

# Κατευθυντήριες Οδηγίες ISUOG: επεμβατικές διαδικασίες για προγεννητική διάγνωση

Translation by Carolina Anabousi, Trainee in Obstetrics and Gynecology, 2<sup>nd</sup> Dept of OB, Aristotle University of Thessaloniki (Greece)

## Επιτροπή Κλινικών Προτύπων

Η Διεθνής Εταιρεία Υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία (ISUOG) είναι ένας διεθνής οργανισμός που ενθαρρύνει την αξιόπιστη κλινική πρακτική και τη διδασκαλία και έρευνα υψηλής ποιότητας σχετικά με τη διαγνωστική απεικόνιση στην υγεία της γυναίκας. Η Επιτροπή Κλινικών Προτύπων (Clinical Standards Committee, CSC) της ISUOG έχει ως αποστολή την ανάπτυξη Κατευθυντηρίων Οδηγιών και Θέσεων Γενικής Συναίνεσης, οι οποίες θα παράσχουν στους επαγγελματίες υγείας μία προσέγγιση βασισμένη σε κοινή συναίνεση. Πρόθεση αυτών των εγγράφων είναι να αντανakλούν αυτό που η ISUOG θεωρεί ως βέλτιστη πρακτική κατά τη στιγμή της έκδοσής τους. Αν και η ISUOG έχει καταβάλλει κάθε προσπάθεια ώστε οι Κατευθυντήριες Οδηγίες να είναι ακριβείς κατά την έκδοσή τους, ούτε η Εταιρεία ούτε κάποιος από τους εργαζομένους ή τα μέλη της αποδέχεται καμία νομική ευθύνη για τις συνέπειες οποιωνδήποτε ανακριβών ή παραπλανητικών δεδομένων, απόψεων ή δηλώσεων εκδίδονται από την Επιτροπή Κλινικών Προτύπων. Τα έγγραφα της Επιτροπής Κλινικών Προτύπων της CSC δεν σκοπεύουν να αποτελέσουν ένα νομικό πρότυπο φροντίδας διότι η ερμηνεία των δεδομένων που στηρίζουν τις Οδηγίες μπορεί να επηρεάζονται από ατομικές περιστάσεις, τοπικά πρωτόκολλα και διαθέσιμους πόρους. Οι Οδηγίες που έχουν εγκριθεί μπορούν να διανέμονται δωρεάν με την άδεια της ISUOG (isuog@isuog.org).

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σκοπός αυτού του εγγράφου είναι να περιγράψει τις βασικές πτυχές των μεθόδων επεμβατικού ελέγχου για την προγεννητική διάγνωση. Τεχνικά θέματα, κλινικές ενδείξεις, διαγνωστική ικανότητα και πιθανές επιπλοκές εξετάζονται υπό το φως της διαθέσιμης βιβλιογραφίας. Σε αυτή τη νέα εποχή που κυριαρχείται από την εξέταση του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA (cffDNA), ο αριθμός των επεμβατικών προγεννητικών επεμβάσεων έχει μειωθεί δραματικά, και αυτό έχει αξιοσημείωτη επίπτωση στην κλινική πράξη. Αυτές οι οδηγίες συνοψίζουν τις σύγχρονες πληροφορίες σχετικά με το πότε, πώς και γιατί οι κλινικοί ιατροί διεξάγουν επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο. Λεπτομέρειες για τις βαθμίδες των συστάσεων και τα επίπεδα τεκμηρίωσης που χρησιμοποιήθηκαν δίδονται στο παράρτημα 1.

## 1. AMNIOΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ

- Η αμνιοπαρακέντηση πρέπει να διενεργείται στις ή μετά τις 15+0 συμπληρωμένες εβδομάδες κύησης (**ΒΑΘΜΙΔΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: Α**).
- Μια βελόνα 20-22-G πρέπει να εισάγεται διακοιλιακά υπό συνεχή υπερηχογραφική καθοδήγηση (**ΒΑΘΜΙΔΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: Β**).

- Η είσοδος της βελόνας δια του σημείου έκφυσης της ομφαλίδας από το πλακούντα θα πρέπει να αποφεύγεται και, εάν είναι τεχνικά δυνατό, είναι προτιμότερη η αποφυγή του πλακούντα, ιδιαίτερα σε Rhesus αρνητικές γυναίκες (**ΒΑΘΜΙΔΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: C**).
- Η συχνότητα της επιμόλυνσης από μητρικά κύτταρα αυξάνεται με την παρουσία αιματηρού αμνιακού υγρού και όταν ο εξεταστής είναι λιγότερο έμπειρος. Για να μειωθεί η επιμόλυνση από μητρικά κύτταρα, τα πρώτα 2 ml υγρού θα πρέπει να απορρίπτονται (**ΒΑΘΜΙΔΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: C**).

Ως αμνιοπαρακέντηση αναφέρεται η διακοιλιακή αναρρόφηση αμνιακού υγρού από την κοιλότητα της μήτρας. Αυτή η εξέταση διεξάγεται από το 1970 [1].

## Τεχνική

Μία βελόνα 20-22-G πρέπει να εισάγεται διακοιλιακά υπό συνεχή υπερηχογραφική καθοδήγηση [2-5]. Η είσοδος συνιστάται να γίνεται με σταθερό τρόπο για την αποφυγή του αποκόλλησης της αμνιακής μεμβράνης [3] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:1-**). Μία μικρή (n=200) τυχαίοποιημένη μελέτη που συνέκρινε τις βελόνες 20-G έναντι 22-G για την αμνιοπαρακέντηση έδειξε ότι τα ποσοστά ενδομητρικής αιμορραγίας ήταν παρόμοια (4/100 έναντι 8/100), αλλά η μεγαλύτερου διαμετρήματος βελόνη (20-G) συσχετίστηκε με ταχύτερη αναρρόφηση υγρού [6] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2+**). Μία αναδρομική μελέτη ανέφερε παρόμοια ποσοστά αποβολών με βελόνες 20-G (1.57%), 21-G (1.47%) και 22-G (1.61%) [7].

Οι συνέπειες της διαπλακουντιακής διέλευσης της βελόνης έχουν μελετηθεί σε αναδρομικές μελέτες κοόρτης. Τα ποσοστά των αποβολών ήταν παρόμοια στη διαπλακουντιακή και τη διαμεμβρανική προσέγγιση, αλλά η διαπλακουντιακή διέλευση συσχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά αιματηρού δείγματος [8-11]. Παρ' όλα αυτά, συνιστάται να αποφεύγεται η είσοδος της βελόνας δια του σημείου έκφυσης της ομφαλίδας από το πλακούντα και, εάν είναι τεχνικά δυνατό, είναι προτιμότερη η αποφυγή γενικά του πλακούντα (ιδιαίτερα σε Rhesus αρνητικές γυναίκες) [2-7,12] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:1+**). Όταν η βελόνα φτάσει την αμνιακή κοιλότητα, ο εσωτερικός οδηγός αφαιρείται και αναρροφώνται 15-30 ml υγρού (ανάλογα με την ένδειξη). Η αναρρόφηση υγρού μπορεί να γίνει από τον εξεταστή, από ένα βοηθό ή χρησιμοποιώντας συσκευή αρνητικής πίεσης [3,13].

Σε δείγματα αμνιακού υγρού μπορεί να ανιχνεύονται μητρικά κύτταρα, και παλαιότερες αναφορές περιέγραφαν ότι περίπου ένα στα δύο δείγματα περιέχουν πάνω από 20% μητρικά κύτταρα, με το ποσοστό να είναι 50% και περισσότερο για τα αιματηρά δείγματα [14]. Σε μία αναδρομική μελέτη με 150 δείγματα, παράγοντες σχετιζόμενοι με υψηλό ποσοστό επιμόλυνσης ήταν η πλακουντιακή τρώση (6.0% έναντι 1.0%), οι δύο δίοδοι (27.5% έναντι 2.0%) και η απειρία του εξεταστή. Η συχνότητα της επιμόλυνσης από μητρικά κύτταρα ανευρέθηκε πολύ χαμηλότερη (0.35%) σε μία πιο πρόσφατη μελέτη από 6332 δείγματα [16]. Για να ελαχιστοποιηθεί η επιμόλυνση από μητρικά κύτταρα, συνιστάται τα πρώτα 2ml υγρού να απορρίπτονται [17] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2+**).

## Χρόνος

Η ασφάλεια και η διαγνωστική ακρίβεια της πρώιμης αμνιοπαρακέντησης (<14+0 εβδομάδες) έναντι της αμνιοπαρακέντησης δευτέρου τριμήνου (>15+0εβδομάδες)

εξετάστηκε σε τυχαιοποιημένες μελέτες στη δεκαετία του 1990. Παρόλο που μία μικρότερη μελέτη (n=695) υπέδειξε παρόμοια ποσοστά αποβολών (7.8% έναντι 7.4%) και συγγενών εμβρυϊκών ανωμαλιών (2.4% έναντι 2.6%) [18,19], μία πολύ μεγαλύτερη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη (n=4374) έδειξε ότι η πρώιμη (11+0 έως 12+6 εβδομάδες) αμνιοπαρακέντηση σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για αποβολή (7.6% έναντι 5.9%), ραιβοϊπποποδία (1.3% έναντι 0.1%) και εκροή αμνιακού υγρού μετεπεμβατικά (3.5% έναντι 1.7%), σε σχέση με την αμνιοπαρακέντηση δευτέρου τριμήνου (15+0 έως 16+6 εβδομάδες) [20-21]. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην παρουσία του εξωεμβρυϊκού κοιλώματος στο πρώτο τρίμηνο ή στην ελαττωμένη ποσότητα του αμνιακού υγρού στην αμνιακή κοιλότητα. Ως αποτέλεσμα αυτών των ανησυχιών, οι επιστημονικοί και επαγγελματικοί φορείς αυτή τη στιγμή συνιστούν ότι η αμνιοπαρακέντηση πρέπει να διενεργείται στις ή μετά τις 15+0 εβδομάδες κύησης [2,17,22] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:1+**).

### Εργαστηριακές παράμετροι

Αποτυχία καλλιέργειας των αμνιοκυττάρων αναφέρεται στο 0.1% των αμνιοπαρακεντήσεων. Η αναρρόφηση αιματηρού αμνιακού υγρού και η μεγάλη ηλικία κύησης κατά την επέμβαση αυξάνουν τον κίνδυνο για αποτυχία [17]. Στο 0.25% των επεμβάσεων απαντάται μωσαϊκισμός των αμνιακών κυττάρων [17]. Σε αυτές τα περιπτώσεις συνιστάται γενετική συμβουλευτική και, ανάλογα με το αποτέλεσμα, μπορεί να ενδείκνυται λήψη εμβρυϊκού αίματος προς αποκλεισμό αληθούς εμβρυϊκού μωσαϊκισμού. Ο κίνδυνος για αποτυχία καλλιέργειας αυξάνεται επίσης με την προχωρημένη ηλικία κύησης. Μία αναδρομική μελέτη αμνιοπαρακεντήσεων μετά την 28<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης ανέφερε 9.7% αποτυχία καλλιέργειας [23](**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2++**).

### Επιπλοκές

- Για γυναίκες που υποβάλλονται σε αμνιοπαρακέντηση, ο επιπρόσθετος κίνδυνος εμβρυϊκής απώλειας σε σχέση με τους μάρτυρες ποικίλει ανάμεσα σε 0.1% έως 1%, με τις πρόσφατες αναφορές να είναι πιο κοντά στο κατώτερο όριο (**ΒΑΘΜΙΔΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: B**).
- Ο κίνδυνος ρήξης των εμβρυϊκών υμένων μετά από αμνιοπαρακέντηση είναι 1-2%, και η πρόγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις είναι πιθανώς καλύτερη σε σύγκριση με τις περιπτώσεις αυτόματης πρόωρης πρώιμης ρήξης υμένων (ΠΠΡΕΥ) (**ΒΑΘΜΙΔΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: B**).
- Ο τραυματισμός του εμβρύου και οι σοβαρές μητρικές επιπλοκές αποτελούν σπάνια συμβάντα (**ΒΑΘΜΙΔΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: D**).
- Η εμπειρία και η εξοικείωση με την αμνιοπαρακέντηση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αποβολής που σχετίζεται με την επέμβαση. Οι πολλαπλές προσπάθειες, το αιματηρό αμνιακό υγρό και η παρουσία εμβρυϊκών ανωμαλιών πιθανώς αυξάνουν τον κίνδυνο για αποβολή. Η επίδραση άλλων παραγόντων κινδύνου είναι λιγότερο σαφής (**ΒΑΘΜΙΔΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: C**).

### Απώλεια εμβρύου

Τα περισσότερα δεδομένα για τις εμβρυϊκές απώλειες μετά από αμνιοπαρακέντηση προέρχονται από μελέτες παρατήρησης. Υπάρχει μόνο μία τυχαιοποιημένη μελέτη, η Δανική του 1986, στην οποία 4606 χαμηλού κινδύνου έγκυες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε

αμνιοπαρακέντηση είτε σε συντηρητική αντιμετώπιση. Το ποσοστό αποβολών ήταν 1.7% στην ομάδα της αμνιοπαρακέντησης έναντι 0.7% στους μάρτυρες, αποδίδοντας έναν καθαρό κίνδυνο 1% σχετιζόμενο με την επέμβαση [12] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:1+**). Αρκετές μελέτες παρατήρησης που ακολούθησαν ανέφεραν χαμηλότερο ή υψηλότερο κίνδυνο, και μία πρόσφατη μετα-ανάλυση υπολόγισε ότι ο σταθμισμένος μέσος κίνδυνος για αποβολή σχετιζόμενη με την αμνιοπαρακέντηση είναι 0.11% (95% CI, -0.04 έως 0.26%) [24] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2++**). Μία ανασκόπηση 147987 αμνιοπαρακεντήσεων από τη Δανία, που δημοσιεύτηκε το 2016, ανέφερε ποσοστό αποβολής 0.56% εντός 28 ημερών και κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου 0.09% εντός 42 ημερών μετά από αμνιοπαρακέντηση [25] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2++**).

#### *Εκροή αμνιακού υγρού*

Ο κίνδυνος εκροής αμνιακού μετά από αμνιοπαρακέντηση αυξάνεται μέχρι τις 24 εβδομάδες κύησης. Η επίπτωση της αναφέρεται να ποικίλει μεταξύ 1 και 2% [19,27]. Ωστόσο στις γυναίκες με εκροή αμνιακού μετά από αμνιοπαρακέντηση, συχνά παρατηρείται αυτόματη επούλωση των μεμβρανών και ο κίνδυνος για αποβολή είναι σημαντικά χαμηλότερος σε σχέση με περιπτώσεις αυτόματης ρήξης μεμβρανών στη ίδια ηλικία κύησης, [27] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2++**).

#### *Χοριοαμνιονίτιδα*

Ο κίνδυνος για χοριοαμνιονίτιδα και ενδομητρίτιδα μετά από αμνιοπαρακέντηση είναι χαμηλός (<0,1%) [17].

#### *Τραυματισμός από τη βελόνη*

Ο τραυματισμός του εμβρύου από τη βελόνη είναι εξαιρετικά σπάνιος [17]. Σποραδικοί τραυματισμοί έχουν αναφερθεί σε παλαιότερες αναφορές περιστατικών, ιδιαίτερα εκείνες που χρησιμοποιούσαν μεθόδους χωρίς καθοδήγηση, και περιλάμβαναν τραυματισμό των οφθαλμών [28], του δέρματος (εισολκή και ουλοποίηση) [29,30], τραυματισμό τένοντα [29], εμβρυϊκών αγγείων [31] και εγκεφαλική βλάβη (που περιλαμβάνει την πορευκεφαλία) [32,33] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:3**).

#### *Επιπλοκές από τη μητέρα*

Σε πολύ μικρό αριθμό περιστατικών έχουν αναφερθεί σοβαρές μητρικές επιπλοκές σχετιζόμενες με την αμνιοπαρακέντηση, οι οποίες περιλαμβάνουν τη σήψη ή και το θάνατο [34-38]. Τα συμβάμματα αυτά μπορεί να προκληθούν από ακούσια τρώση εντέρου. Επιπρόσθετα, μικροοργανισμοί μπορεί να αποικίζουν τη γέλη και τις κεφαλές του υπερήχου και να προκαλέσουν κίνδυνο μητρικής λοίμωξης [2] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:3**).

#### *Παράγοντες κινδύνου για επιπλοκές*

Έχουν καταγραφεί χαμηλότερα ποσοστά αποβολών εάν διεξάγονται πάνω από 100 επεμβάσεις ετησίως [2] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2+**). Μεγαλύτερος αριθμός προσπαθειών (τρεις ή περισσότερες εισοδοί) αυξάνουν τον κίνδυνο αποβολής. Εάν

χρειάζονται περισσότερες από δύο είσοδοι, έχει συστηθεί να καθυστερήσει η επέμβαση για 24 ώρες [3,22]. Η παρουσία εμβρυικών δομικών ανωμαλιών σχετίζεται από μόνη της με αυξημένο προϋπάρχοντα κίνδυνο για αποβολή, και αυτός ο κίνδυνος επαυξάνεται μετά την αμνιοπαρακέντηση [22]. Ένα αιματηρό ή δύσχρωμο (δηλ. καφεοειδές) δείγμα μπορεί να υποδεικνύει παρουσία ενδοαμνιακής αιμορραγίας, και αναφέρεται συστηματικά ως προγνωστικός παράγων για αυξημένο κίνδυνο μετεπεμβατικής αποβολής. Αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στη συσχέτιση της ενδοαμνιακής αιμορραγίας με παθολογία του πλακούντα [22,39] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2+**). Οι ειδικοί συνιστούν επανεξέταση της ικανότητας του ατόμου που πραγματοποιεί την επέμβαση, όταν το ποσοστό αποβολών υπερβαίνει τις 4/100 διαδοχικές αμνιοπαρακεντήσεις [2,10] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2+**).

Έχουν προταθεί διάφοροι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο αποβολών μετά από αμνιοπαρακέντηση, παρόλο που η συσχέτιση τους δεν έχει αποδειχθεί σταθερή. Σε αυτή την ομάδα πιθανών παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνονται [22,41,42]: τα ινομύματα μήτρας, οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, ο χοριοαμνιακός διαχωρισμός, το υποχοριονικό αιμάτωμα, η παρούσα ή προηγούμενη μητρική αιμορραγία, ο δείκτης μάζας σώματος >40kg/m<sup>2</sup>, η πολυτοκία (>3 τοκετοί), η κλινική εικόνα κολπίτιδας και το ιστορικό καθ' ἑξίν αποβολών (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2+/2-**).

## 2. ΛΗΨΗ ΧΟΡΙΑΚΩΝ ΛΑΧΝΩΝ (CHORIONIC VILLUS SAMPLING, CVS)

- Η λήψη χοριακών λαχνών (CVS) θα πρέπει να διενεργείται μετά τις 10+0 εβδομάδες κύησης (**ΒΑΘΜΙΔΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: A**).
- Η λήψη χοριακών λαχνών μπορεί να γίνει διακοιλιακά ή διακολπικά, ανάλογα με την εμπειρία του χειριστή, την προτίμησή του ή τη θέση του πλακούντα.
- Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες για τα ποσοστά αποβολής μετά από CVS σε σύγκριση με κυήσεις που δεν υποβάλλονται σε CVS, αλλά μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι τα ποσοστά αυτά είναι πιθανώς πολύ χαμηλά, κυμαινόμενα από 0.2% έως 2% (**ΒΑΘΜΙΔΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: B**).
- Ο κίνδυνος αποβολής μετά από CVS φαίνεται να μειώνεται με την αύξηση της εμπειρίας. Επανελημμένες εισαγωγές της βελόνας και ηλικία κύησης <10 εβδομάδες αυξάνουν τον κίνδυνο εμβρυικής απώλειας (**ΒΑΘΜΙΔΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: B**).

Η λήψη χοριακών λαχνών συνίσταται στην αναρρόφηση τροφοβλαστικών κυττάρων από τον πλακούντα. Αυτή η επέμβαση περιεγράφηκε για πρώτη φορά στην Κίνα κατά τη δεκαετία του 1970 [43] και εισήχθη στην κλινική πράξη στις αρχές του 1980 [44].

### Τεχνική

Η βελόνη πρέπει να εισάγεται στον πλακούντα υπό συνεχή υπερηχογραφική καθοδήγηση. Γενικά αυτό επιτυγχάνεται είτε με την τεχνική του “ελεύθερου χεριού” είτε με τη χρήση ενός προσαρμογέα βιοψίας. Καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα για τη σύγκριση της ασφάλειας μεταξύ αυτών των δύο μεθόδων, η επιλογή πρέπει να γίνεται ανάλογα με την εμπειρία ή την προτίμηση του εξεταστή [2,45]. Η πρόσβαση στον πλακούντα μπορεί να είναι διακοιλιακή ή διακολπική. Μία τυχαίοποιημένη μελέτη σε 3873 γυναίκες με μονήρεις κυήσεις (σε ηλικία κύησης 7-12 εβδομάδες, ως επί το πλείστον >10 εβδομάδες) έδειξε ότι τα ποσοστά

αποβολών (2.3% έναντι 2.5%) και της επιτυχούς δειγματοληψίας (95% έναντι 94%) ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο μεθόδων [46] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:1+**).

*Διακοιλιακή προσπέλαση.* Για διακοιλιακή CVS μπορεί να χρησιμοποιηθεί τοπική αναισθησία (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4**). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία μονή βελόνη 17–20G ή ένα σετ διπλής βελόνης, με μία εξωτερική βελόνη διαμέτρου 17/19G και μία εσωτερική 19/20G [47] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:1+**). Όταν η βελόνη έχει φτάσει την περιοχή-στόχο μέσα στον πλακούντα, πραγματοποιούνται μεταξύ μίας και δέκα κινήσεις μπρος-πίσω, ενώ διατηρείται η αρνητική πίεση και αναρροφάται το δείγμα είτε με το χέρι είτε δια **συσκευής αναρρόφησης** [3,45,48].

*Διατραχηλική προσέγγιση.* Μπορεί να χρησιμοποιηθεί λαβίδα βιοψίας που εισάγεται διακοιλιακά διαμέσου του τραχηλικού αυλού στην περιοχή της τροφοβλάστης, ή ένας καθετήρας με πλαστικό ή μεταλλικό οδηγό που συνδέεται με σύριγγα αναρρόφησης [3]. Μία τυχαίοποιημένη μελέτη από 200 γυναίκες οι οποίες υποβλήθηκαν σε CVS μεταξύ 10+0 και 12+6 εβδομάδων ανέφερε συγκρίσιμα ποσοστά πλακουντιακού τραυματισμού και αποτελεσματικότητας μεταξύ της λαβίδας βιοψίας και του καθετήρα (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:1-**). Ωστόσο, η πρώτη μέθοδος προτιμούνταν τόσο από τους εξεταστές όσο και από τους ασθενείς [49]. Η ποσότητα των λαχνών που λαμβάνονται στο δείγμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά. Προκειμένου να επιτευχθεί έγκυρο αποτέλεσμα, απαιτείται ελάχιστη ποσότητα 5mg χοριακών λαχνών ανά δείγμα [3]. Αποτυχία λήψης αναφέρεται στο 2,5%-4,8% των επεμβάσεων [2,45].

## Χρόνος

Η CVS δεν πρέπει να διενεργείται πριν την συμπλήρωση 10+0 εβδομάδων κύησης, λόγω του υψηλότερου κινδύνου για αποβολή και επιπλοκές πριν από αυτήν την ηλικία [2,17]. Σε αναφορές από τις αρχές τις δεκαετίας του 1990 τονίζονταν η αυξημένη επίπτωση υποπλασίας της κάτω γνάθου και των άκρων σε έμβρυα που είχαν υποβληθεί σε CVS νωρίτερα από τις 10 εβδομάδες κύησης, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Τα δεδομένα προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή να απορριφθεί αιτιολογική συσχέτιση συνεχίζουν να είναι ανεπαρκή. Ωστόσο, τα άκρα και η γνάθος μοιάζουν να είναι περισσότερο ευάλωτα σε αγγειακά συμβλήματα πριν από τις 10 εβδομάδες. [3,50,51] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:3**).

## Εργαστηριακές παράμετροι

Αποτυχία της κυτταροτροφοβλαστικής καλλιέργειας έχει καταγραφεί σε ποσοστό μικρότερο του 0,5% των περιπτώσεων CVS στις οποίες ελήφθησαν τουλάχιστον 5mg χοριακής λάχνης. Σε κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις συμβαίνει επιμόλυνση από μητρικά κύτταρα φθαρτού. Αυτό μπορεί να ελαττωθεί διαχωρίζοντας τα κύτταρα φθαρτού και το αίμα της μητέρας από τη χοριακή λάχνη με τη χρήση στερεοτακτικού μικροσκοπίου[52] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2-**). Μωσαϊκισμός πλακουντιακών κυττάρων παρατηρείται στο 1% των CVS [17]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται γενετική συμβουλευτική, και μπορεί να ενδείκνυται διενέργεια αμνιοπαρακέντησης για τη διαφοροδιάγνωση του αληθούς εμβρυικού μωσαϊκισμού από τον εντοπισμένο πλακουντιακό μωσαϊκισμό [17].

## Επιπλοκές

### Απώλεια του εμβρύου

Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που να συγκρίνουν τη λήψη χοριακών λαχνών με την μη πραγματοποίηση επεμβατικής μεθόδου, με αποτέλεσμα τα δεδομένα που αφορούν τον κίνδυνο αποβολής που σχετίζεται με την επέμβαση να προκύπτουν από αναδρομικές μελέτες κοόρτης.

Για τις γυναίκες που υπόκεινται σε CVS, ο πρόσθετος κίνδυνος απώλειας του εμβρύου συγκριτικά με τους μάρτυρες έχει αναφερθεί μεταξύ 0,2% και 2% [2,24]. Ο κίνδυνος αυτός μοιάζει να είναι χαμηλότερος σε εξειδικευμένα κέντρα, ενώ ελαττώνεται και με την απόκτηση εμπειρίας, καθώς κυμαίνεται μεταξύ 1/150 και 1/500 [2,53]. Μία αναδρομική μελέτη στη βάση δεδομένων της Δανίας κατέγραψε συνολικό ποσοστό απώλειας εμβρύου μετά την CVS 1,9%, επί συνόλου 31355 περιπτώσεων λήψης χοριακών λαχνών (έναντι 1,4% μετά από αμνιοπαρακέντηση). Το ποσοστό αποβολής σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον αριθμό των επεμβάσεων που πραγματοποιούνται στο τμήμα, και ήταν 40% υψηλότερο στα τμήματα που πραγματοποίησαν λιγότερες από 1500 διαδικασίες, συγκριτικά με τα τμήματα που πραγματοποίησαν περισσότερες από 1500 σε έναν χρόνο [40] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2++**).

Μία επανεκτίμηση της ίδιας βάσης δεδομένων το 2016 κατέγραψε πρακτικά μηδενικό αντίκτυπο της CVS στο ποσοστό εμβρυϊκής απώλειας (κίνδυνος αποβολής 0,21% στις 21 ημέρες μετά την CVS) [25] (**Επίπεδο τεκμηρίωσης:2+**). Αυτό το αποτέλεσμα είναι παρόμοιο με τα ευρήματα μίας μεγάλης αναδρομικής μελέτης που συνέκρινε το ποσοστό αποβολής σε 5243 γυναίκες που υπεβλήθησαν σε CVS (2,7%) με το αντίστοιχο σε 4917 μάρτυρες (3,3%) [54]. Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, το ποσοστό απώλειας του εμβρύου μετά από την CVS δεν εμφανίζεται σημαντικά αυξημένο συγκριτικά με τον πληθυσμό που δεν υπεβλήθη σε αυτή (συνολικός κίνδυνος < 24 εβδομάδες, 0,22%(95% CI, -0.71 έως 1.16%) [24], και η εκτίμηση αυτή δεν περιλαμβάνει τη Δανική μελέτη του 2016 [25] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2++**). Το ποσοστό εμβρυϊκής απώλειας μετά από διακολπική CVS έχει καταγραφεί στο 2,5% σε αναδρομική μελέτη 1251 επεμβάσεων [55], και πολύ παρόμοια ποσοστά (2,5% vs 2,3%) αναφέρθηκαν σε μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη που συνέκρινε τη διακολπική με τη διακοιλιακή CVS [46] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:1+**). Μία τυχαίοποιημένη μελέτη που συνέκρινε τη διακοιλιακή CVS με την αμνιοπαρακέντηση δευτέρου τριμήνου κατέληξε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στο συνολικό ποσοστό απώλειας της κύησης μεταξύ των δύο μεθόδων (6,3% vs 7%, σχετικός κίνδυνος (RR) 0.90 (95% CI, 0.66–1.23)) [56] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:1-**). Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση τεσσάρων τυχαίοποιημένων μελετών έδειξε ότι η διακολπική CVS συνεπάγεται σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο απώλειας της εγκυμοσύνης (RR, 1.40 (95% CI, 1.09–1.81)) και αυτόματης αποβολής (RR, 1.50 (95% CI, 1.07–2.11)) συγκριτικά με την αμνιοπαρακέντηση δευτέρου τριμήνου [57].

### Κολπική αιμόρροια

Κολπική αιμόρροια αναφέρεται στο 10% των περιπτώσεων [52,53]. Η επίπτωσή της φαίνεται να είναι συχνότερη (μέχρι και 30% των περιπτώσεων) μετά από διατραχηλική προσέγγιση, συγκριτικά με τη διακοιλιακή [52] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2-**).

### Σπανιότερες επιπλοκές

Ο κίνδυνος εκροής αμνιακού υγρού μετά από CVS είναι εξαιρετικά σπάνιος και συμβαίνει σε λιγότερο από 0,5% των επεμβάσεων [52]. **(ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2-)**. Υπάρχουν ελάχιστα σαφή δεδομένα για τον κίνδυνο εμβρυικής απώλειας σε αυτές τις περιπτώσεις. Ο κίνδυνος για χοριοαμνιονίτιδα και ενδομητρίτιδα μετά από CVS είναι εξαιρετικά χαμηλός (1-2/3000) [52] **(ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2-)**. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σηπτικού σοκ ή θανάτου της μητέρας μετά από CVS.

#### *Συσχέτιση με προεκλαμψία και επιβράδυνση της ενδομήτριας αύξησης.*

Έχουν υπάρξει κάποιες αναφορές που συσχετίζουν την CVS με εμφάνιση προεκλαμψίας αργότερα στην κύηση, πιθανόν λόγω πλακουντιακής βλάβης, αλλά αυτά τα ευρήματα δεν είναι σταθερά μεταξύ των μελετών, και μία μετα-ανάλυση απέτυχε να επιβεβαιώσει την ύπαρξη συσχέτισης [58] **(ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2++)**. Παρομοίως, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της CVS και της μειωμένης εμβρυικής αύξησης σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Στην ανάλυση παλινδρόμησης βρέθηκε ότι η υψηλότερη επίπτωση της προεκλαμψίας που παρατηρήθηκε στην ομάδα της CVS οφειλόταν σε μητρικούς και εμβρυικούς συγχυτικούς παράγοντες (χαμηλή PAPP-A, αυξημένη αντίσταση στις μητριάεις αρτηρίες) [59] **(ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2+)**.

#### *Παράγοντες κινδύνου για επιπλοκές*

Έχουν καταγραφεί χαμηλότερα ποσοστά εμβρυικής απώλειας όταν πραγματοποιούνται περισσότερες από 100 επεμβάσεις ετησίως. Οι ειδικοί συνιστούν επανεκτίμηση της ικανότητας του εξεταστή όταν το ποσοστό των αποβολών ξεπερνά τις 8/100 και η αποτυχία δειγματοληψίας ξεπερνά τις 5/100, σε διαδοχικές CVS [2]. Σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη, οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αποβολής μετά από CVS ήταν η Αφρο-Αμερικανική φυλή, περισσότερες από δύο αναρροφήσεις/εισαγωγές βελόνης, σοβαρή αιμορραγία κατά τη διάρκεια της CVS, ηλικία της μητέρας <25 έτη και ηλικία κύησης κάτω από 10 εβδομάδες κατά την επέμβαση [54] **(ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2++)**. Η παρουσία ανατομικών ανωμαλιών του εμβρύου και η αυξημένη αυχενική διαφάνεια (ΑΔ) σχετίζονται με υψηλότερο προϋπάρχοντα κίνδυνο για αποβολή [2]. Ο κίνδυνος περαιτέρω μετά από CVS. Τα χαμηλότερα επίπεδα PAPP-A στο μητρικό ορό έχουν επίσης ενοχοποιηθεί ότι συνεπάγονται υψηλότερο κίνδυνο για εμβρυική απώλεια μετά από CVS. Αυτό φαίνεται να οφείλεται στη συσχέτιση της χαμηλής PAPP-A με παθολογία του πλακούντα [60] **(ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2++)**. Υπάρχει ένας αριθμός παραγόντων που πιθανώς αυξάνουν τον κίνδυνο εμβρυικής απώλειας μετά από CVS, παρόλο που αυτή η συσχέτιση δεν είναι συστηματική. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται [3,22]: ινομυώματα, μεγάλη ηλικία μητέρας, δομικές ανωμαλίες μήτρας, χοριοαμνιακός διαχωρισμός, υποχοριονικό αιμάτωμα, προηγηθείσα ή παρούσα κολπική αιμόρροια, οπίσθια κλίση μήτρας, επίμονη εμβρυική βραδυκαρδία μετά την επέμβαση **(ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2-)**.

### **3. ΛΗΨΗ ΕΜΒΡΥΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ (Fetal blood sampling, FBS)**



- Η λήψη εμβρυικού αίματος πρέπει να διενεργείται διακοιλιακά μετά τις 18+0 εβδομάδες κύησης, με χρήση βελόνης 20-22G υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση.
- Οι συχνότερες ενδείξεις για τη λήψη εμβρυικού αίματος είναι η διερεύνηση μωσαϊκισμού μετά από αμνιοπαρακέντηση και η αιματολογική εκτίμηση του εμβρύου.
- Στους παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμβρυικής απώλειας μετά από FBS περιλαμβάνονται οι εμβρυικές ανατομικές ανωμαλίες (μεταξύ των οποίων και ο ύδρωπας), καθυστέρηση της ενδομήτριας αύξησης και πιθανώς ηλικία κύησης κάτω από 24 εβδομάδες (**ΒΑΘΜΙΑ ΔΙΑΣΤΑΣΗΣ: Β**).

Έχουν περιγραφεί διαφορετικές προσεγγίσεις της ομφαλικής φλέβας για λήψη εμβρυικού αίματος, οι οποίες περιλαμβάνουν την ομφαλιδοκέντηση (στο σημείο έκφυσης της ομφαλίδας από τον πλακούντα ή σε μία ελεύθερη έλικα) και την παρακέντηση της ενδοηπατικής μοίρας της ομφαλικής φλέβας διά του εμβρυικού ήπατος. Ο όρος «ομφαλιδοκέντηση» αναφέρεται στην υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη παρακέντηση της ομφαλίδας (ομφαλική φλέβα), είτε για διαγνωστικούς είτε για θεραπευτικούς σκοπούς (ενδομήτρια μετάγγιση ή έγχυση φαρμάκου). Η πρώτη μελέτη που περιέγραφε εμπειρίες από λήψη εμβρυικού αίματος δημοσιεύτηκε το 1987 [61]. Η λήψη εμβρυικού αίματος πρέπει να πραγματοποιείται μετά τη συμπλήρωση της 18<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης, καθώς ο κίνδυνος για εμβρυική απώλεια είναι αυξημένος πριν από το σημείο αυτό. [62]

### Τεχνική

Εισάγεται βελόνη 20-22G διακοιλιακά, υπό συνεχή υπερηχογραφική καθοδήγηση, και εισέρχεται στην ομφαλική φλέβα. Η τεχνική του ελεύθερου χεριού χρησιμοποιείται συχνότερα, παρόλο που από κάποιους προτιμάται η χρήση οδηγού βελόνης. Αν ο πλακούντας είναι πρόσθιος, συνιστάται παρακέντηση της ομφαλίδας στο επίπεδο της έκφυσης από τον πλακούντα. Αν ο πλακούντας είναι οπίσθιος, γίνεται λήψη δείγματος από μια ελεύθερη έλικα ομφαλίδας ή από την ενδοκοιλιακή μοίρα της ομφαλικής φλέβας [62] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 4**).

Όταν η βελόνη φαίνεται να έχει φτάσει το στόχο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί έγχυση φυσιολογικού ορού για να επιβεβαιωθεί η σωστή της θέση. Πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την αποφυγή των ομφαλικών αρτηριών. Ένας βοηθός ή ο εξεταστής επιχειρεί αναρρόφηση με σύριγγα έως ότου ανακτηθεί αίμα στο δείγμα. Η προέλευση του αίματος πρέπει να επιβεβαιωθεί στο μικροσκόπιο (αυτόματος αναλυτής) για να εκτιμηθεί ο μέσος όγκος των ερυθροκυττάρων ή με τη χρήση ταχείας δοκιμασίας οξειδωσης (τεστ Kleihauer Betke ή Apt τεστ) [62].

Η ενδοηπατική μοίρα της φλέβας έχει προταθεί ως εναλλακτική θέση όταν η προσέγγιση της ομφαλίδας είναι δύσκολη ή αποτυγχάνει η δειγματοληψία στο σημείο έκφυσης από τον πλακούντα [63]. Στα επιπλέον πλεονεκτήματα της FBS στην ενδοηπατική μοίρα της ομφαλικής φλέβας περιλαμβάνονται η απουσία επιπλοκών από την ομφαλίδα, ο ελαττωμένος κίνδυνος απώλειας εμβρυικού αίματος και εμβρυομητρικής αιμορραγίας, καθώς και η βεβαιότητα για την εμβρυική προέλευση του δείγματος.

## Εμβρυική απώλεια

Ο κίνδυνος εμβρυικής απώλειας μετά από λήψη εμβρυικού αίματος κυμαίνεται μεταξύ 1-2% [64-66]. Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη 1821 γυναικών υποβλήθηκαν με επιτυχία σε λήψη εμβρυικού αίματος, η επέμβαση σχετίστηκε με 3,2% κίνδυνο εμβρυικής απώλειας έναντι 1,8% στους μάρτυρες, αποδίδοντας καθαρό ποσοστό απώλειας 1,4%[64] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 2++**). Στους παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμβρυικής απώλειας μετά από FBS περιλαμβάνονται οι εμβρυικές ανωμαλίες, η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης και η ηλικία κύησης κάτω από 24 εβδομάδες. Μία μικρή αναδρομική μελέτη βρήκε ότι το ποσοστό εμβρυικής απώλειας ήταν 14% (4/29) σε έμβρυα με ανατομικές ανωμαλίες και 25% (9/36) σε έμβρυα με ύδρωπα, συγκριτικά με μόλις 1% (1/76) στα έμβρυα με φυσιολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα [65] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 2++**). Μια παρόμοια αλλά πολύ μεγαλύτερη αναδρομική μελέτη ανέφερε επίσης αυξημένα ποσοστά εμβρυικής απώλειας για τα έμβρυα με σοβαρό IUGR (8,9%) ή ανατομικές ανωμαλίες (13,1%) συγκριτικά με 1% για τα έμβρυα με φυσιολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα [66] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 2++**). Επιπρόσθετα, μια μεγάλη αναδρομική μελέτη από 2010 επεμβάσεις υπέδειξε ότι το ποσοστό απώλειας που σχετίζεται με την FBS μπορεί να είναι υψηλότερο πριν τις 24 εβδομάδες σε σύγκριση με μεγαλύτερη ηλικία κύησης (2,7% vs 1,9%) [67] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 2++**). Αυτή η επεμβατική διαδικασία θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από έμπειρους εξεταστές. Παρόλο που δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα, ο κίνδυνος για επιπλοκές και αποτυχία δειγματοληψίας αναμένεται να μειώνεται με την απόκτηση εμπειρίας του εξεταστή.

## 4. ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

- Πριν από κάθε επέμβαση πρέπει να προηγηθεί αναλυτική συμβουλευτική που να καλύπτει τα αναμενόμενα πλεονεκτήματα, τους κινδύνους και τις τεχνικές λεπτομέρειες της μεθόδου.
- Οι ισχύουσες ενδείξεις για επεμβατικές μεθόδους προγεννητικού ελέγχου περιλαμβάνουν τον αυξημένο κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου, για κληρονομούμενες γονιδιακές ή μεταβολικές νόσους και τον αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητικές λοιμώξεις.

Πριν από την πραγματοποίηση επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου πρέπει να προηγηθεί συμβουλευτική του ζεύγους. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί από εξειδικευμένο γυναικολόγο ή εμβρυομητρικό που πραγματοποιεί τη δοκιμασία ή από γενετιστή ή από εξειδικευμένη μαία (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 4**). Τα ακόλουθα ζητήματα πρέπει να τίθενται και να συζητούνται [2]: Τα πλεονεκτήματα και οι κίνδυνοι του επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου έναντι του πληθυσμιακού ελέγχου [17,22]· οι διαφορές μεταξύ της λήψης χοριακών λαχνών και της αμνιοπαρακέντησης όσον αφορά την ακρίβεια των αποτελεσμάτων, τις επιπλοκές και το διαφορετικό χρόνο και τρόπο τερματισμού της κύησης σε περίπτωση παθολογικών αποτελεσμάτων[22]· ο διεθνώς και εγχώρια εκτιμώμενος κίνδυνος εμβρυικής απώλειας από την εξέταση· η ακρίβεια και οι περιορισμοί του εργαστηρίου στο οποίο πραγματοποιείται η εξέταση, με πληροφορίες για το ποσοστό αμφίβολων αποτελεσμάτων και το χρόνο παράδοσης των αποτελεσμάτων· ο τρόπος ανακοίνωσης των αποτελεσμάτων· οι ενδείξεις για αναζήτηση ιατρικής συμβουλής μετά την επέμβαση· η ανάγκη για παθητική αντι-D ανοσοποίηση μετά την εξέταση σε Rhesus αρνητικές μη ευαισθητοποιημένες γυναίκες [2,22]. Στο τέλος αυτής της αναλυτικής πληροφόρησης, πρέπει να ληφθεί έγγραφη συγκατάθεση από τη γυναίκα [2].

## Ενδείξεις για αμνιοπαρακέντηση ή λήψη χοριακών λαχνών

Οι παρακάτω θεωρούνται ισχύουσες ενδείξεις για προγεννητική διάγνωση με αμνιοπαρακέντηση ή CVS: αυξημένος κίνδυνος για ανευπλοειδία του εμβρύου, για γνωστή κληρονομούμενη γονιδιακή ή μεταβολική νόσο του εμβρύου, μεταδιδόμενη λοιμώδη νόσο της μητέρας και υπό προϋποθέσεις, επιθυμία της μητέρας.

### *Αυξημένος κίνδυνος για ανευπλοειδία (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4)*

Ο αυξημένος κίνδυνος μπορεί να προκύπτει μετά από τεστ πληθυσμιακού ελέγχου (συνδυασμένο έλεγχο πρώτου τριμήνου, μη επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο/τεστ ελεύθερου εμβρυϊκού DNA, βιοχημικό έλεγχο δευτέρου τριμήνου, όπως τριπλό ή τετραπλό τεστ), παθολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα (εμβρυϊκές ανατομικές ανωμαλίες συχνά σχετιζόμενες με χρωμοσωμική ανωμαλία), μαιευτικό ιστορικό (προηγούμενο έμβρυο ή νεογνό με ανευπλοειδία) ή οικογενειακό ιστορικό (γονέας φορέας ισοζυγισμένης μετάθεσης ή αναστροφής, ανευπλοειδία γονέα ή μωσαϊκισμός για ανευπλοειδία) [17].

Η προχωρημένη ηλικία μητέρας (>35 ετών) από μόνη της δεν πρέπει να θεωρείται ένδειξη, παρόλο που σε κάποιες χώρες ανήκει ακόμα στα αποδεκτά κριτήρια για επεμβατικό έλεγχο [4,17].

Η σύλληψη με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δεν θεωρείται αποδεκτή ένδειξη για επεμβατικό έλεγχο. Παρόλα αυτά, σε κήσεις που επιτεύχθηκαν με ενδοκυτταροπλασματική σπερματέγχυση λόγω oligospermίας οι μελλοντικοί γονείς θα πρέπει να ενημερωθούν για τον αυξημένο κίνδυνο χρωμοσωμικής ανωμαλίας στο σπέρμα που προκαλεί υπογονιμότητα, η οποία μπορεί να μεταδοθεί στα άρρενα τέκνα.

### *Αυξημένος κίνδυνος για γνωστή γονιδιακή ή μεταβολική νόσου του εμβρύου [17] (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 4)*

Αυξημένος κίνδυνος μπορεί να προκύψει από: ένα οικογενώς κληρονομούμενο νόσημα με μία γνωστή μετάλλαξη ή βιοχημική μεταβολή, άρρεν έμβρυο και φορεία της εγκύου για φυλοσύνδετα κληρονομούμενο νόσημα, κατάσταση φορείας αμφότερων των γονέων για ένα αυτοσωμικώς υπολειπόμενο κληρονομούμενο νόσημα.

### *Μητρική λοίμωξη κάθετα μεταδιδόμενη [17] (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4)*

Σε περίπτωση πρωτολοίμωξης ή ορομετατροπής από τοξόπλάσμα, κυτταρομεγαλοϊό ή ερυθρά, μπορεί να υπάρξει ένδειξη για επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί η μετάδοση της λοίμωξης στο έμβρυο.

### *Επιθυμία της μητέρας (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4)*

Η επιθυμία της μητέρας ως μεμονωμένο κριτήριο δεν θεωρείται γενικά έγκυρη ένδειξη για επεμβατικό έλεγχο, παρόλο που υπό εξαιρετικές συνθήκες, για παράδειγμα όταν υπάρχει έντονο άγχος των γονέων και μετά από αναλυτική συμβουλευτική, ο ειδικός εμβρυομητρικός μπορεί να το επιτρέψει.

## Ενδείξεις για λήψη εμβρυικού αίματος (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4)

Η συχνότερες ενδείξεις για τη λήψη εμβρυικού αίματος είναι η διερεύνηση για χρωμοσωμικό μωσαϊκισμό μετά από αμνιοπαρακέντηση ή η αιματολογική εκτίμηση του εμβρύου (ποσοτικοποίηση της εμβρυικής αναιμίας ή του αριθμού αιμοπεταλίων/λεμφοκυττάρων) [17,62]. Στη σύγχρονη πρακτική οι παρακάτω ενδείξεις σπανίζουν καθώς έχουν αντικατασταθεί ευρέως από την αμνιοπαρακέντηση και την CVS [17,62]: καρύοτυπος, ομάδα αίματος ή αιμοπεταλιακών αντιγόνων, γονιδιακός έλεγχος, λοίμωξη, ορολογικές εξετάσεις (π.χ. μεταβολικές, ορμονικές).

## 5. ΛΙΣΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

- Η ομάδα Rhesus της μητέρας και η παρουσία αλλοαντισωμάτων στον ορό πρέπει να ελέγχεται πριν από τον επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο. Προφυλακτική anti-D ανοσοσφαιρίνη πρέπει να χορηγείται στις μη ευαισθητοποιημένες εγκύους εντός 72 ωρών από την επέμβαση, εκτός αν ο πατέρας του εμβρύου είναι επίσης Rhesus αρνητικός.
- Δεν συνιστάται καθολικός πληθυσμιακός έλεγχος των εγκύων για αιματογενώς μεταδιδόμενους ιούς (ηπατίτιδα B, C, HIV).
- Δεν συνιστάται χορήγηση προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής πριν από την επέμβαση.
- Πρέπει να τηρούνται οι βασικές αρχές αντισηψίας κατά την επέμβαση.
- Πρέπει να παρέχεται στον θεράποντα ιατρό αναλυτική αναφορά σχετικά με την επέμβαση.

## Εξέταση ομάδας αίματος της μητέρας και προφύλαξη Rhesus (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 2+)

Όλες οι ισχύουσες οδηγίες συνιστούν εξέταση των εγκύων για την ομάδα Rhesus και για την παρουσία αλλοαντισωμάτων πριν από τον επεμβατικό έλεγχο [68]. Η προφύλαξη Rhesus συνιστάται αυστηρώς για γυναίκες με Rhesus θετικό σύντροφο (εκτός αν το έμβρυο βρέθηκε Rhesus αρνητικό με έλεγχο ελεύθερου εμβρυικού DNA). Χρησιμοποιείται μια εφάπαξ δόση anti-D αντισωμάτων [68]. Σε μια προοπτική μελέτη 361 Rhesus αρνητικών γυναικών οι οποίες υποβλήθηκαν σε αμνιοπαρακέντηση, δεν έλαβαν anti-D προφύλαξη και γέννησαν Rhesus θετικά νεογνά, 5 εξ'αυτών (1,4%) ανέπτυξαν anti-D αντισώματα. Κανένα από αυτά τα νεογνά δεν εμφάνισε κλινική εικόνα [69]. Το αντίστοιχο ποσοστό σε μία μελέτη 115 γυναικών ήταν 3,4%. Ένα από τα τέσσερα αυτά νεογνά χρειάστηκε δύο αφαιμαξομεταγγίσεις, αλλά αναφέρθηκε να έχει φυσιολογική ανάπτυξη σε ηλικία 2 ετών [70]. Παρόλα αυτά, η Rhesus προφύλαξη μετά από αμνιοπαρακέντηση συνιστάται ήδη από τη δεκαετία του 1970 [71] και σε μια μελέτη 944 Rhesus αρνητικών γυναικών που έλαβαν anti-D ανοσοσφαιρίνη δεν σημειώθηκε καμία περίπτωση Rhesus ευαισθητοποίησης [72].

## Μητρικός έλεγχος για αιματογενώς μεταδιδόμενους ιούς

Ο κίνδυνος για μετάδοση ιού στο έμβρυο κατά τον επεμβατικό έλεγχο είναι αμελητέος και πιθανόν περιορίζεται στις εγκύους με υψηλό ιικό φορτίο [73].

## Αντιβιοτική προφύλαξη

Υπάρχει μόνο μια τυχαιοποιημένη μελέτη για την προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών (αζιθρομυκίνης) πριν από αμνιοπαρακέντηση (n=34923): παρατηρήθηκε χαμηλότερο ποσοστό αποβολών σχετιζόμενων με την επέμβαση (0,03%) και πρόωρης πρώιμης ρήξης εμβρυικών υμένων (0,06%) στην ομάδα της αζιθρομυκίνης (n=21219) έναντι των μαρτύρων (0,28% και 1,12% αντίστοιχα, n=12529) [74] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 1-**). Παρόλα αυτά, η δημοσίευση αυτής της μελέτης πυροδότησε επιστημονική και νομική διαμάχη [75-77] και τα αποτελέσματά της πρέπει να ερμηνευτούν με επιφύλαξη. Μία πολύ μικρότερη (n=1744) αναδρομική μελέτη δεν ανίχνευσε διαφορές στο ποσοστό αποβολών μεταξύ των ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε προφυλακτική αντιβίωση (αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή αζιθρομυκίνη, ποσοστό 1,3%) και τις μάρτυρες (1,2%) [78] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 2++**). Δεν υπάρχουν επαρκή ποιοτικά δεδομένα για την αξιολόγηση της χορήγησης αντιβιοτικής προφύλαξης πριν από τον επεμβατικό έλεγχο [79] και η χρήση της δεν ενθαρρύνεται επί του παρόντος από την επιστημονική κοινότητα.

## Υπερηχογράφημα πριν και μετά την επέμβαση (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4)

Πριν από την υποβολή της εγκύου σε επεμβατικό έλεγχο, θα πρέπει να ελέγχονται υπερηχογραφικά τα παρακάτω: ο αριθμός των εμβρύων και η βιωσιμότητα, η θέση του πλακούντα, η ποσότητα του αμνιακού υγρού, η ηλικία της κύησης [3]. Συνήθως πραγματοποιείται υπερηχογράφημα και μετά την επέμβαση για τον έλεγχο του εμβρυικού καρδιακού ρυθμού, του πλακούντα (για την παρουσία αιματώματος) και της ποσότητας του αμνιακού υγρού. Αυτό μπορεί να γίνει άμεσα ή μετά από μερικές ημέρες, ανάλογα με την ισχύουσα πολιτική [22].

## Αντισηψία (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 4)

Πρέπει να τηρούνται οι βασικές αρχές αντισηψίας κατά τη διάρκεια του επεμβατικού ελέγχου, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος για μητρική και εμβρυική λοίμωξη. Συνιστάται η χρήση δίσκου με αποστειρωμένα γάντια, γάζες, λαβίδες και βελόνες [3]. Πριν από την διακοιλιακή λήψη χοριακών λαχνών, την αμνιοπαρακέντηση ή τη λήψη εμβρυϊκού αίματος, το δέρμα του κοιλιακού τοιχώματος πρέπει να καθαρίζεται με αντισηπτικό διάλυμα (χλωρεξιδίνης ή ιωδιούχο) και ακολούθως να καλύπτεται με αποστειρωμένο πεδίο. Η χρήση αποστειρωμένης θήκης για τον ηχοβολέα είναι συνήθης. Εναλλακτικά, ο ηχοβολέας μπορεί να απολυμανθεί. Η χρήση αποστειρωμένου gel μίας χρήσης συνιστάται αυστηρά για την αποφυγή βακτηριακής επιλοίμωξης. Πριν από τη διακολπική CVS, εισάγεται αποστειρωμένος κολποδιαστολέας και γίνεται έκπλυση του κόλπου και του τραχήλου με αντισηπτικό διάλυμα [2,3,5].

## Τοπική αναισθησία

Μία πρόσφατη Cochrane μετα-ανάλυση συνδύασε τα αποτελέσματα από πέντε τυχαιοποιημένες μελέτες που αξιολογούσαν διαφορετικές μεθόδους αναλγησίας για την αμνιοπαρακέντηση. Δεν υπάρχει τυχαιοποιημένη μελέτη για τη CVS. Η μετα-ανάλυση αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, γενικώς, υπάρχει ελάχιστος πόνος κατά τη διάρκεια της αμνιοπαρακέντησης και άρα δεν υπάρχουν δεδομένα που να στηρίζουν την χρήση αναλγησίας [80] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:1+**). Σε πρόσφατη έρευνα στο Ηνωμένο

Βασίλειο, 89% των εξεταστών ανέφεραν τη χρήση τοπικής αναισθησίας στην CVS [47] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:3**). Πριν από τη λήψη εμβρυικού αίματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί τοπική αναισθησία για να μειωθεί ο κίνδυνος για μητρικές κινήσεις κατά τη διάρκεια της επέμβασης[62]. Δεν έχει αναφερθεί εφαρμογή τοπικής αναισθησίας πριν από τη διατραχηλική CVS.

#### **Αναφορά της επέμβασης (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4)**

Πρέπει να δίνεται στην ασθενή και στο θεράποντα ιατρό της μία αναλυτική αναφορά σχετικά με την επέμβαση. Σε αυτήν πρέπει να περιλαμβάνονται τα παρακάτω δεδομένα: η ένδειξη για τον επεμβατικό έλεγχο[2]· τα υπερηχογραφικά ευρήματα πριν από την επέμβαση[2]· η περιγραφή της επέμβασης: εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν, σημείο τρώσης, αριθμός προσπαθειών, ποσότητα δείγματος, χροιά του αμνιακού υγρού (στην αμνιοπαρακέντηση)· η βιωσιμότητα του εμβρύου· η εικόνα του πλακούντα και η ποσότητα αμνιακού μετά την επέμβαση [2]· η ομάδα Rhesus και προφύλαξη [2]· τα εργαστηριακά αποτελέσματα που ζητήθηκαν (συμβατικός καρυότυπος ή/και QF-PCR/ in situ υβριδισμός (FISH), με ή χωρίς ανάλυση με μικροσυστοιχίες) [2].

#### **Οδηγίες μετά την επέμβαση (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4)**

Ο περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας για 12-24 ώρες είναι προαιρετικός, καθώς δεν υπάρχουν αποδείξεις για την κλινική του χρησιμότητα. Δεν συνιστάται κάποια συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή, παρόλο που σε περίπτωση αξιόλογων κοιλιακών ενοχλήσεων μπορεί να δοθεί σύντομα μετά την επέμβαση παρακεταμόλη [3]. Η χρήση προγεστερόνης ή τοκολυτικών φαρμάκων (π.χ. τερβουταλίνη) μετά από αμνιοπαρακέντηση ή CVS δεν έχει αποδειχθεί ότι ωφελεί στις κλινικές εκβάσεις [79]. Γενετική συμβουλευτική μετά την επέμβαση συνιστάται μόνο σε παθολογικά αποτελέσματα [17](**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4**).

## **6. ΤΥΠΟΙ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ: ΤΙ ΑΝΙΧΝΕΥΟΥΜΕ**

Τα παρακάτω εργαστηριακά τεστ πρέπει να πραγματοποιηθούν στο εμβρυικό δείγμα που αποκτήθηκε από την επεμβατική διαδικασία: πλήρης καρυότυπος, ταχύς έλεγχος, μοριακή διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών και διάγνωση μονογονιδιακής νόσου.

#### **Πλήρης καρυότυπος (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4)**

Η συμβατική μέθοδος ανάλυσης του καρυότυπου είναι η ανάλυση στο στάδιο της μετάφασης των αμνιακών κυττάρων που καλλιιεργήθηκαν ή των πλακουντιακών μεσεγγυματικών κυττάρων που αποκτήθηκαν με αμνιοπαρακέντηση ή με CVS, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα εντός 2 εβδομάδων. Αντίθετα, η μεταφασική ανάλυση των εμβρυικών λεμφοκυττάρων που αποκτήθηκαν από ομφαλιδοκέντηση είναι διαθέσιμη σε 2-5 ημέρες. Μετά τη λήψη χοριακών λαχνών, η απευθείας ανάλυση της κυτταροτροφοβλαστικής μετάφασης είναι εφικτή και μπορεί να ολοκληρωθεί σε 5 ημέρες [17].

### Ταχείες δοκιμασίες (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 4)

Ταχείες δοκιμασίες όπως η QF-PCR (ή σπανιότερα FISH) μπορούν να πραγματοποιηθούν σε χοριακές λάχνες ή σε αμνιακό υγρό, με σκοπό να ελέγξουν για συγκεκριμένα χρωμοσώματα (21, 13, 18, X, Y). Αυτές οι δοκιμασίες παρέχουν αποτελέσματα σε 1-2 ημέρες και χρησιμοποιούνται συνήθως μετά από ένα θετικό αποτέλεσμα στον πληθυσμιακό έλεγχο ή σε έμβρυα με υπερηχογραφικά ευρήματα ή δείκτες κάποιας συνήθους ανευπλοειδίας [17]. Σε κάποιες περιπτώσεις, η χρήση του QF-PCR αντικατέστησε τον πλήρη καρυότυπο. Παρόλα αυτά, περιστασιακά αναφέρονται ανακρίβειες των αποτελεσμάτων των ταχέων δοκιμασιών (ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα). Εξαιτίας αυτού του γεγονότος, τα παθολογικά αποτελέσματα των ταχέων δοκιμασιών θα πρέπει να επιβεβαιώνονται με καλλιέργεια μετάφρασης ή να συσχετίζονται με υπερηχογραφικές ανωμαλίες, πριν από τη λήψη κλινικών αποφάσεων που σχετίζονται με τη συνέχιση της κύησης [81]. Το δικαίωμα τερματισμού της κύησης μετά από ένα μόνο παθολογικό αποτέλεσμα μίας ταχείας δοκιμασίας ποικίλει σε διαφορετικά συστήματα υγείας και εξαρτάται από την τοπική πολιτική.

### Μοριακή διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών

Οι τεχνικές μικροσυστοιχιών (π.χ. συγκριτικός γενομικός υβριδισμός σε μικροσυστοιχίες (aCGH)) εισήχθησαν πρόσφατα στο πεδίο της προγεννητικής διάγνωσης. Οι μέθοδοι αυτοί έχουν την δυνατότητα να ανιχνεύουν υπομικροσκοπικές χρωμοσωμικές ελλείψεις και διπλασιασμούς (πολυμορφισμοί αριθμού αντιγράφων (copy number variants, CNV))[17]. Διάφορες πλατφόρμες είναι διαθέσιμες και περιλαμβάνουν αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος (ανάλυση 10-400-kb), στοχευμένη αλληλούχιση (δηλ. προγεννητική 'bacterial artificial chromosome (BACS)-on-beads' (BoBs)) και μικτές συστοιχίες. Στην πρώτη μεγάλη μελέτη που συνέκρινε τον μοριακό με τον κλασικό καρυότυπο για τη προγεννητική διάγνωση, βρέθηκε ότι ο πρώτος μπορεί να ανιχνεύσει κλινικά σημαντικές παραλλαγές στο 6% εμβρύων με φυσιολογικό καρυότυπο και δομικές ανωμαλίες και στο 1.7% εκείνων που υποβλήθηκαν σε επεμβατικό έλεγχο λόγω προχωρημένης ηλικίας της μητέρας ή θετικού πληθυσμιακού ελέγχου [82]. Διάφορες μελέτες ακολούθησαν και ανέφεραν συνολική προστιθέμενη διαγνωστική απόδοση 7% και 5% με τη χρήση μοριακού καρυότυπου σε έμβρυα με συγγενείς καρδιοπάθειες ή αυξημένη αυχενική διαφάνεια αντίστοιχα [83,84]. (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2++).

Επί του παρόντος, η χρήση αυτών των τεχνικών συνιστάται σε περιπτώσεις ανατομικών ανωμαλιών [82] ή αυχενικής διαφάνειας >3.5mm το πρώτο τρίμηνο [83,84]. Σε αυτές τις κατηγορίες κύησης, ο μοριακός καρυότυπος αποδίδει αυξημένο ποσοστό πολυμορφισμών αριθμού αντιγράφων σε σύγκριση με τη συμβατική ανάλυση. Ωστόσο η χρήση τους στο γενικό πληθυσμό είναι αμφισβητούμενη λόγω της δυσχερούς ερμηνείας των αποτελεσμάτων και συμβουλευτικής στην περίπτωση πολυμορφισμών του αριθμού των αντιγράφων άγνωστης προς το παρόν κλινικής σημασίας (variants of unknown significance, VOUS). Από κάποιους έχει προταθεί το ενδεχόμενο της μη αναφοράς των VOUS, ώστε να υπερκεραστεί το πρόβλημα της συμβουλευτικής των μελλοντικών γονέων στο πλαίσιο αυτών των αβέβαιων και πιθανώς μη ασήμαντων ευρημάτων [6] (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4).

### Διάγνωση μονογονιδιακών νοσημάτων

Επεμβατικές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προγεννητική διάγνωση οποιασδήποτε μονογονιδιακής νόσο της οποίας η γονιδιακή βλάβη είναι γνωστή και ταυτοποιημένη (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4**).

## 7. ΜΗΤΡΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ

- Ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης του HBV μετά από αμνιοπαρακέντηση δεν φαίνεται να αυξάνεται σε HBeAg-αρνητικές γυναίκες.
- Ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης του HIV δεν φαίνεται να αυξάνεται σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (HAART).
- Σε κάθε περίπτωση μητρικής HBV, HCV ή HIV λοίμωξης προτιμούνται μη επεμβατικές τεχνικές. Όταν διενεργείται αμνιοπαρακέντηση, πρέπει να γίνεται προσπάθεια να αποφυγής του πλακούντα.

Σε γυναίκες με χρόνιες λοιμώξεις, η διαπλακουντιακή εισαγωγή βελόνης κατά τη διάρκεια της αμνιοπαρακέντησης θα πρέπει να αποφεύγεται. Γενικά, το ποσοστό μετάδοσης στο έμβρυο φαίνεται να εξαρτάται από το μητρικό ιικό φορτίο [85].

### Ηπατίτιδα Β (HBV)

Μια μελέτη που συνέκρινε τα ποσοστά κάθετης μετάδοσης σε νεογνά από μητέρες HBsAg-θετικές που είχαν ή δεν είχαν υποβληθεί σε αμνιοπαρακέντηση, έδειξε ότι η ομάδα της αμνιοπαρακέντησης είχε υψηλότερο συνολικό ποσοστό μετάδοσης (6,35% έναντι 2,53%). Τα ποσοστά μετάδοσης δεν διέφεραν μεταξύ της ομάδας αμνιοπαρακέντησης και των ομάδων ελέγχου όταν το ιικό φορτίο ήταν χαμηλό, ήταν όμως πολύ υψηλά στην ομάδα αμνιοπαρακέντησης (50%) για ιικά φορτία  $\geq 7 \log_{10}$  αντίγραφα/ml [85] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 2++**).

Το ποσοστό εμβρυϊκής μετάδοσης δεν φαίνεται να αυξάνεται σε HBsAg-θετικές HBeAg-αρνητικές γυναίκες συγκριτικά με τους μάρτυρες (1.5-3%), ενώ ο κίνδυνος είναι πιθανώς αυξημένος σε HBeAg-θετικές ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Ο προστατευτικός ρόλος της ανοσοπροφύλαξης ή της αντι-ιικής θεραπείας πριν από την επέμβαση, δεν διερευνήθηκε σε αυτές τις περιπτώσεις [86,87] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 2++**). Παρότι τα δεδομένα είναι περιορισμένα, ειδικά όσον αφορά τον πιθανά αυξημένο κίνδυνο σε HBeAg-θετικές γυναίκες, η Εταιρεία Μαιευτήρων-Γυναικολόγων του Καναδά συνιστά να γίνεται κάθε δυνατή προσπάθεια αποφυγής εισαγωγής της βελόνης διαμέσου ή πολύ κοντά στον πλακούντα [73].

### Ηπατίτιδα C (HCV)

Τα διαθέσιμα δεδομένα όσον αφορά την μετάδοση της HCV λοίμωξης από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια αμνιοπαρακέντησης είναι λίγα, παρότι τα ποσοστά της εμβρυϊκής λοίμωξης φαίνεται να είναι παρόμοια με τις περιπτώσεις HCV-θετικών μητέρων που δεν έχουν υποβληθεί σε αμνιοπαρακέντηση [17].



## Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Στην εποχή πριν από την ανάπτυξη των αντιρετροϊκών φαρμάκων, η αμνιοπαρακέντηση αποτελούσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου κάθετης HIV λοίμωξης. Μία αναδρομική μελέτη σε 553 νεογνά από HIV-1-θετικές μητέρες κατέγραψε ότι η αμνιοπαρακέντηση ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου κάθετης λοίμωξης, που αύξανε το κίνδυνο περίπου τέσσερις φορές (λόγος πιθανοτήτων [odds ratio] 4.1 (95% CI, 2.1–9.5) [88] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 2+**).

Η εισαγωγή της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (c-ART) άλλαξε ριζικά αυτή την εικόνα. Μια ισπανική μελέτη συνέκρινε τα αποτελέσματα από 366 HIV-θετικές μητέρες πριν και μετά το 1997, την περίοδο κατά την οποία η αντιρετροϊκή θεραπεία άρχισε να εφαρμόζεται ευρέως: τα ποσοστά κάθετης μετάδοσης σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί και σε αυτές που δεν είχαν υποβληθεί σε αμνιοπαρακέντηση ήταν 30% (3/10) και 16,2% (40/247) αντίστοιχα, πριν το 1997, και μειώθηκαν στο 0% (0/18) και 3,7% (3/81) αντίστοιχα, μετά το 1997 [89] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 2+**). Παρόμοια χαμηλά ποσοστά καταγράφηκαν μετά το 1997 και σε μια ιταλική (3,3%) [90] και μια γαλλική (0%) μελέτη [91]. Επιπρόσθετα, μια πολυκεντρική γαλλική μελέτη τόνισε την ανωτερότητα της HAART (ποσοστό μετάδοσης 0%) συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο ζιδοβουδίνης (ποσοστό μετάδοσης 6,1%) ή χωρίς θεραπεία (ποσοστό μετάδοσης 25%) σε HIV-θετικές γυναίκες που υποβλήθηκαν σε αμνιοπαρακέντηση [92] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 2++**).

Σε έγκυες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV, η μετάδοση στο έμβρυο δε φαίνεται να αυξάνεται εφόσον υποβληθούν σε παρακέντηση, έναντι αυτών που δεν θα υποβληθούν σε παρακέντηση (ομάδα ελέγχου) αν το ιικό φορτίο είναι χαμηλό, αν η ασθενής ήταν σε θεραπεία με c-ART πριν τη σύλληψη ή αν το ιικό φορτίο ήταν υψηλό αλλά η θεραπεία με c-ART ξεκίνησε τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την αμνιοπαρακέντηση [90,93].

Σύμφωνα με την Εταιρεία Μαιευτήρων – Γυναικολόγων του Καναδά, για γυναίκες που δεν βρίσκονται σε c-ART ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης αυξάνεται με την αμνιοπαρακέντηση. Όποτε είναι εφικτό, πρέπει να γίνεται έναρξη c-ART και η εξέταση να αναβάλλεται έως ότου το ιικό φορτίο καθίσταται μη ανιχνεύσιμο [73]. Παρόμοια με τον HBV και HCV, σε HIV-θετικές μητέρες πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια ώστε να αποφεύγεται η είσοδος της βελόνης δια του πλακούντα ή πολύ κοντά σε αυτόν [73].

Ο κίνδυνος της κάθετης μετάδοσης των HBV, HCV ή HIV μετά από CVS ή ομφαλιδοκέντηση δεν έχει ακόμη διερευνηθεί σε βάθος [73].

## 8. ΠΟΛΥΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ

- Τα ποσοστά εμβρυϊκής απώλειας μετά από CVS και αμνιοπαρακέντηση φαίνεται ότι είναι παρόμοια σε δίδυμες κυήσεις (**ΒΑΘΜΙΑ ΔΙΑΣΤΑΣΗΣ: C**)

Ο επεμβατικός έλεγχος σε πολύδυμες κυήσεις είναι προτιμότερο να γίνεται από ειδικό που είναι ικανός να πραγματοποιήσει εκλεκτικό τερματισμό κύησης [17]. Τα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο αποβολής μετά από επεμβατικό έλεγχο προκύπτουν από αναδρομικές μελέτες κοόρτης, καθώς δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες.

## Αμνιοπαρακέντηση σε δίδυμη κύηση

Αρκετές αναδρομικές μελέτες έχουν εκτιμήσει το ποσοστό αποβολής μετά από αμνιοπαρακέντηση σε δίδυμη κύηση. Μεταξύ των πιο πρόσφατων, μία καναδική μελέτη ασθενών-μαρτύρων ανέφερε ποσοστό απώλειας 3% μετά από αμνιοπαρακέντηση, σε σύγκριση με 0,8% στους μάρτυρες [94]. Μία ισπανική μελέτη ανέφερε 2.7% έναντι 2.6% απώλεια [95] και μία αμερικανική μελέτη ανέφερε ποσοστό απώλειας 3.2 έναντι 1.4% [96] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2+**). Μία μετα-ανάλυση που συνόψισε τα δεδομένα ανέφερε συνολικό ποσοστό εμβρυϊκής απώλειας 3.07% και 2.54% πριν τις 24 εβδομάδες. Για τις μελέτες ασθενών μαρτύρων το συγκεντρωτικό ποσοστό απώλειας σε δίδυμες κυήσεις που υποβάλλονται σε αμνιοπαρακέντηση και στους μάρτυρες ήταν 2.59% έναντι 1.53% (RR, 1.81 (95% CI, 1.02–3.19) [97]. Δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ ενός έναντι των δύο σημείων εισόδου στη μήτρα [97] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2++**).

## Λήψη τροφοβλάστης σε δίδυμες κυήσεις

Τα δεδομένα για τη CVS είναι ακόμα πιο περιορισμένα για τις δίδυμες κυήσεις. Η προαναφερθείσα μετα-ανάλυση [97] ανέφερε συγκεντρωτικό κίνδυνο 3.84% μετά από CVS σε δίδυμες κυήσεις. Δεν βρέθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ της διακοιλιακής και της διατραχηλικής προσπέλασης, της χρήσης μονής έναντι της χρήσης συστήματος διπλής βελόνης και του ενός έναντι των δύο σημείων εισόδου στη μήτρα [97] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2++**). Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό αποβολών μεταξύ της CVS και της αμνιοπαρακέντησης σε αναδρομικές μελέτες που συγκρίνουν τις δύο μεθόδους. Μία μελέτη που περιλάμβανε δεδομένα από τα έτη 1984-1990 ανέφερε ποσοστό αποβολής 3.2% μετά από CVS έναντι 2.9% μετά από αμνιοπαρακέντηση [98]. Παρόμοια δεδομένα αναφέρθηκαν σε πιο πρόσφατη μελέτη, με ποσοστό αποβολής 3.85% και 4% μετά από CVS και αμνιοπαρακέντηση αντίστοιχα [99] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ: 2+**). Τα δεδομένα για τη σύγκριση του ποσοστού αποβολών της CVS έναντι του προϋπάρχοντα κινδύνου σε δίδυμα είναι ανεπαρκή.

## Κυήσεις με τρία ή περισσότερα έμβρυα

Υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με τον κίνδυνο αποβολής μετά από επεμβατικές διαδικασίες σε πολύδυμες (>2 έμβρυα) κυήσεις.

## Χοριονικότητα και χαρτογράφηση

Πριν από τη διενέργεια κάποιας επεμβατικής μεθόδου σε πολύδυμη κύηση, είναι ζωτικής σημασίας να χαρτογραφηθούν με ακρίβεια η χοριονικότητα και η πλακουντοποίηση και τα δίδυμα να επονομαστούν (με διαγράμματα), και να σημειωθεί εάν το φύλο τους είναι διαφορετικό [3,100,101].

## Τεχνική αμνιοπαρακέντησης σε δίδυμη κύηση

Η τεχνική της αμνιοπαρακέντησης σε δίδυμη κύηση ποικίλει ανάλογα με τη χοριονικότητα [98,101].

#### *Αμνιοπαρακέντηση σε διχοριονικά δίδυμα*

Σε διχοριονική δίδυμη κύηση, συστήνεται δειγματοληψία και από τους δύο σάκους. Με την τεχνική δύο τρώσεων (μία για κάθε σάκο) υπάρχει χαμηλός κίνδυνος (1,8%) δειγματοληψίας από τον ίδιο σάκο δύο φορές [101]. Για να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα μπορεί να γίνει έγχυση χρωστικής (indigo carmine) στον πρώτο σάκο σε αμφίβολες περιπτώσεις ή σε περισσότερα από δύο έμβρυα. Η χρήση κυανού του μεθυλενίου ως χρωστικής έχει εγκαταλειφθεί λόγω του αυξημένου κινδύνου εμβρυικών ανωμαλιών (ατρησία νήστιδας) [102,103] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2+**). Η τεχνική μονήρους τρώσης με διαμεμβρανική προσέγγιση μεταξύ των διδύμων αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή. Στην περίπτωση αυτή, τα πρώτα 1-2 ml αμνιακού υγρού θα πρέπει να απορρίπτονται ώστε να αποφεύγεται επιμόλυνση από το πρώτο δίδυμο[101]. Ο κίνδυνος της εμβρυικής απώλειας δεν έχει βρεθεί να είναι αυξημένος με την τεχνική των δύο έναντι του ενός σημείου εισόδου[99] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:2+**).

#### *Αμνιοπαρακέντηση σε μονοχοριονικά διαμνιακά δίδυμα*

Σε μονοχοριονικά διαμνιακά δίδυμα, η δειγματοληψία από τον ένα μόνο σάκο ενδείκνυται όταν η χοριονικότητα έχει καθοριστεί ευκρινώς υπερηχογραφικά πριν από τις 14 εβδομάδες κύησης και η εμβρυική ανάπτυξη και ανατομία συμβαδίζουν. Εάν δεν ισχύουν τα παραπάνω, θα πρέπει να σκεφτούμε διπλή δειγματοληψία[101] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4**). Η μέθοδος διπλής δειγματοληψίας μπορεί επίσης να ληφθεί ως ενδεχόμενο μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση ή στην περίπτωση μη συμβατής ανωμαλίας/ανάπτυξης (μικρός κίνδυνος για διαφορετικό καρυότυπο). Εάν υπάρχει κλινική ένδειξη για διπλή δειγματοληψία συνιστάται η τεχνική εισόδου από δύο σημεία προς αποφυγή ιατρογενούς μονοαμνιοτικότητας [101] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4**).

#### **Τεχνική λήψης τροφοβλάστης σε δίδυμη κύηση**

Η τεχνική δειγματοληψίας της CVS σε πολύδυμες κύσεις πρέπει επίσης να προσαρμόζεται στη χοριονικότητα [97].

#### **CVS σε διχοριονικά δίδυμα**

Σε διχοριονικά δίδυμα που υποβάλλονται σε διακοιλιακή CVS μπορεί να εφαρμοστούν είτε δύο χωριστές εισοδοί, μία σε κάθε τροφοβλαστική περιοχή, είτε τεχνική μονής εισόδου με διαδοχική δειγματοληψία από τους δύο πλακούντες (διπλή βελόνη με μονή εξωτερική διάμετρο 18-19G και δύο ξεχωριστές εσωτερικές 20G, μία για κάθε πλακούντα). Στη διατραχηλική CVS συνιστώνται δύο βιοψίες, μία σε κάθε πλακουντιακή θέση [101] (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4**). Σφάλμα κατά τη δειγματοληψία ή ανακριβής δειγματοληψία

αναφέρονται στο 3-4% των περιπτώσεων [101]. Η επιμόλυνση του τροφοβλαστικού ιστού με συνυπάρχοντα κύτταρα από διαφορετικό πλακούντα στο ίδιο δείγμα περιγράφεται στο 1% των CVS σε δίδυμα [104]. Για να μειωθεί ο κίνδυνος για αναξιόπιστα και ανακριβή αποτελέσματα, συστήνεται δειγματοληψία πλακούντα κοντά στην έκφυση της ομφαλίδας και αποφυγή της περιοχής κοντά στη διαχωριστική μεμβράνη. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός διακοιλιακής και διατραχηλικής προσπέλασης (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4**).

*Λήψη τροφοβλάστης σε μονοχοριονικά δίδυμα (ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ:4)*

Σε μονοχοριονικά δίδυμα, συνιστάται προσέγγιση μονήρους δειγματοληψίας γύρω από τον αμνιακό ισημερινό. Σε περίπτωση εξωσωματικής γονιμοποίησης ή σε περίπτωση μη συμβατής ανωμαλίας/ανάπτυξης πρέπει να εξετάζεται η μετάβαση σε αμνιοπαρακέντηση με την προσέγγιση της διπλής δειγματοληψίας (λόγω του μικρού κινδύνου για διαφορετικό καρυότυπο στις περιπτώσεις αυτές) [101].

## **9. ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΠΡΙΝ ΤΙΣ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ**

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα όσον αφορά την διακοπή της θρομβοπροφύλαξης πριν τις επεμβατικές διαδικασίες στο έμβρυο. Συστάσεις μπορεί να εξάγονται από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε άλλους τύπους διαδερμικών επεμβατικών πράξεων, μεταξύ των οποίων οι βιοψίες ήπατος. Όσον αφορά την προφυλακτική δόση της ασπιρίνης και της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, η διακοπή πριν την επεμβατική διαδικασία δεν δικαιολογείται κλινικά. Παρόλα αυτά, η παράλειψη μίας δόσης ηπαρίνης φαίνεται να είναι ορθή πρακτική [105,106].

## **10. AUDIT**

Κάθε εξεταστής πρέπει να διενεργεί τον δικό του ποιοτικό έλεγχο συγκεντρώνοντας τις παρακάτω παραμέτρους: τον αριθμό των ετήσιων επεμβάσεων που πραγματοποιεί, τον αριθμό των δειγμάτων που είχαν ανεπαρκές υλικό, τον αριθμό των δειγμάτων με αιματηρό αμνιακό υγρό, τον αριθμό των επεμβάσεων στις οποίες χρειάστηκαν περισσότερες από μια εισοδοί, την έκβαση της κύησης (συμπεριλαμβανομένων του αριθμού των αποβολών και το διάστημα που μεσολάβησε μετά την επέμβαση, εκροή αμνιακού, πρόωρη κύηση, ρήξη μεμβρανών), άλλες επιπλοκές της κύησης [22].

## **11. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

Η εκπαίδευση στις επεμβατικές διαδικασίες πρέπει να ξεκινά πάνω σε κάποιο μοντέλο/εξομοιωτή, ώστε να γίνει εξάσκηση στην απεικόνιση της διαδρομής της βελόνης εντός του υπερηχογραφικού παραθύρου, έτσι ώστε ολόκληρη η βελόνη να παραμένει ορατή σε όλη τη διάρκεια της διαδικασίας, εξασφαλίζοντας την ασφάλεια αυτής. Η κλινική εκπαίδευση θα πρέπει να ξεκινά με "απλές" αμνιοπαρακεντήσεις (π.χ. οπίσθιος πλακούντας

με επαρκή ποσότητα αμνιακού υγρού) ή λήψεις χοριακών λαχνών (π.χ. σε εύκολα προσβάσιμο πλακούντα) ή σε γυναίκες που είναι σε διαδικασία διακοπής κύησης και όταν αυτό επιτρέπεται. Ο ελάχιστος αριθμός επεμβάσεων που είναι απαραίτητος για έναν εξεταστή, ώστε να επιτύχει τη βέλτιστη ικανότητα διεκπεραίωσής τους, ποικίλει αρκετά στη βιβλιογραφία (από 45 έως 300). Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τους περισσότερους, δεν αναμένεται [2] περαιτέρω βελτίωση μετά από 100 επεμβάσεις που ο εξεταστής θα πραγματοποιήσει αυτόνομα.

## **ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΗΣ ΟΔΗΓΙΑΣ**

Η Οδηγία αυτή αναπτύχθηκε εκ μέρους της Διεθνούς Εταιρείας Υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία (ISUOG) από τους:

**T. Ghi**, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Parma, Parma, Italy

**A. Sotiriadis**, Department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

**P. Calda**, Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University in Prague, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic

**F. Da Silva Costa**, Monash Ultrasound for Women and Perinatal Services, Monash Medical Centre, Melbourne, Victoria, Australia

**N. Raine-Fenning**, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK – Nurture Fertility, The Fertility Partnership

**Z. Alfirevic**, Department of Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, UK

**G. McGillivray**, Victorian Clinical Genetics Services, Mercy Hospital for Women, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia

Σύμβουλοι διετέλεσαν οι:

R. Fareeduddin, F. Prefumo, A. Borrell, A. Khalil, M. Bebbington and M. Vicea Calomfirescu.

Η οδηγία αυτή ελέγχθηκε από την Επιτροπή Κλινικών Προτύπων.

Εξωτερικοί κριτές της Οδηγίας ήταν οι:

M. D. Kilby, Centre for Women's and Children's Health, University of Birmingham and Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Foundation Trust, Birmingham, UK

S. Suresh, Mediscan, Mylapore, Chennai, India

Η τελική έκδοση είναι ευθύνη της Επιτροπής Κλινικών Προτύπων της ISUOG.

Η διαδικασία αναθέρωσης της οδηγίας θα αρχίσει σε 4 χρόνια, εκτός εάν τα στοιχεία δείξουν ότι είναι απαραίτητη αναθέρωση συντομότερα.

## ΠΑΡΑΘΕΣΗ

Οι οδηγίες αυτές θα πρέπει να παρατίθενται ως: «Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G, on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 256–268»

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sarto GE. Prenatal diagnosis of genetic disorders by amniocentesis. *Wis Med J* 1970; **69**: 255–260.
2. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. *Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling*. Green-top Guideline No. 8, June 2010.
3. Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, Allen VM, Langlois S; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005–techniques for prenatal diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; **27**: 1048–1062.
4. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; **27**: 1–7.
5. Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borobio V, Bennasar M, Gonc'e A, Mart'inez JM, Borrell A. How to perform an amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 727–731.
6. Athanasiadis AP, Pantazis K, Goulis DG, Chatzigeorgiou K, Vaitsi V, Assimakopoulos E, Tzeveleki F, Tsalikis T, Bontis JN. Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 761–765.
7. Uludag S, Aydin Y, Ibrahimova F, Madazli R, Sen C. Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. *J Perinat Med* 2010; **38**: 597–600.
8. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, Vizzone A. Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure? *Prenat Diagn* 1994; **14**: 803–806.
9. Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwartz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**: 868–872.
10. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; **76**: 728–732.
11. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 607–615.
12. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; **1**: 1287–1293.
13. Calda P, Brestak M. Amniocentesis vs standard syringe technique for amniocentesis: experience with 1219 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**: 593.
14. Nuss S, Brebaum D, Grond-Ginsbach C. Maternal cell contamination in amniotic fluid samples as a consequence of the sampling technique. *Hum Genet* 1994; **93**: 121–124.
15. Hockstein S, Chen PX, Thangavelu M, Pergament E. Factors associated with maternal cell contamination in amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1998; **92**: 551–556.
16. Welch RA, Salem-Elgharib S, Wiktor AE, Van Dyke DL, Blessed WB. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 189–191.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; **110**: 1459–1467.
18. Johnson JM, Wilson RD, Winsor EJ, Singer J, Dansereau J, Kalousek DK. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis versus

- midtrimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1996; **11**: 85–93.
19. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJ, Kalousek D. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997; **12**: 97–101.
20. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet* 1998; **351**: 242–247.
21. Farrell SA, Summers AM, Dallaire L, Singer J, Johnson JA, Wilson RD. Club foot, an adverse outcome of early amniocentesis: disruption or deformation? CEMAT. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. *J Med Genet* 1999; **36**: 843–846.
22. Köhler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T; DEGUM. [DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall Med* 2013; **34**: 435–440.
23. O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, Pasquini L, Kumar S. Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007; **27**: 1000–1004.
24. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 16–26.
25. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group. The risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first trimester risk screening for Down syndrome – a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 38–44.
26. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial; NICHD EATA Trial Group. *Obstet Gynecol* 2004; **103**: 1164–1173.
27. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: 937–939.
28. Cross HE, Maumenee AE. Ocular trauma during amniocentesis. *Arch Ophthalmol* 1973; **90**: 303–304.
29. Epley SL, Hanson JW, Cruikshank DP. Fetal injury with midtrimester diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1979; **53**: 77–80.
30. Cambiaghi S, Restano L, Cavalli R, Gelmetti C. Skin dimpling as a consequence of amniocentesis. *J Am Acad Dermatol* 1998; **39**: 888–890.
31. Sepúlveda W, Quiroz V, Fernández R. [Trauma of the fetal vessels during amniocentesis]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1984; **49**: 99–103.
32. Eller KM, Kuller JA. Porencephaly secondary to fetal trauma during amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1995; **85**: 865–867.
33. Squier M, Chamberlain P, Zaiwalla Z, Anslow P, Oxbury J, Gould S, McShane MA. Five cases of brain injury following amniocentesis in mid-term pregnancy. *Dev Med Child Neurol* 2000; **42**: 554–560.
34. Okyay RE, Gode F, Saatli B, Guclu S. Late-onset maternal mortality after amniocentesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; **158**: 367–368.
35. Bodner K, Wierrani F, Bodner-Adler B. Maternal sepsis due to *Clostridium perfringens* after 2nd-trimester genetic amniocentesis. *J Obstet Gynaecol* 2011; **31**: 339–340.
36. Pinette MG. Maternal death after second-trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2005; **106**: 409.
37. Elchalal U, Shachar IB, Peleg D, Schenker JG. Maternal mortality following diagnostic 2nd-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 2004; **19**: 195–198.
38. Plachouras N, Sotiriadis A, Dalkalitsis N, Kontostolis E, Xiroptamos N, Paraskevaidis E. Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004; **104**: 1244–1247.
39. Hess LW, Anderson RL, Golbus MS. Significance of opaque discolored amniotic fluid at second-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1986; **67**: 44–46.
40. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 19–24.
41. Towner D, Currier RJ, Lorey FW, Cunningham GC, Greve LC. Miscarriage risk from amniocentesis performed for abnormal maternal serum screening. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 608.e1–5.
42. Harper LM, Cahill AG, Smith K, Macones GA, Odibo AO. Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling.

*Obstet Gynecol* 2012; **119**: 745–751.

43. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital, Anshan, China. Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic cells during early pregnancy. *Chin Med J (Engl)* 1975; **1**: 117–126.
44. Niazi M, Coleman DV, Loeffler FE. Trophoblast sampling in early pregnancy. Culture of rapidly dividing cells from immature placental villi. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; **88**: 1081–1085.
45. Young C, von Dadelszen P, Alfirevic Z. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **1**: CD000114.
46. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992; **327**: 594–598.
47. Carlin AJ, Alfirevic Z. Techniques for chorionic villus sampling and amniocentesis: a survey of practice in specialist UK centres. *Prenat Diagn* 2008; **28**: 914–919.
48. Battagliarin G, Lanna M, Coviello D, Tassis B, Quarenghi A, Nicolini U. A randomized study to assess two different techniques of aspiration while performing transabdominal chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 169–172.
49. von Dadelszen P, Sermer M, Hillier J, Allen LC, Fernandes BJ, Johnson JA, Shime J, Winsor EJ, Ryan G. A randomised controlled trial of biopsy forceps and cannula aspiration for transcervical chorionic villus sampling. *BJOG* 2005; **112**: 559–566.
50. Mastroiacovo P, Botto LD, Cavalcanti DP, Lalatta F, Selicorni A, Tozzi AE, Baronciani D, Cigolotti AC, Giordano S, Petroni F, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case–control study. *Am J Med Genet* 1992; **44**: 856–864.
51. Botto LD, Olney RS, Mastroiacovo P, Khoury MJ, Moore CA, Alo CJ, Costa P, Edmonds LD, Flood TJ, Harris JA, Howe HL, Olsen CL, Panny SR, Shaw GM. Chorionic villus sampling and transverse digital deficiencies: evidence for anatomic and gestational-age specificity of the digital deficiencies in two studies. *Am J Med Genet* 1996; **62**: 173–178.
52. Brambati B, Lanzani A, Tului L. Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling: efficiency and risk evaluation of 2,411 cases. *Am J Med Genet* 1990; **35**: 160–164.
53. Papp C, Beke A, Mezei G, Tóth-Pál E, Papp Z. Chorionic villus sampling: a 15-year experience. *Fetal Diagn Ther* 2002; **17**: 218–227.
54. Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2008; **112**: 813–819.
55. Donner C, Simon P, Karioun A, Delneste D, Abramowicz M, Cochaux P, Rodesch F. Experience with 1251 transcervical chorionic villus samplings performed in the first trimester by a single team of operators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; **60**: 45–51.
56. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary J, Fowler S, Grønning K. Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; **340**: 1237–1244.
57. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **3**: CD003252.
58. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Chorionic villus sampling and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **283**: 1175–1181.
59. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatziniolaou F, Chatzistamatiou K, Assimakopoulos E, Chasiakos D. Fetal growth impairment after first-trimester chorionic villus sampling: a case–control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 **29**: 1–5.
60. Akolekar R1, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 38–45.
61. Orlandi F, Damiani G, Jakil C, Rossi C, Maggio A, Scola B, Cittadini E, Quartararo P. Clinical results and fetal biochemical data in 140 early second trimester diagnostic cordocenteses. *Acta Eur Fertil* 1987; **18**: 329–333.
62. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Sep; **209**: 170–180.
63. Nicolaidis P, Nicolini U, Fisk NM, Tannirandorn Y, Nasrat H, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein for rapid karyotyping in the second and third trimesters. *Br J Radiol* 1991; **64**: 505–509.



64. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **184**: 719–723.
65. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; **98**: 892–897.
66. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Michalas S. Fetal blood sampling--indication-related losses. *Prenat Diagn* 1998; **18**: 934–940.
67. Liao C, Wei J, Li Q, Li L, Li J, Li D. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *Int Gynecol Obstet* 2006; **93**: 13–17.
68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No. 22. London: RCOG Press, March 2011. <http://obgyn2015.org/wp-content/uploads/2015/11/Rh-negative-and-AntiD.pdf>.
69. Tabor A, Jerne D, Bock JE. Incidence of rhesus immunisation after genetic amniocentesis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; **293**: 533–536.
70. Murray JC, Karp LE, Williamson RA, Cheng EY, Luthy DA. Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet* 1983; **16**: 527–534.
71. Henrion R, Papa F, Rouvillois JL, Henrion-G'eaunt E. [Early amniocentesis, 1061 punctures and 1000 pregnancies]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1979; **8**: 603–611.
72. Brandenburg H, Jahoda MG, Pijpers L, Wladimiroff JW. Rhesus sensitization after midtrimester genetic amniocentesis. *Am J Med Genet* 1989; **32**: 225–226.
73. Gagnon A, Davies G, Wilson RD; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chitaya DT, Gagnon A, Johnson JA, MacDonald W, Murphy-Kaulbeck L, Okun N, Pastuck M; Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; **36**: 648–655.
74. Giorlandino C, Cignini P, Cini M, Brizzi C, Carcioppolo O, Milite V, Coco C, Gentili P, Mangiafico L, Mesoraca A, Bizzoco D, Gabrielli I, Mobili L. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 606–612.
75. Alfirevic Z, Pilu G. Antibiotic prophylaxis for amniocentesis. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 1094.
76. Ferrazzi E. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2010; **30**: 188.
77. Hobbins JC, Pilu G, Abuhumad A, Alfirevic Z, Bahado-Singh RO, Benacerraf BR, Berkowitz RL, Cetin I, Copel JA, Eik-Nes S, Frusca T, Galan HL, Guaschino S, Mahoney MJ, Marsal K, Malinger G, Marconi AM, Martinelli P, Moore TR, Papageorghiou AT, Platt LD, Rizzo N, Tabor A, Thilaganathan B, Timor-Tritsch IE, Todros T, Yagel S. Antibiotic prophylaxis before amniocentesis. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 1213–1214.
78. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn* 2007; **27**: 956–959.
79. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Technique modifications for reducing the risks from amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **8**: CD008678.
80. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Analgesia for amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **11**: CD008580.
81. Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: an ACMG/ASHG position statement. Technical considerations. American College of Medical Genetics. *Genet Med* 2000; **2**: 356–361.
82. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, Savage M, Platt LD, Saltzman D, Grobman WA, Klugman S, Scholl T, Simpson JL, McCall K, Aggarwal VS, Bunke B, Nahum O, Patel A, Lamb AN, Thom EA, Beaudet al, Ledbetter DH, Shaffer LG, Jackson L. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012; **367**: 2175–2184.
83. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, Haak MC. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 27–35.
84. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, Borrell A. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 650–658.
85. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, Liang D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014;

60: 523–529.

86. Towers CV, Asra T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **184**: 1514–1518.
87. Grosheide PM, Quartero HW, Schalm SW, Heijtkink RA, Christiaens GC. Early invasive prenatal diagnosis in HBsAg-positive women. *Prenat Diagn* 1994; **14**: 553–558.
88. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; **12**: 513–520.
89. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Córdoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; **108**: 137–141.
90. Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, Marini S, Matrone R, Pardi G; Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 437–442.
91. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaud N, Mechali D, Rotten D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; **140**: 212–217.
92. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, Blanche S, Tubiana R, Rouzioux C, Warszawski J; ANRS French Perinatal Cohort (EPF). Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**: 160.e1–9.
93. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 1999; **94**: 897–908.
94. Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; **28**: 512–518.
95. Lenis-Cordoba N, Sánchez MA, Bello-Munoz JC, Sagala-Martinez J, Campos N, Carreras-Moratonas E, Cabero-Roura L. Amniocentesis and the risk of second trimester fetal loss in twin pregnancies: results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; **26**: 1537–1541.
96. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**: 257.e1–6.
97. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 128–134.
98. Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993; **82**: 49–56.
99. Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am J Obstet Gynecol* 2010; **202**: 365.e1–5.
100. Pergament E, Schulman JD, Copeland K, Fine B, Black SH, Ginsberg NA, Frederiksen MC, Carpenter RJ. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat Diagn* 1992; **12**: 377–384.
101. Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; **33**: 754–767.
102. Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, Boogert A, Fisher CC, Robertson R, Wass DM. A cohort study of pregnancy outcome after amniocentesis in twin pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; **11**: 200–213.
103. McFadyen I. The dangers of intra-amniotic methylene blue. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; **99**: 89–90.
104. Weisz B, Rodeck C. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2005; **25**: 751–758.
105. Butwick AJ, Carvalho B. Anticoagulant and antithrombotic drugs in pregnancy: what are the anesthetic implications for labor and cesarean delivery? *J Perinatol* 2011; **31**: 73–84.

106. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, Saad WA; Standards of Practice Committee, with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2012; **23**: 727–736.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1** Βαθμίδες συστάσεων και επίπεδα δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις οδηγίες

### *Ταξινόμηση των επιπέδων δεδομένων*

- 1++ Υψηλής ποιότητας μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων μελετών ή τυχαιοποιημένες μελέτες με πολύ χαμηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος
- 1+ Σωστά πραγματοποιημένες μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων μελετών ή τυχαιοποιημένες μελέτες με χαμηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος
- 1- Μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων μελετών ή τυχαιοποιημένες μελέτες με υψηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος
- 2++ Υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών ασθενών-μαρτύρων ή κοόρτης ή μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή κοόρτης με πολύ χαμηλό κίνδυνο για συγχυτικούς παράγοντες, συστηματικό σφάλμα ή συμπτωματικά ευρήματα και υψηλή πιθανότητα η συσχέτιση να είναι αιτιολογική
- 2+ Σωστά πραγματοποιημένες μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή κοόρτης με χαμηλό κίνδυνο για συγχυτικούς παράγοντες, συστηματικό σφάλμα ή συμπτωματικά ευρήματα και μέτρια πιθανότητα η συσχέτιση να είναι αιτιολογική
- 2- Μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή κοόρτης με υψηλό κίνδυνο για συγχυτικούς παράγοντες, συστηματικό σφάλμα ή συμπτωματικά ευρήματα και σημαντικό κίνδυνο η συσχέτιση να είναι αιτιολογική
- 3 Μη αναλυτικές μελέτες, π.χ. αναφορές περιστατικών ή αναφορές σειρών περιστατικών
- 4 Γνώμη ειδικών

### *Βαθμίδες συστάσεων*

- A Τουλάχιστον μία μετα-ανάλυση, συστηματική ανασκόπηση ή τυχαιοποιημένη μελέτη που ταξινομήθηκε ως 1++ και είναι άμεσα εφαρμόσιμη στον στοχευόμενο πληθυσμό, ή συστηματική ανασκόπηση η τυχαιοποιημένες μελέτες ή ένα σύνολο δεδομένων που αποτελούνται πρωτίστως από μελέτες που έχουν βαθμολογηθεί ως 1+, είναι άμεσα εφαρμόσιμα στον στοχευόμενο πληθυσμό και συνολικά εμφανίζουν συνεπή αποτελέσματα
- B Σύνολο δεδομένων που περιλαμβάνει μελέτες που έχουν βαθμολογηθεί ως 2++, είναι άμεσα εφαρμόσιμα στον στοχευόμενο πληθυσμό και συνολικά εμφανίζουν συνεπή αποτελέσματα ή προβαλλόμενα στοιχεία από μελέτες που βαθμολογήθηκαν ως 1++ ή 1+
- C Σύνολο δεδομένων που περιλαμβάνει μελέτες που έχουν βαθμολογηθεί ως 2+, είναι άμεσα εφαρμόσιμα στον στοχευόμενο πληθυσμό και συνολικά εμφανίζουν συνεπή αποτελέσματα ή προβαλλόμενα στοιχεία από μελέτες που βαθμολογήθηκαν ως 2++
- D Δεδομένα επιπέδου 3 ή 4, ή προβαλλόμενα δεδομένα από μελέτες που βαθμολογήθηκαν ως 2+
- Σημείο ορθής πρακτικής Συνιστώμενη βέλτιστη πρακτική βασιζόμενη στην κλινική εμπειρία της ομάδας ανάπτυξης της οδηγίας