46. Zestawienie pełnych treści otrzymanych od Ekspertów opinii dotyczących oznaczenia poziomu PIGF jako świadczenia gwarantowanego w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych	73
Tabela 47. Czynniki ryzyka wystąpienia FGR (PTGiP 2020)	74

10.7. Spis rysunków

Rysunek 1. Ryzyko wystąpienia trisomii chromosomu 21 (zespołu Downa) u kobiet w wieku 20-45 lat w różnym stopniu zaawansowania ciąży (Snijders 1999).....	18
Rysunek 2. Aktualny algorytm postępowania w programie badań prenatalnych realizowany dla pacjentek ryzykiem wystąpienia wady lub choroby płodu.....	23
Rysunek 3. Aktualny algorytm oceny ryzyka wystąpienia preeklampsji i FGR.....	24
Rysunek 4. Rozważany algorytm postępowania w Programie badań prenatalnych dla pacjentek z pośrednim ryzykiem wystąpienia aneuploidii na podstawie wyników badań przesiewowych.....	24
Rysunek 5. Aktualny oraz rozważane algorytmy oceny ryzyka wystąpienia trisomii uwzględniające oznaczenie poziomu PIGF.....	24
Rysunek 6. Rozważany algorytm oceny ryzyka wystąpienia preeklampsji i FGR uwzględniający badanie PIGF.....	25
Rysunek 7. Wyniki w kierunku wykrycia trisomii T21 w populacji ogólnej.....	36
Rysunek 8. Wyniki w kierunku wykrycia trisomii T18 w populacji ogólnej.....	37
Rysunek 9. Wyniki w kierunku wykrycia trisomii T13 w populacji ogólnej.....	37
Rysunek 10. Skuteczność diagnostyczna NIPS w ciążach wielopłodowych.....	38
Rysunek 12. Diagram PRISMA dla publikacji wyników badań - cffDNA.....	65
Rysunek 13. Diagram PRISMA dla publikacji wyników badań - PIGF.....	66
Rysunek . Diagram PRISMA dla publikacji wyników badań - cffDNA.....	70
Rysunek 14. Diagram PRISMA dla publikacji wyników badań - PIGF.....	71