

Cook® Chorionic Villus Sampling Set	EN 3
Souprava na odběr choriových klků Cook®	CS 6
Cook® chorion villus-prøvetagningsset	DA 9
Cook® Chorionzottenbiopsie-Set	DE 12
Σετ δειγματοληψίας χοριακής λάχνης Cook®	EL 16
Equipo de muestreo de vellosidades coriónicas Cook®	ES 20
Set Cook® pour prélèvement de villosités chorioniques	FR 23
Cook® chorionboholy-mintavevő készlet	HU 27
Set per villocentesi Cook®	IT 30
Cook® chorionvillusbiopsieset	NL 34
Cook® koriontottprøvesett (CVS-sett)	NO 38
Zestaw do biopsji kosmówki Cook®	PL 41
Conjunto de colheita de amostra de vilosidade coriônica Cook®	PT 45
Cook® provtagningsset för chorionvilli	SV 48





## COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

### PROFESSIONAL LABELING AND DIRECTIONS FOR USE

#### COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET STERILE SINGLE USE/DISPOSABLE

#### DESCRIPTION

The Cook Chorionic Villus Sampling (CVS) Set is designed to provide the physician with a means to obtain a sample of tissue from the chorion frondosum transcervically.

The Cook CVS Set is sterile and disposable and consists of a flexible plastic tube. The catheter has a formed distal tip and a proximally mounted Luer connector. Integral to the catheter is a removable stainless steel stylet which is visible under ultrasound.

#### INDICATIONS FOR USE

The Cook CVS Set is indicated for use in obtaining chorionic tissue samples transcervically for the purpose of prenatal diagnosis of genetic abnormalities **during weeks 10-12 of pregnancy.**

**CAUTION: Sterile if the package is unopened or undamaged. Do not use if package is broken.**

#### CONTRAINDICATIONS

The use of the Cook CVS Set is contraindicated when one or more of the following conditions exist:

- Signs of intrauterine infection or gonorrheal pelvic infection;
- Atypical anatomy of the cervix or uterus which makes a successful sampling unlikely, or situations requiring extreme flexion of the uterus;
- Known or suspected uterine or cervical malignancy including an unresolved abnormal pap smear.

#### ACUTE ADVERSE EFFECTS OF THE DEVICE

Adverse effects reported within the first week post procedure period with use of the Cook CVS Set during a study of 4537 patients included the following:

1. **Maternal Bleeding:** Maternal spotting and/or bleeding was reported in 439 of 4537 sampled patients (9.7%). This can be potentially minimized by passage of a catheter through the cervical os **no more than two times per pregnancy**, and by utilizing a new catheter for each attempt, and by careful passage of the catheter utilizing ultrasound guidance.
2. **Cramping:** 26 of 4537 patients (0.6%)
3. **Fluid Leakage:** 6 of 4537 patients (0.1%)
4. **Pain:** 43 of 4537 patients (0.9%)
5. **Flu-like Symptoms:** 3 of 4537 patients (0.07%)
6. **Placental Separation:** 3 of 4537 patients (0.07%)
7. **Hypoglycemic Seizure:** 1 of 4537 patients (0.02%) experienced an acute hypoglycemic seizure following the procedure. The patient was a known diabetic and the seizure was not felt to have been directly procedure related.

#### LONG TERM ADVERSE EFFECTS FOLLOWING CVS

Adverse effects occurring in the Cook CVS clinical study in the 4363 patients with long term follow-up data included the following:

1. **Spontaneous Abortion:** Spontaneous abortion was reported in 163 of the 4363 patients available for follow up (3.7%). This adverse effect can potentially be minimized by ultrasound examination immediately prior to the procedure to ensure viability of the pregnancy and by utilizing safe sampling techniques.  
Additionally, this risk can be minimized by using a new sterile catheter for each cervical os pass and by making a maximum of two passages through the os per pregnancy in order to attempt to obtain the tissue sample.
2. **Oromandibular/Limb Dystrophies (OM/LD):** Oromandibular/Limb Dystrophy (OM/LD) is a condition in which a child is born with shortened and/or missing digits or limbs, and/or malformed lower jaw and mouth. Some authors have suggested a link between CVS and OM/LD (See warnings for further discussion).

OM/LD was observed in 3 of 4363 (0.068%) pregnancies during the clinical investigation.

#### POTENTIAL ADVERSE EFFECTS

The CVS procedure in general has the potential for producing the conditions listed below. However, none of these potential adverse reactions were observed during the clinical investigation of the Cook CVS Set in 4537 patients.

1. **Infection:** The potential risk for infection can be minimized by adherence to appropriate aseptic techniques, proper pre-procedural vaginal cleaning and sterilization of the equipment used for the procedure. Also, the risk of infection can be potentially decreased by using a new catheter for each cervical os pass and by making no more than two passes through the cervical os per pregnancy.
2. **Septic Shock:** There is a potential risk of morbidity, including death, from septic shock secondary to an infection introduced from the CVS procedure. This possibility can be minimized by adherence to appropriate aseptic techniques, proper pre-procedural vaginal cleaning and sterilization of the equipment used in the procedure. Also, using a new sterile catheter for each pass through the cervical os and making no more than two passes through the cervix per pregnancy will potentially minimize the risk.
3. **Rh Sensitization:** There is a risk of Rh sensitization in Rh negative women. This possibility can be minimized by administering a RhoGAM injection to all Rh negative women after the procedure.

4. **Fetal Bleeding:** This potential risk may be minimized by careful ultrasound examination prior to the procedure and by cautious passage of the catheter under ultrasound guidance during the procedure.
5. **Uterine Perforation:** This potential risk can be minimized by careful passage of the catheter under ultrasound guidance.
6. **Intrauterine Growth Retardation:** There is a theoretical risk of intrauterine growth retardation as a result of the CVS procedure.
7. **Intrauterine Death:** An increased risk of intrauterine death is known to be associated with significant interruption of the fetal blood supply by chorionic (placental) damage or intrauterine infection. Adherence to CVS safety procedures will minimize the potential risk in terms of the procedure.

## WARNINGS

- Risk of Oromandibular/Limb Dystrophies (OM/LD)

Oromandibular/Limb Dystrophy (OM/LD) is a condition in which a child has shortened and/or missing digits or limbs, and/or malformed lower jaw and mouth. Some authors have suggested a link between CVS and OM/LD.

Data exist from clinical studies which suggest an increased risk of OM/LD associated with CVS procedures performed **prior to 10 weeks gestation**.<sup>1</sup> Incidents of OM/LD have also been reported when the CVS procedure was performed from 10-12 weeks gestation.<sup>2</sup> These reports describe CVS procedures done trans-abdominally and transcervically. One study of births in the general population showed OM/LD defects to occur at a rate of approximately 5.4 per 10,000 live births (0.054%).<sup>3</sup>

OM/LD was observed in 3 of 4363 (0.068%) pregnancies with known outcomes during the clinical investigation of the Cook CVS Set.

The three clinical study cases were first published by Burton et. al.<sup>4</sup> A second article by the same authors<sup>5</sup> stated that a fourth case of OM/LD had been observed following the use of the Cook CVS Set. However, after investigation, it was found that this particular patient had *not* had CVS performed using the Cook CVS Set and the published report was in error.<sup>6</sup>

**Due to the risk of OM/LD, it is essential to perform a detailed ultrasound study of the gestational sac and uterus before the procedure in order to assure a correct assessment of the gestational age of the fetus, as well as fetal and uterine anatomical locations, and to restrict the number of sampling attempts per pregnancy.**

- Number of Attempts to Obtain a Sample of Tissue

The clinical studies have shown that the total fetal loss rate increased directly with the number of passes made with a catheter through the cervical os in order to obtain a tissue sample. **It is strongly recommended that no more than two catheter passes through the cervical os be made per pregnancy in order to attempt to obtain tissue.** In the clinical study of the Cook CVS Set, the loss rate after the CVS procedure was 4.2% with one attempt, 7.0% after two attempts and 10.4% after three attempts.

- Single Use Catheter

**Each sampling pass attempt through the cervical os must be done with a new sterile catheter.**

- Post-Procedure Symptoms

In the acute post procedure period, the patient must be advised to report **immediately** to her health care provider all abnormal conditions such as abdominal cramping, flu-like symptoms, fever, vaginal discharge, or severe bleeding.

## PRECAUTIONS

- Multiple Pregnancies

Insufficient clinical data are available concerning the safety and effectiveness of the procedure in multiple pregnancy situations (e.g., twins). The procedure is therefore not recommended in this circumstance.

- Intrauterine Devices

Insufficient clinical data are available concerning the safety and effectiveness of chorionic villus sampling in the presence of an intrauterine device. Therefore, the procedure is not recommended for patients with an intrauterine device.

## PATIENT INFORMATION

- Patient Counseling

Prior to the procedure, the physician, nurse, genetic counselor, or other trained health care professional must provide the patient with the document entitled "Patient Information: Chorionic Villus Sampling During Pregnancy". *In addition*, the patient should be given thorough genetic counseling, be encouraged to ask questions, and review the procedure options available for fetal genetic diagnosis. The risk/benefit situation for individual patients must be thoroughly explained prior to the procedure.

- Patient Evaluation and Clinical Considerations

a. The chorionic villus sampling technique requires a concerted team effort: a sonologist for ultrasound guidance, an obstetrician to perform the villus sampling, and a geneticist to perform chromosomal and biochemical analysis. Each have critical responsibilities in order to obtain satisfactory results. These individuals, along with the nursing and genetic counseling staff, form a team which must be capable of discussing the risks and benefits of the procedure with the patient.

b. A physical examination for acute pelvic inflammatory disease is necessary prior to the procedure. A cervical culture for *Neisseria gonorrhoeae* is advisable. Any patient demonstrating signs of active pelvic infection must not receive the procedure. In addition, an initial ultrasound evaluation is advisable to determine viability of pregnancy, age of gestation, number of fetuses present, relationship of placenta to cervical canal, the presence of fibroids, adnexal masses, or any other abnormalities.

- c. Due to the clinical study data which suggest an increased risk of Oromandibular/Limb Dystrophies associated with CVS procedures performed **prior to 10 weeks gestation**, it is critical to perform a detailed ultrasound study of the gestational sac and uterus **on the day of the procedure** to recheck the assessment of the gestational age of the fetus as well as the fetal and uterine positions.
- d. The patient should be told to anticipate some minor bleeding and/or cramping during the two weeks following the procedure. But, **if these symptoms continue or increase in severity**, they should be reported **immediately** to her primary health care provider.
- e. Careful ultrasound screening for developmental anomalies (e.g. Oromandibular/Limb Dystrophies) should be performed at **16-18 weeks gestation for all patients**.

• Patient Information Literature

The "Patient Information: Chorionic Villus Sampling During Pregnancy" document must be provided to the patient. The literature is provided to help the patient and health care provider discuss the risks and benefits of the CVS procedure and review the clinical study data. **However, do not rely on the patient information literature alone to be able to explain all the risks and benefits of this complex issue to the patient.**

### SUMMARY OF COOK® CVS SET CLINICAL FINDINGS

- Data from 4537 patients demonstrated greater overall success with increased experience. It is recommended that physicians with **suitable CVS training and experience perform the sampling procedure**.
- Clinical studies have shown that to minimize patient risks, **no more than two cervical os passes per pregnancy**, utilizing a **new sterile catheter** with each pass, should be performed due to the associated potential increased risks for infection and spontaneous abortion.
- The CVS procedure is **best performed between the 10th and 12th post-menstrual week**.
- The most common reasons for performing the CVS procedure in the Cook CVS Set study population (4537 patients) were:
  - a. Maternal age of 33 years, or older (in this study protocol, patients aged 33 or older were allowed to enroll);
  - b. Previous delivery of an aneuploid fetus or infant;
  - c. Parental carrier of chromosomal translocation; or
  - d. Maternal risk of X-linked or autosomal recessive disorder.

**CAUTION: Federal law restricts this device to sale, distribution, use by, or on the order of a physician with appropriate training and experience.**

### REFERENCES

1. Firth, H.V., et al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P., et. al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
3. Froster-Iskenius, U.G., et. al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
4. Burton, B.K., et. al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et. al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

### DIRECTIONS FOR USE

#### STERILE TECHNIQUE SHOULD BE OBSERVED

1. **It is essential that patients be adequately informed about the potential risks and benefits of undergoing the CVS procedure.** *Prior to the procedure* the patient should have received extensive counseling, including genetic counseling, as well as a thorough explanation of the risks and benefits of the CVS procedure, and a full description of the events that are to be anticipated during and after the procedure.
2. A thorough ultrasound study of the placenta, fetus, and uterus should be performed immediately prior to the procedure in order to reassess the gestational age and the position of the uterus, cervix and placenta to facilitate catheter insertion. **The ultrasound measurement should provide the distance from the internal os to the sampling site and help determine the optimal curve, if any, required for the assembled catheter and stylet that will be used for sampling.**
3. After the patient has been positioned in the lithotomy position, cleanse the external genitalia with an appropriate antiseptic solution.
4. Partially fill a 20 ml syringe with 5 ml nutrient media.
5. Internally swab the vagina using ring forceps, cotton balls and an appropriate antiseptic solution.
6. Insert a sterile speculum and visualize the cervix.
7. Cleanse the cervix with an appropriate antiseptic solution and dry excess solution from cervix.
8. The cervix may be grasped with a sterile tenaculum in order to apply gentle traction as required.
9. Using sterile gloves and adhering to sterile technique, remove the Cook CVS Set from the package. Remove the protective sheath from the catheter. With stylet *in-situ*, manually curve the catheter as necessary to direct its insertion based on the ultrasound findings.
10. Slowly insert the catheter through the endocervix to the sampling site under ultrasound guidance. **Care must be taken to avoid entering the amniotic sac.**

- Slowly withdraw the stylet without displacing the catheter.
- Attach the prefilled syringe to the catheter Luer mount.
- With the syringe, apply intermittent gentle suction to the biopsy site while slowly withdrawing the catheter. The degree of necessary negative pressure and motion should be determined by viewing the procedure on the ultrasound monitor. Very gentle suction should be used when the catheter is actually placed on the chorionic membrane. Slightly more suction (up to 5 ml of negative pressure) may be applied when the catheter is **clearly in the center of the chorion** according to the ultrasound view.
- Withdraw the catheter while maintaining slight negative pressure on the syringe.
- While adhering to sterile technique, flush the contents of the syringe into a sterile petri dish.
- The specimen should be quickly evaluated under a dissecting microscope to determine the adequacy of the sample. A sample size of 10 mg to 30 mg (*approximately 0.1 cc of sample will contain 1 mg of tissue*) is generally adequate for subsequent genetic analysis.
- A second sterile catheter should be introduced into the cervical os *only* if the prior sampling pass was judged to contain an insufficient quantity of villi to permit the desired testing.

**NOTE: it is important that no catheter be passed through the cervical os more than one time and that no more than two catheter passes be made through the cervical os per pregnancy. Making three or more passes through the cervical os has been associated with a significantly increased risk of pregnancy loss.**

## ČESKY

### SOUPRAVA NA ODBĚR CHORIOVÝCH KLKŮ COOK®

#### OZNAČENÍ VÝROBKU A POKYNY K POUŽITÍ PRO ZDRAVOTNÍKY

#### SOUPRAVA NA ODBĚR CHORIOVÝCH KLKŮ COOK®

#### STERILNÍ/NA JEDNO POUŽITÍ

#### POPIS

Souprava na odběr choriových klků (CVS) Cook poskytuje lékaři možnost transcervikálního odběru tkáně z chorion frondosum.

Souprava CVS Cook je sterilní a na jedno použití. Skládá se z flexibilní plastové trubičky. Katetr obsahuje tvarovaný distální hrot a spojku Luer na proximálním konci. Součástí katetru je snímatelný stilet z nerez oceli, který je viditelný pod ultrazvukem.

#### URČENÉ POUŽITÍ

Souprava CVS Cook je určena k transcervikálnímu odběru vzorků choriové tkáně za účelem prenatalní diagnózy genetických abnormalit v **průběhu 10.-12. týdne těhotenství**.

**POZOR: Výrobek je sterilní, pokud není obal otevřen nebo poškozen. Nepoužívejte, je-li obal porušen.**

#### KONTRAINDIKACE

Použití soupravy CVS Cook je kontraindikováno, existuje-li jeden nebo více z následujících stavů:

- známky intrauterinní infekce nebo pánevní infekce kapavkou;
- atypické anatomické poměry děložního hrdla nebo dělohy, které brání úspěšnému odběru vzorku, nebo situace vyžadující extrémní flexi dělohy;
- známá či suspektní malignita dělohy nebo děložního hrdla včetně abnormálního výsledku stěru buněk děložního čípku, dosud nevyšetřeného.

#### AKUTNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ZAŘÍZENÍ

Ve studii, které se účastnilo 4537 pacientek, byly v prvním týdnu po výkonu s použitím soupravy CVS Cook hlášeny tyto nežádoucí účinky:

- Krvácení matky:** Špinění a/nebo krvácení matky bylo hlášeno u 439 z 4537 pacientek účastnicích se studie (9,7 %). Tento stav lze potencionálně minimalizovat tak, že se katetr skrz děložní branku nezavede více než dvakrát v průběhu jednoho těhotenství, že se pro každý pokus o přístup použije nový katetr a dále že se při zavádění katetru postupuje opatrně a pod ultrazvukovým naváděním.
- Křeče:** 26 z 4537 pacientek (0,6 %)
- Únik plodové vody:** 6 z 4537 pacientek (0,1 %)
- Bolest:** 43 z 4537 pacientek (0,9 %)
- Příznaky podobné chřipce:** 3 z 4537 pacientek (0,07 %)
- Separace placenty:** 3 z 4537 pacientek (0,07 %)
- Hypoglykemický záchvat:** Akutní hypoglykemický záchvat následující po výkonu byl hlášen 1 ze 4537 pacientek (0,02 %). Pacientka měla diabetes v anamnéze a uvedla, že záchvat nepocítovala v přímé souvislosti s výkonem.

#### DLOUHODOBÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PO POUŽITÍ CVS

K nežádoucím účinkům odhaleným při následných kontrolách v dlouhodobém horizontu v klinické studii CVS Cook provedené u 4363 pacientek patří:

- Samovolný potrat:** Samovolný potrat byl hlášen u 163 ze 4363 (3,7 %) pacientek, které byly ochotné podstoupit následné kontroly. Tento nežádoucí účinek lze potenciálně minimalizovat kontrolou vitality plodu pomocí ultrazvukového vyšetření bezprostředně před výkonem, a také použitím bezpečných technik odběru vzorku. Riziko lze dále minimalizovat použitím nového sterilního katetru při každém přístupu skrz děložní branku a také tím, že se katetr nezavádí skrz děložní branku za účelem pokusu o odběr vzorku tkáně více než dvakrát v průběhu jednoho těhotenství.

2. **Oromandibulární/končetinová dystrofie (OM/LD):** Oromandibulární/končetinová dystrofie (OM/LD) je stav, kdy se dítě narodí se zkrácenými a/nebo s chybějícími prsty či končetinami a/nebo s chyběně formovanou spodní čelistí a ústy. Někteří autoři spatřují souvislost mezi použitím CVS a OM/LD (další diskuze viz varování).

OM/LD byla v průběhu klinického výzkumu pozorována u 3 z 4363 (0,068 %) těhotných.

## MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Při výkonu CVS obecně dochází k níže uvedeným možným nežádoucím stavům. Žádná z možných nežádoucích reakcí nicméně nebyla pozorována v průběhu klinického výzkumu CVS Cook, kterého se účastnilo 4537 pacientek.

1. **Infekce:** Potenciální riziko infekce lze minimalizovat dodržováním příslušných aseptických technik, správným očištěním vaginy před zahájením výkonu a sterilizací nástrojů použitých během výkonu. Riziko infekce lze také potenciálně snížit použitím nového katetru při každém přístupu skrz děložní branku a také tím, že se katetr skrz děložní branku nezavádí více než dvakrát v průběhu jednoho těhotenství.
2. **Septický šok:** Existuje potenciální riziko morbidity (včetně smrti), vznikající sekundárně jako následek septického šoku z infekce zavlečené během výkonu CVS. To lze minimalizovat dodržováním příslušných aseptických technik, správným očištěním vaginy před zahájením výkonu a sterilizací nástrojů použitých během výkonu. Riziko lze také snížit použitím nového sterilního katetru při každém přístupu skrz děložní branku a také tím, že se katetr skrz děložní hrdlo nezavádí více než dvakrát v průběhu jednoho těhotenství.
3. **Senzibilace Rh faktoru:** U Rh negativních žen existuje riziko senzibilace Rh faktoru. Toto riziko lze minimalizovat tak, že se všem Rh negativním ženám po výkonu podá injekce RhoGAMU.
4. **Krvácení plodu:** Toto potenciální riziko lze minimalizovat pečlivým ultrazvukovým vyšetřením předcházejícím výkonu a opatrným posouváním katetru pomocí ultrazvukového navádění během výkonu.
5. **Perforace dělohy:** Toto potenciální riziko lze minimalizovat opatrným posouváním katetru pod ultrazvukovým naváděním.
6. **Intrauterinní růstová retardace:** Existuje teoretické riziko vzniku intrauterinní růstové retardace jako důsledku výkonu CVS.
7. **Intrauterinní úmrtí:** Je známo zvýšené riziko intrauterinního úmrtí, které je spojeno s významným přerušením dodávky krve plodu kvůli poškození choria (placenty) nebo kvůli intrauterinní infekci. Dodržováním bezpečných postupů během výkonu CVS se potenciální riziko minimalizuje.

## VAROVÁNÍ

- Riziko oromandibulární/končetinové dystrofie (OM/LD)

Oromandibulární/končetinová dystrofie (OM/LD) je stav, kdy má dítě zkrácené a/nebo chybějící prsty či končetiny a/nebo chyběně formovanou spodní čelist a ústa. Někteří autoři spatřují souvislost mezi použitím CVS a OM/LD.

Existují údaje klinických studií, které potvrzují zvýšené riziko vzniku OM/LD, spojené s výkonem CVS prováděnými před 10. týdnem těhotenství.<sup>1</sup> Výskyty OM/LD byly také hlášeny u výkonů CVS prováděných v 10.-12. týdnu těhotenství.<sup>2</sup> Tyto zprávy popisují výkonu CVS prováděné přes břišní stěnu a transcervikálně. V jedné studii porodů v obecné populaci bylo prokázáno, že se vady OM/LD vyskytují s četností přibližně 5,4 případů na 10000 porodů živých dětí (0,054 %).<sup>3</sup>

OM/LD byla v průběhu klinického výzkumu soupravy CVS Cook pozorována u 3 z 4363 (0,068 %) těhotenství se známými výsledky.

Tyto tři případy z klinické studie poprvé publikoval Burton et. al.<sup>4</sup> Druhý článek stejného autora<sup>5</sup> uvádí, že byl pozorován čtvrtý případ výskytu OM/LD po použití soupravy CVS Cook. Po prozkoumání se však ukázalo, že dotyčná pacientka nepodstoupila CVS za použití soupravy CVS Cook a že publikovaná zpráva byla chybná.<sup>6</sup>

**Základním požadavkem (vzhledem k riziku OM/LD) je provedení podrobného ultrazvukového vyšetření gestačního vaku a dělohy před výkonem, aby se zajistil správný odhad gestačního věku plodu a také anatomická poloha plodu a dělohy a aby se omezil počet pokusů o odběr vzorku v daném těhotenství.**

- Počet pokusů o odběr vzorku tkáně

Klinické studie prokázaly, že celkový počet potracených plodů stoupá přímo úměrně s počtem průchodů katetru skrz děložní branku za účelem odběru vzorku. **Důrazně doporučujeme, aby se průchod katetru skrz děložní branku za účelem pokusu o odebrání tkáně neprováděl více než dvakrát v průběhu jednoho těhotenství.** V klinické studii soupravy CVS Cook byl počet potratů po výkonu CVS prokázán takto: 4,2 % po jednom pokusu, 7,0 % po dvou pokusech a 10,4 % po třech pokusech.

- Katetr na jedno použití

**Každý pokus o přístup skrz děložní branku za účelem odběru vzorku se musí provést novým sterilním katetrem.**

- Pooperační symptomy

Pacientka musí být poučena, aby v průběhu akutní pooperační doby svému lékaři okamžitě nahlásila veškeré neobvyklé stavy, jako jsou např. křeče v břiše, příznaky podobné chřipce, horečka, vaginální výtok nebo rozsáhlejší krvácení.

## UPOZORNĚNÍ

- Mnohočetná těhotenství

O bezpečnosti a účinnosti výkonu při mnohočetných těhotenstvích (např. dvojčatech) nejsou k dispozici dostačující klinická data. Za těchto okolností tedy nelze výkon doporučit.

- Intrauterinní zařízení

Bezpečnost a účinnost odběru choriových klků při zavedených intrauterinních zařízeních není dostupnými klinickými daty dostatečně prokázána. Výkon tedy nelze doporučit pro pacientky s intrauterinním zařízením.

## INFORMACE PRO PACIENTKY

### • Poradenství pro pacientky

Lékař, zdravotní sestra, pracovník genetického poradenství nebo jiný zdravotnický pracovník musí před výkonem pacientku seznámit s obsahem dokumentu „Odběr choriových klků v průběhu těhotenství“. Dále je třeba pacientce poskytnout podrobné genetické poradenství, povzbudit ji, aby kladla otázky, a poučit ji o tom, jaké výkony jsou dostupné pro genetickou diagnostiku plodu. Před výkonem je také třeba podrobně vysvětlit přínosy a rizika pro konkrétní pacientku.

### • Zhodnocení stavu pacientky a klinické posouzení

- Technika odběru choriových klků vyžaduje koordinovanou spolupráci následujících pracovníků při provádění následujících úkonů: pracovník obsluhy sonografu (ultrazvukové navádění), gynekolog (odběr klků) a genetik (chromozomální a biochemická analýza). Každý z nich je kriticky odpovědný za získání uspokojivých výsledků. Tyto osoby společně se zdravotními sestrami a pracovníky pro genetické poradenství tvoří tým, který musí být schopen s pacientkou prodiskutovat rizika a přínosy výkonu.
- Před výkonem je nutno provést vyšetření na přítomnost akutního pánevního zánětlivého onemocnění. Může být žádoucí stanovit přítomnost *neisseria gonorrhoeae* v kultivaci z děložního hrdla. Žádná pacientka vykazující známky aktivní infekce pánve nesmí výkon podstoupit. Dále je vhodné provést vstupní ultrazvukové vyšetření vitality plodu, stanovit gestační věk, počet přítomných plodů, vzájemně postavení placenty a kanálu děložního hrdla, přítomnost fibroidů, adnexálních útvarů nebo jakýchkoli dalších neobvyklých stavů.
- Kvůli údajům z klinických studií, které ukazují zvýšené riziko výskytu oromandibulární/končetinové dystrofie v souvislosti s výkony CVS prováděnými **před 10. týdnem těhotenství**, je kriticky důležité provést detailní ultrazvukové vyšetření gestačního vaku a dělohy **v den provedení výkonu** pro potvrzení odhadu gestačního věku plodu a také polohy plodu a dělohy.
- Pacientce je třeba oznámit, že v průběhu dvou týdnů po výkonu může očekávat malé krvácení a/nebo křeče. Jestliže **však budou tyto příznaky pokračovat nebo se zvýší jejich intenzita**, musíme pacientku instruovat, aby to **okamžitě** sdělila svému hlavnímu ošetřujícímu lékaři.
- V 16.-18. týdnu těhotenství je třeba všechny pacientky** pečlivě vyšetřit ultrazvukem a stanovit, zda nedochází k vývojovým abnormalitám (např. oromandibulární/končetinové dystrofii).

### • Informační literatura pro pacientky

Pacientce musíte předat dokument „Odběr choriových klků v průběhu těhotenství“. Tato literatura pomáhá pacientce a zdravotnímu personálu při rozhovoru o rizicích a přínosech výkonu CVS a při procházení údajů z klinických studií. **Při vysvětlení všech rizik a přínosů této složité záležitosti pacientce se však nespolehejte pouze na informační literaturu pro pacientky.**

## SOUHRN VÝSLEDKŮ KLINICKÝCH STUDIÍ SOUPRAVY CVS COOK®

- Z údajů 4537 pacientek vyplývá, že počet celkově úspěšných provedení stoupá úměrně s délkou praxe. Je doporučeno, aby výkon prováděli lékaři **dostatečnou kvalifikací pro techniky CVS, kteří mají zároveň praxi v odběru vzorků.**
- Klinické studie prokázaly, že se riziko pro pacientky minimalizuje tím, **že se katetr skrz děložní branku nezavádí více než dvakrát v průběhu jednoho těhotenství** a že se při každém přístupu používá **nový sterilní katetr**. Tato opatření je třeba dodržovat kvůli potenciálnímu zvýšenému riziku infekce a spontánního potratu.
- Nejvhodnější doba provedení výkonu CVS je **mezi 10. a 12. postmenstruačním týdnem.**
- Provedení výkonu CVS v populaci pacientek účastnících se studie soupravy CVS Cook (4537 pacientek) bylo nejčastěji opodstatněno následujícími důvody:
  - věk matky 33 let nebo více (v protokolu této studie byla účast matek ve věku 33 let nebo více povolena);
  - předchozí porod plodu nebo dítěte s neúplnou sadou chromozomů;
  - translokace chromozomů u rodiče nebo
  - u matky existuje riziko poruchy ve vazbě na chromozom X nebo autosomálně recesivní poruchy.

**POZOR: Federální zákony omezují prodej, distribuci a použití tohoto prostředku pouze na předpis lékaře s příslušným proškolením a zkušenostmi nebo na jeho objednávku.**

## REFERENCE

- Firth, H.V., et al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
- Miny, P., et al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
- Froster-Iskenius, U.G., et al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
- Burton, B.K., et al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
- Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
- Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
- Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

## POKYNY K POUŽITÍ

### JE TŘEBA DODRŽOVAT STERILNÍ TECHNIKU

- Je velmi důležité, aby byla pacientka adekvátně informována o možných rizicích a přínosech souvisejících s podstoupením výkonu CVS.** Před výkonem je třeba pacientce poskytnout podrobné poradenství včetně genetického poradenství a také podrobné vysvětlení rizik a přínosů výkonu CVS a podrobný popis událostí, které lze očekávat v průběhu výkonu a po jeho dokončení.

2. Bezprostředně před výkonem je třeba provést podrobné ultrazvukové vyšetření placenty, plodu a dělohy za účelem potvrzení odhadu gestačního věku a polohy dělohy, děložního hrdla a placenty tak, aby se usnadnilo zavedení katetru. **Pomocí ultrazvuku změřte vzdálenost od vnitřního ústí k místu odběru a dále, pokud je to třeba, určete optimální zakřivení sestavy katetru a stiletu, která se použije k odběru vzorku.**
3. Uložte pacientku do litotomické polohy a očistěte vnější genitálie vhodným antiseptickým roztokem.
4. Stříkačku o objemu 20 ml částečně naplňte 5 ml živné látky.
5. Pomocí úchopové svorky, vatových tamponů a příslušného antiseptického roztoku očistěte vnitřní poševní stěny.
6. Vložte sterilní zrcadlo a vizualizujte děložní čípek.
7. Očistěte děložní čípek vhodným antiseptickým roztokem a přebytečný roztok vysušte.
8. Uchopte děložní čípek do sterilních děložních kleští (tenacula), abyste v případě potřeby mohli vyvinout šetrný tah.
9. Vyměňte soupravu CVS Cook z obalu; použijte přitom sterilní rukavice a dodržujte sterilní techniky. Sejměte ochranný sheath z katetru. Ponechte stilet *in-situ* a současně ručně podle výsledků ultrazvukového vyšetření příslušným způsobem ohněte katetr tak, aby jej bylo možné přímo zavést.
10. Pod ultrazvukovým naváděním pomalu zaveďte katetr skrz endocervix do místa odběru vzorků. **Musíte postupovat opatrně, aby nedošlo k průniku do amniotického vaku.**
11. Aniž byste pohnuli katetrem, opatrně vytáhněte stilet.
12. K ústí Luer na katetru připojte předplněnou stříkačku.
13. Pomocí stříkačky přerušovaně jemně odsajte místo biopsie a současně pomalu vytažujte katetr. Stupeň potřebného podtlaku a rychlost pohybu stanovte na základě pozorování monitoru ultrazvuku. Odsávání musí být velmi jemné, protože katetr je nyní umístěn na choriové bláně. Odsávání jemně zesilte (až na podtlak 5 ml) v okamžiku, kdy je katetr **viditelně ve středu choriou** (na základě ultrazvukové projekce).
14. Vytáhněte katetr a současně udržujte ve stříkačce slabý podtlak.
15. Dodržujte sterilní techniku a vyprázdněte obsah stříkačky do sterilní Petriho misky.
16. Adekvátnost vzorku se musí rychle vyhodnotit pod mikroskopem s malým zvětšením. Vzorek o objemu 10 mg až 30 mg (*přibližně 0,1 ml vzorku obsahuje 1 mg tkáně*) je obecně množství dostačující k provedení následné genetické analýzy.
17. Druhý sterilní katetr se skrz děložní branku smí zavést *pouze* v případě, že byla kvalita klků z předchozího odběru posouzena jako nedostatečná pro účely požadovaného testování.

**POZNÁMKA: Je důležité, aby se žádný katetr nezaváděl skrz děložní branku více než jedenkrát a aby se skrz děložní branku nezaváděly více než dva katetry za jedno těhotenství. Tři nebo čtyři zavedení skrz děložní branku jsou spojeny s podstatně zvýšeným rizikem předčasného ukončení těhotenství.**

DANSK

## COOK® CHORION VILLUS-PRØVETAGNINGSSÆT

### PROFESSIONEL ETIKETTERING OG VEJLEDNING

#### COOK® CHORION VILLUS-PRØVETAGNINGSSÆT

#### STERIL ENGANGSBRUG/KASSERES EFTER BRUG

### BESKRIVELSE

Cook chorion-villus prøvetagningssæt (CVS) er udviklet til at give lægen en mulighed for at udtage en vævsprøve transcervikalt fra chorion frondosum.

Cook CVS-sættet er sterilt og til engangsbrug og består af en fleksibel plastslange. Kateteret har en formet distal spids og Luer-konnektor, der er monteret proksimalt. En aftagelig stilet af rustfrit stål er integreret i kateteret. Denne stilet er synlig under ultralyd.

### TILSIGTET ANVENDELSE

Cook CVS-sættet er indiceret til anvendelse til udtagning af chorion vævsprøver transcervikalt med henblik på prænatal diagnose af genetiske anomalier **under 10. til 12. uge af graviditeten.**

**FORSIGTIG: Steril, hvis pakningen er uåbnet eller ubeskadiget. Må ikke anvendes, hvis pakningen er anbrudt.**

### KONTRAINDIKATIONER

Brugen af Cook CVS-sættet er kontraindiceret, når én eller flere af følgende forhold er til stede:

- Tegn på intrauterin infektion eller en bækkenbundsinfektion med gonorré;
- Atypisk anatomi i cervix eller uterus, der gør det usandsynligt, at der kan tages en vellykket prøve, eller situationer, der kræver ekstrem fleksion af uterus;
- Kendt eller mistanke om uterin eller cervikal malignitet, herunder et uafhjulpet, unormalt pap-smear.

### AKUTTE BIVIRKNINGER VED ANORDNINGEN

De bivirkninger, der blev rapporteret inden for den første uge efter procedureperioden med brugen af Cook CVS-sættet i løbet af en undersøgelse af 4537 patienter, inkluderede følgende:

1. **Maternel blødning:** Maternel pletblødning og/eller blødning blev rapporteret hos 439 af 4537 patienter, der fik taget prøve (9,7 %). Dette kan potentielt minimeres ved at føre et kateter gennem os cervikalis **højest to gange pr. graviditet**, og ved at anvende et nyt kateter til hvert forsøg, og gennem forsigtig passage af kateteret under ultralydsvejledning.
2. **Krampesmerter:** 26 ud af 4537 patienter (0,6 %)

3. **Væskeudsivning:** 6 ud af 4537 patienter (0,1 %)
4. **Smerte:** 43 ud af 4537 patienter (0,9 %)
5. **Influenzalignende symptomer:** 3 ud af 4537 patienter (0,07 %)
6. **Separation af placenta:** 3 ud af 4537 patienter (0,07 %)
7. **Hypoglykæmisk anfald:** 1 ud af 4537 patienter (0,02 %) fik et akut hypoglykæmisk anfald efter proceduren. Patienten var kendt diabetiker, og anfaldet opfattedes ikke som direkte relateret til proceduren.

## LANGTIDSBIVIRKNINGER EFTER CVS

De bivirkninger, der opstod i Cook CVS kliniske undersøgelse hos de 4363 patienter med langtids-opfølgingsdata, inkluderede følgende:

1. **Spontan abort:** Spontan abort blev rapporteret hos 163 af de 4363 patienter, der var tilgængelige for opfølgning (3,7 %). Denne bivirkning kan potentielt minimeres gennem ultralydsundersøgelse umiddelbart inden proceduren for at sikre graviditetens levedygtighed og gennem anvendelse af sikre prøvetagningsteknikker.  
Denne risiko kan desuden minimeres med anvendelse af et nyt sterilt kateter for hver passage gennem os cervikalis, og ved højest at foretage to passager gennem os cervikalis pr. graviditet for at forsøge at tage vævsprøven.
2. **Oromandibulære/lem-dystrofier (OM/LD):** Oromandibulær/lem-dystrofi (OM/LD) er en tilstand, hvor et barn fødes med forkortede og/eller manglende fingre eller lemmer, og/eller en misdannet underkæbe og mund. Nogle forfattere har antydnet, at der er en forbindelse mellem CVS og OM/LD (Se afsnittet om advarsler for yderligere omtale).

OM/LD blev observeret hos 3 af 4363 (0,068 %) graviditeter under den kliniske undersøgelse.

## POTENTIELLE BIVIRKNINGER

Selve CVS-proceduren kan potentielt fremkalde nedenstående tilstande. Ingen af disse potentielle bivirkninger blev imidlertid observeret i løbet af den kliniske undersøgelse af Cook CVS-sættet hos 4537 patienter.

1. **Infektion:** Den potentielle risiko for infektion kan minimeres ved at overholde passende aseptiske teknikker, korrekt rengøring af vagina inden proceduren og sterilisering af det udstyr, der anvendes ved proceduren. Risikoen for infektion kan også potentielt nedsættes ved at anvende et nyt kateter for hver passage gennem os cervikalis og ved højest at foretage to passager gennem os cervikalis pr. graviditet.
2. **Septisk shock:** Der er en potentiel risiko for morbiditet, inklusiv død, som følge af septisk shock sekundært til en infektion, der blev introduceret pga. CVS-proceduren. Denne mulighed kan minimeres ved at overholde passende aseptiske teknikker, korrekt rengøring af vagina inden proceduren og sterilisering af det udstyr, der anvendes i proceduren. Hvis der anvendes et nyt sterilt kateter for hver passage gennem os cervikalis og højest to passager gennem cervix pr. graviditet, vil det også potentielt minimere risikoen.
3. **Rh-sensibilisering:** Der er en risiko for Rh-sensibilisering hos Rh-negative kvinder. Denne mulighed kan minimeres ved indgivelse af en RhoGAM injektion til alle Rh-negative kvinder efter proceduren.
4. **Føtal blødning:** Denne potentielle risiko kan minimeres gennem forsigtig ultralydsundersøgelse inden proceduren og ved at føre kateteret forsigtigt frem under ultralydsvejledning under proceduren.
5. **Uterin perforation:** Denne potentielle risiko kan minimeres ved at føre kateteret forsigtigt frem under ultralydsvejledning.
6. **Intrauterin vækstre retardation:** Der er en teoretisk risiko for intrauterin vækstre retardation som et resultat af CVS-proceduren.
7. **Intrauterin død:** En øget risiko for intrauterin død vides at være associeret med en signifikant afbrydelse af den føtale blodforsyning via beskadigelse af chorion (placenta) eller intrauterin infektion. Overholdelse af sikkerhedsprocedurerne for CVS vil minimere den potentielle risiko med hensyn til proceduren.

## ADVARSLER

- Risiko for oromandibulær/lem-dystrofier (OM/LD)

Oromandibulær/lem-dystrofi (OM/LD) er en tilstand, hvor et barn har forkortede og/eller manglende fingre eller lemmer, og/eller en misdannet underkæbe og mund. Nogle forfattere har antydnet, at der er en forbindelse mellem CVS og OM/LD.

Der eksisterer data fra kliniske undersøgelser, som antyder en øget risiko for OM/LD i forbindelse med CVS-procedurer, der udføres **inden 10 ugers svangerskab**.<sup>1</sup> Tilfælde med OM/LD er også blevet rapporteret, når CVS-proceduren blev udført fra 10-12 ugers svangerskab.<sup>2</sup> Disse rapporter beskriver CVS-procedurer, der blev udført transabdominalt og transcervikalt. En undersøgelse af fødsler i den generelle population viste, at OM/LD-defekter forekom ved et forhold på ca. 5,4 pr. 10.000 levende fødsler (0,054 %).<sup>3</sup>

OM/LD blev observeret hos 3 af 4363 (0,068 %) graviditeter med kendte resultater under den kliniske undersøgelse af Cook CVS-sættet.

De tre kliniske undersøgelsestilfælde blev først offentliggjort af Burton et al.<sup>4</sup> En anden artikel af de samme forfattere<sup>5</sup> anførte, at der var blevet observeret et fjerde tilfælde af OM/LD efter anvendelse af Cook CVS-sættet. Efter nærmere undersøgelse fandtes det imidlertid, at denne særlige patient *ikke* havde fået foretaget CVS med Cook CVS-sættet, og at den offentliggjorte rapport var forkert.<sup>6</sup>

**På grund af risikoen for OM/LD er det essentielt at foretage en detaljeret ultralydsundersøgelse af gestationssækken og uterus før proceduren for at sikre en korrekt vurdering af fosterets gestationsalder, såvel som de føtale og uterine anatomiske lokalisationer og for at begrænse antallet af prøvetagningsforsøg pr. graviditet.**

- Antal forsøg på at udtage en vævsprøve  
De kliniske undersøgelser har vist, at den samlede føtale tabsrate steg i direkte forhold med antallet af passager, der blev foretaget med et kateter gennem os cervikalis for at tage en vævsprøve. **Det anbefales stærkt, at der højst foretages to kateterpassager gennem os cervikalis pr. graviditet for at forsøge at udtage væv.** I den kliniske undersøgelse af Cook CVS-sættet var tabsraten efter CVS-proceduren 4,2 % ved et forsøg, 7,0 % efter to forsøg og 10,4 % efter tre forsøg.
- Engangskateter  
**Hvert forsøg på passage mhp. prøvetagning gennem os cervikalis skal foretages med et nyt sterilt kateter.**
- Symptomer efter proceduren  
I den akutte periode efter proceduren skal patienten informeres om **øjeblikkeligt** at rapportere til lægen eller sygeplejersken om alle unormale forhold, som fx abdominale krampesmerter, influenzalignende symptomer, feber, vaginalt udfald eller svær blødning.

## FORHOLDSREGLER

- Multiple graviditeter  
Der er utilstrækkelige kliniske data vedrørende sikkerheden og effektiviteten af proceduren i situationer med multipel graviditet (fx tvillinger). Proceduren kan derfor ikke anbefales under dette forhold.
- Intrauterine anordninger  
Der er utilstrækkelige data vedrørende sikkerheden og effektiviteten af chorion-villus-prøvetagning ved tilstedeværelsen af en intrauterin anordning. Proceduren kan derfor ikke anbefales til patienter med en intrauterin anordning.

## PATIENTINFORMATION

- Rådgivning til patienten  
Lægen, sygeplejersken, den genetiske rådgiver eller andet uddannet sundhedspersonale skal inden proceduren udlevere brochuren med titlen "Chorion-villus-prøvetagning under graviditeten" til patienten. Patienten skal *desuden* modtage grundig genetisk rådgivning, opfordres til at stille spørgsmål, og de tilgængelige proceduremuligheder for føtal genetisk diagnose skal gennemgås. Situationen mellem fordele og risici for de individuelle patienter skal forklares grundigt inden proceduren.
- Patientevaluering og kliniske overvejelser
  - a. Chorion-villus-prøvetagningsteknikken kræver en samlet teamindsats: en ultralydsspecialist til ultralydsvejledning, en obstetiker til at udføre villus-prøvetagningen og en genetiker til at foretage den kromosomale og biokemiske analyse. Hver enkel person har kritiske ansvarsområder for at kunne opnå tilfredsstillende resultater. Disse personer udgør sammen med sygeplejepersonalet og det genetiske rådgivningspersonale et team, som skal være i stand til at tale med patienten om procedurens risici og fordele.
  - b. Det er nødvendigt at foretage en fysisk undersøgelse for akut bækkenbundsbetændelse inden proceduren. En cervikal dyrkning for *Neisseria gonorrhoeae* tilrådes. En patient, der viser tegn på aktiv bækkenbundsinfektion må ikke få foretaget proceduren. Derudover tilrådes en indledende ultralydevaluering for at afgøre graviditetens levedygtighed, gestationsalderen, antal fostre til stede, forholdet mellem placenta og cervikalkanalen, tilstedeværelsen af fibroider, adneksale masser eller andre abnormiteter.
  - c. På grund af dataene fra den kliniske undersøgelse, som antyder en øget risiko for oromandibulære/lem-dystrofier i forbindelse med CVS-procedurer, der udføres **inden 10 ugers svangerskab**, er det kritisk vigtigt at udføre en detaljeret ultralydsundersøgelse af gestationssækken og uterus **på selve proceduredagen** for at tjekke vurderingen af fosterets gestationsalder igen såvel som fosterets og uterus positioner.
  - d. Patienten bør informeres om at forvente nogen blødning i mindre grad og/eller krampesmerter i løbet af de to uger, der følger efter proceduren. Men, **hvis disse symptomer fortsætter eller tiltager i sværhedsgrad**, bør de **øjeblikkeligt** rapporteres til patientens egen læge.
  - e. Der bør foretages omhyggelig ultralydsscreening for udviklingsanomier (fx oromandibulære/lem-dystrofier) ved **16-18 ugers gestation for alle patienter.**
- Patientinformationslitteratur  
Brochuren "Chorion-villus-prøvetagning under graviditeten" skal udleveres til patienten. Litteraturen udleveres for at hjælpe patienten og lægen eller sygeplejersken med at tale om fordelene og risiciene ved CVS-proceduren, samt at gennemgå dataene fra den kliniske undersøgelse. **Patientinformationslitteraturen alene kan dog ikke i sig selv bruges til at forklare alle fordele og risici ved dette komplekse forhold til patienten.**

## RESUME OVER DE KLINISKE FUND FOR COOK® CVS-SÆTTET

- Data fra 4537 patienter viste større samlet succes med øget erfaring. Det anbefales, at læger med **egnet CVS-træning og erfaring udfører prøvetagningsproceduren.**
- Kliniske undersøgelser har vist, at for at minimere risiciene for patienten, må der **højst være to passager gennem os cervikalis pr. graviditet**, med anvendelse af et **nyt sterilt kateter** ved hver passage, på grund af de associerede potentielle øgede risici for infektion og spontan abort.
- CVS-proceduren **foretages bedst mellem den 10. og den 12. uge efter sidste menstruation.**
- De mest almindelige årsager til at udføre CVS-proceduren hos undersøgelsespopulationen for Cook CVS-sættet (4537 patienter) var:
  - a. Maternal alder på 33 år, eller ældre (i denne undersøgelsesprotokol fik patienter på 33 år eller ældre tilladelse til at deltage);
  - b. Tidligere fødsel af et aneuploidt foster eller spædbarn;
  - c. En af forældrene er bærer af kromosomal translokation; eller
  - d. Maternal risiko for X-kædet eller autosomal recessiv sygdom.

**FORSIGTIG: I henhold til amerikansk lovgivning må dette produkt kun sælges, distribueres og anvendes af en læge med relevant træning og erfaring, eller efter dennes anvisning.**

## LITTERATUR

1. Firth, H.V., et.al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P., et. al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
3. Froster-Iskenius, U.G., et. al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
4. Burton, B.K., et. al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et. al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

## VEJLEDNING

### STERIL TEKNIK SKAL OVERHOLDES

1. **Det er yderst vigtigt, at patienter bliver tilstrækkeligt informeret om de potentielle fordele og risici ved CVS-proceduren.** Patienten bør *inden proceduren* have modtaget omfattende rådgivning, herunder genetisk rådgivning, såvel som en grundig forklaring af fordelene og risiciene ved CVS-proceduren, samt en fuld beskrivelse af de hændelser, der kan forventes under og efter proceduren.
2. Der bør foretages en grundig ultralydsundersøgelse af placenta, foster og uterus umiddelbart inden proceduren for at vurdere gestationsalderen og positionen af uterus, cervix og placenta igen for at lette indføringen af kateteret. **Ultralydsmålingen bør oplyse afstanden mellem den interne knogle til prøvetagningsstedet og hjælpe med at afgøre den optimale kurve, hvis relevant, som er nødvendig for det samlede kateter og stilet, der skal bruges til prøvetagningen.**
3. Når patienten er placeret i litotomileje, rengøres de ydre genitalia med en passende antiseptisk opløsning.
4. Fyld en 20 ml sprøjte delvist med 5 ml ernæringsmedium.
5. Rens vagina internt med en ringtang, bomuldsvat og en passende antiseptisk opløsning.
6. Indfør et sterilt spekulum og visualiser cervix.
7. Rens cervix med en passende antiseptisk opløsning og tør overskydende opløsning af cervix.
8. Der kan tages fat om cervix med et sterilt tenaculum for at påføre et forsigtigt træk, efter behov.
9. Tag Cook CVS-sættet ud af pakningen med sterile handsker og overholdelse af steril teknik. Tag beskyttelseshylsteret af kateteret. Med stiletten *in-situ* bøjes kateteret manuelt efter behov for at dirigere dets indføring på grundlag af ultralydsfundene.
10. Indfør langsomt kateteret gennem endocervix til prøvetagningsstedet under ultralydsvejledning. **Der skal udvises forsigtighed for at undgå at gå ind i amnionsækken.**
11. Træk langsomt stiletten tilbage uden at forstyrre kateterets placering.
12. Sæt den præfyldte sprøjte på kateterets Luer-montering.
13. Påfør intermitterende, forsigtigt sug med sprøjten på biopsistedet, samtidig med at kateteret langsomt trækkes tilbage. Graden af nødvendigt undertryk og bevægelse bør afgøres ved at visualisere proceduren på ultralydsskærmen. Der bør bruges et meget forsigtigt sug, når kateteret faktisk er placeret på chorion-membranen. Der kan anvendes en smule mere sug (op til 5 ml undertryk), når kateteret befinder sig **tydeligt i midten af chorion** i henhold til ultralydsvisningen.
14. Træk kateteret tilbage, samtidig med at der opretholdes et let undertryk på sprøjten.
15. Skyl indholdet af sprøjten ind i en steril petri-skål med overholdelse af steril teknik.
16. Prøven bør evalueres hurtigt under et dissektionsmikroskop for at afgøre, om prøven er tilstrækkelig. En prøvestørrelse på 10 mg til 30 mg (*ca. 0,1 ml prøve vil indeholde 1 mg væv*) er sædvanligvis tilstrækkelig til efterfølgende genetisk analyse.
17. Endnu et sterilt kateter bør *kun* indføres ind i os cervikalis, hvis det blev vurderet, at den tidligere prøvetagningspassage indeholdt et utilstrækkeligt antal villi til at tillade den ønskede testning.

**BEMÆRK: det er vigtigt, at intet kateter bliver ført gennem os cervikalis mere end én gang, og at der højst føres to katetre gennem os cervikalis pr. graviditet. Hvis der foretages tre eller flere passager gennem os cervikalis, er det blevet forbundet med en signifikant øget risiko for tab af graviditet.**

## DEUTSCH

### COOK® CHORIONZOTTENBIOPSIE-SET

#### PRODUKTINFORMATIONEN UND GEBRAUCHSANWEISUNG

#### COOK® CHORIONZOTTENBIOPSIE-SET

#### STERILES EINWEGPRODUKT

#### BESCHREIBUNG

Das Cook Chorionzottenbiopsie-Set soll dem Arzt die Möglichkeit geben, transzervikal eine Gewebeprobe aus dem Chorion frondosum zu entnehmen.

Das Cook Chorionzottenbiopsie-Set ist ein steriles Einwegprodukt und besteht aus einem flexiblen Kunststoffschlauch. Der Katheter hat eine geformte Spitze am distalen und einen Luer-Anschluss am proximalen Ende. Der Katheter enthält außerdem einen herausnehmbaren Mandrin aus Edelstahl, der im Ultraschallbild sichtbar ist.

## VERWENDUNGSZWECK

Das Cook Chorionzottenbiopsie-Set ist indiziert für die transzervikale Entnahme von Chorion-Gewebeproben zum Zweck der vorgeburtlichen Diagnose genetischer Abweichungen **in der 10. bis 12. Schwangerschaftswoche.**

**VORSICHT: Bei ungeöffneter und unbeschädigter Verpackung steril. Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden.**

## KONTRAINDIKATIONEN

Die Anwendung des Cook Chorionzottenbiopsie-Sets ist kontraindiziert beim Vorliegen einer oder mehrerer der folgenden Erkrankungen bzw. Zustände:

- Anzeichen einer intrauterinen Infektion oder einer Infektion der Beckenorgane mit Gonorrhö;
- Atypische Muttermund- oder Gebärmutteranatomie, die eine erfolgreiche Probenentnahme unwahrscheinlich erscheinen lässt, oder Situationen, in denen der Muttermund extrem flektiert werden muss;
- Bekannter oder vermuteter Gebärmutter- oder Muttermundkrebs, einschließlich nicht abgeklärter abnormer Papanicolaou-Abstrich.

## AKUTE NEBENWIRKUNGEN BEI DER ANWENDUNG DES PRODUKTS

In einer Studie an 4537 Patientinnen wurden bei der Anwendung des Cook Chorionzottenbiopsie-Sets in der ersten Woche nach dem Eingriff die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

1. **Blutungen der Schwangeren:** Eine Schmierblutung oder Blutung der Schwangeren wurde bei 439 der 4537 untersuchten Patientinnen (9,7%) beobachtet. Dies lässt sich potenziell dadurch auf ein Minimum reduzieren, dass der Katheter **nicht mehr als zweimal während einer Schwangerschaft** durch den Muttermund eingeführt wird, dass bei jedem Versuch ein neuer Katheter verwendet wird, und dass der Katheter vorsichtig und unter Ultraschallbeobachtung vorgeschoben wird.
2. **Krämpfe:** 26 von 4537 Patientinnen (0,6%)
3. **Ausfluss:** 6 von 4537 Patientinnen (0,1%)
4. **Schmerzen:** 43 von 4537 Patientinnen (0,9%)
5. **Grippeartige Symptome:** 3 von 4537 Patientinnen (0,07%)
6. **Ablösung der Plazenta:** 3 von 4537 Patientinnen (0,07%)
7. **Hypoglykämischer Anfall:** 1 von 4537 Patientinnen (0,02%) erlitt im Anschluss an den Eingriff einen akuten hypoglykämischen Anfall. Bei der Patientin lag ein zuvor diagnostizierter Diabetes vor und es wird nicht davon ausgegangen, dass der Anfall in direktem Zusammenhang mit dem Eingriff stand.

## LANGZEITIGE NEBENWIRKUNGEN NACH EINER CHORIONZOTTENBIOPSIE

Von 4363 Patientinnen in der Cook-Studie zur Chorionzottenbiopsie liegen Langzeitdaten vor. Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet:

1. **Spontaner Abort:** Bei 163 der 4363 in der Nachsorge verfolgten Patientinnen (3,7%) wurde ein spontaner Abort beobachtet. Diese Nebenwirkung lässt sich eventuell dadurch auf ein Minimum reduzieren, dass unmittelbar vor dem Eingriff mittels Ultraschall die Lebensfähigkeit des Feten bestätigt wird und sichere Entnahmemethoden angewendet werden.  
Dieses Risiko lässt sich außerdem dadurch auf ein Minimum reduzieren, dass bei jeder Passage durch den Muttermund ein neuer steriler Katheter verwendet wird und dass der Katheter nicht mehr als zweimal während einer Schwangerschaft zur Gewebeentnahme durch den Muttermund eingeführt wird.
2. **Missbildungen des Mundes, Unterkiefers bzw. der Gliedmaßen (Oromandibular/Limb Dystrophies oder kurz OM/LD):** Bei OM/LD wird das Kind mit verkürzten oder fehlenden Fingern, Zehen und/oder Gliedmaßen und/oder einer Missbildung des Unterkiefers oder Mundes geboren. Einige Autoren haben einen Zusammenhang zwischen einer Chorionzottenbiopsie und OM/LD ins Gespräch gebracht (weitere Erläuterungen siehe unter „Warnhinweise“).

Bei 3 der 4363 Schwangerschaften in der klinischen Studie (0,068%) wurde OM/LD beobachtet.

## MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN

Ein Chorionzottenbiopsie-Eingriff birgt allgemein das Potenzial, die unten aufgeführten Erkrankungen bzw. Zustände zu verursachen. Jedoch wurde keine dieser möglichen Nebenwirkungen in der klinischen Studie zum Cook Chorionzottenbiopsie-Set an 4537 Patientinnen beobachtet.

1. **Infektion:** Das potenzielle Infektionsrisiko lässt sich durch die Befolgung angemessener aseptischer Techniken, die sachgemäße Reinigung der Scheide vor dem Eingriff und die Verwendung sterilisierter Instrumente auf ein Minimum reduzieren. Das Infektionsrisiko lässt sich potenziell außerdem dadurch reduzieren, dass bei jeder Passage durch den Muttermund ein neuer steriler Katheter verwendet wird und dass der Katheter nicht mehr als zweimal während einer Schwangerschaft durch den Muttermund eingeführt wird.
2. **Septischer Schock:** Es besteht ein potenzielles Risiko von Morbiditäten bis hin zum Tod durch septischen Schock im Zuge einer durch den Chorionzottenbiopsie-Eingriff eingeschleppten Infektion. Dieses Risiko lässt sich durch die Befolgung angemessener aseptischer Techniken, die sachgemäße Reinigung der Scheide vor dem Eingriff und die Verwendung sterilisierter Instrumente auf ein Minimum reduzieren. Das Risiko lässt sich potenziell außerdem dadurch auf ein Minimum reduzieren, dass bei jeder Passage durch den Muttermund ein neuer steriler Katheter verwendet wird und dass der Katheter nicht mehr als zweimal während einer Schwangerschaft durch den Muttermund eingeführt wird.

3. **Rh-Sensibilisierung:** Bei Frauen mit negativem Rhesusfaktor besteht das Risiko einer Rh-Sensibilisierung. Dieses Risiko lässt sich dadurch auf ein Minimum reduzieren, dass allen Frauen mit negativem Rhesusfaktor nach dem Eingriff eine RhoGAM-Injektion gegeben wird.
4. **Blutungen des Feten:** Dieses potenzielle Risiko lässt sich durch sorgfältige Ultraschalluntersuchung vor dem Eingriff und vorsichtiges Vorschieben des Katheters während des Eingriffs unter Ultraschallbeobachtung auf ein Minimum reduzieren.
5. **Gebärmutterperforation:** Dieses potenzielle Risiko lässt sich durch vorsichtiges Vorschieben des Katheters unter Ultraschallbeobachtung auf ein Minimum reduzieren.
6. **Intrauterine Wachstumsverzögerung:** Es besteht ein theoretisches Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung durch den Chorionzottenbiopsie-Eingriff.
7. **Intrauteriner Exitus:** Es ist bekannt, dass eine signifikante Unterbrechung der Blutzufuhr zum Feten durch eine Chorion- (Plazenta-) Verletzung oder intrauterine Infektion mit einem erhöhten Risiko eines intrauterinen Exitus in Zusammenhang steht. Das potenzielle Risiko des Eingriffs lässt sich durch die Befolgung von Sicherheitsmaßnahmen bei der Chorionzottenbiopsie auf ein Minimum reduzieren.

## WARNHINWEISE

- Risiko von Missbildungen des Mundes, Unterkiefers bzw. der Gliedmaßen (Oromandibular/Limb Dystrophies oder kurz OM/LD)

Bei OM/LD wird das Kind mit verkürzten oder fehlenden Fingern, Zehen und/oder Gliedmaßen und/oder einer Missbildung der Unterkiefers oder Mundes geboren. Einige Autoren haben einen Zusammenhang zwischen einer Chorionzottenbiopsie und OM/LD ins Gespräch gebracht.

Es liegen Daten aus klinischen Studien vor, die ein erhöhtes Risiko auf OM/LD im Zusammenhang mit einem Chorionzottenbiopsie-Eingriff **vor der 10. Schwangerschaftswoche** nahe legen.<sup>1</sup> Fälle von OM/LD sind auch beobachtet worden, wenn der Chorionzottenbiopsie-Eingriff in der 10. bis 12. Schwangerschaftswoche stattfand.<sup>2</sup> In diesen Berichten sind sowohl transabdominale als auch transzervikale Chorionzottenbiopsie-Eingriffe beschrieben worden. In einer Studie zu Geburten in der Gesamtbevölkerung hat sich ergeben, dass OM/LD-Defekte mit einer Frequenz von etwa 5,4 pro 10.000 Lebendgeburten auftreten (0,054%).<sup>3</sup>

In der klinischen Studie zum Cook Chorionzottenbiopsie-Set wurde OM/LD bei 3 der 4363 (0,068%) Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang beobachtet.

Die drei Fälle aus der klinischen Studie wurden erstmals von Burton et al. veröffentlicht.<sup>4</sup> In einem zweiten Artikel der gleichen Autoren<sup>5</sup> wurde festgestellt, dass ein vierter Fall von OM/LD im Anschluss an die Verwendung des Cook Chorionzottenbiopsie-Sets beobachtet wurde. Jedoch wurde in weiteren Untersuchungen festgestellt, dass die betroffene Patientin sich *nicht* einer Chorionzottenbiopsie mit dem Cook Chorionzottenbiopsie-Set unterzogen hatte und dass der veröffentlichte Bericht fehlerhaft war.<sup>6</sup>

**Aufgrund des OM/LD-Risikos ist es von entscheidender Bedeutung, Fruchtblase und Gebärmutter vor dem Eingriff eingehend mittels Ultraschall zu untersuchen, um die Richtigkeit der angenommenen Schwangerschaftsdauer zu bestätigen und die anatomische Lage von Fetus und Gebärmutter zu bestimmen, sowie die Anzahl der versuchten Gewebeentnahmen pro Schwangerschaft zu limitieren.**

- Anzahl der versuchten Gewebeentnahmen

Die klinischen Studien haben nachgewiesen, dass die Rate völliger Fetusverluste direkt mit der Anzahl der Kathetereinführungen durch den Muttermund zur Gewebeentnahme zunahm. **Es wird dringend empfohlen, pro Schwangerschaft nicht mehr als zwei Kathetereinführungen durch den Muttermund zur Gewebeentnahme vorzunehmen.** In der klinischen Studie zum Cook Chorionzottenbiopsie-Set betrug die Verlustrate nach dem Chorionzottenbiopsie-Eingriff 4,2% bei einem Versuch, 7,0% bei zwei Versuchen und 10,4% bei drei Versuchen.

- Einwegkatheter

**Jede versuchte Einführung durch den Muttermund zur Gewebeentnahme** muss mit einem *neuen sterilen Katheter* erfolgen.

- Symptome nach dem Eingriff

Die Patientin muss angehalten werden, in der akuten Phase nach dem Eingriff ihren Arzt **sofort** über alle abnormen Vorkommnisse wie z.B. Bauchkrämpfe, grippeähnliche Symptome, Fieber, Scheidenausfluss oder starke Blutungen zu informieren.

## VORSICHTSMASSNAHMEN

- Mehrlingsschwangerschaften

Zur Sicherheit und Wirksamkeit des Eingriffs bei Mehrlingsschwangerschaften liegen unzureichende klinische Daten vor. Der Eingriff wird unter derartigen Umständen deshalb nicht empfohlen.

- IUD („Spirale“)

Zur Sicherheit und Wirksamkeit der Chorionzottenbiopsie bei Vorhandensein eines IUD liegen unzureichende klinische Daten vor. Der Eingriff wird für Patientinnen mit einem IUD deshalb nicht empfohlen.

## INFORMATIONEN FÜR DIE PATIENTIN

- Beratung der Patientin

Der Arzt, die Pflegekraft, die genetische Beratungsstelle oder ein anderer ausgebildeter Mitarbeiter im Gesundheitswesen muss der Patientin vor dem Eingriff ein Exemplar der Broschüre „Chorionzottenbiopsie während der Schwangerschaft“ aushändigen. *Außerdem* sollte die Patientin eine umfassende genetische Beratung erhalten, zu Fragen ermutigt werden und die zur Verfügung stehenden Verfahren zur fetalen Gendiagnose durchgehen. Für jede einzelne Patientin muss die Risiko-/Nutzen-Situation vor dem Eingriff eingehend erläutert werden.

- Beurteilung der Patientin und klinische Erwägungen

a. Die Chorionzottenbiopsie verlangt nach einem gut eingespielten Team: ein Sonographiker für die Ultraschallbeobachtung, ein Facharzt für Geburtshilfe zur Entnahme der Chorion-Gewebeprobe

sowie ein Genetiker für die Chromosom- und biochemische Analyse. Jedes Teammitglied trägt kritische Verantwortung für das Erreichen zufrieden stellender Resultate. Diese Personen bilden zusammen mit den Pflegekräften und den Genberatern ein Team, das in der Lage sein muss, Risiken und Vorteile des Eingriffs mit der Patientin zu besprechen.

- b. Vor dem Eingriff muss eine Untersuchung auf akute entzündliche Beckenerkrankungen erfolgen. Es empfiehlt sich ein Zervixabstrich auf *Neisseria gonorrhoeae*. Patientinnen mit Anzeichen aktiver entzündlicher Beckenerkrankungen dürfen sich diesem Eingriff **nicht** unterziehen. Außerdem empfiehlt sich eine Ausgangsbewertung mittels Ultraschall zur Feststellung der Lebensfähigkeit des Feten, der Schwangerschaftsdauer, der Anzahl der vorhandenen Feten, der relativen Lage der Plazenta zum Muttermund und ob Myome, Adnextumoren oder etwaige andere Abnormitäten vorliegen.
- c. Aufgrund der Daten aus der klinischen Studie, die ein erhöhtes Risiko auf OM/LD im Zusammenhang mit einer Chorionzottenbiopsie **vor der 10. Schwangerschaftswoche** nahe legen, ist eine eingehende Ultraschalluntersuchung der Fruchtblase und der Gebärmutter **am Tag des Eingriffs** unabdingbar, um die Richtigkeit der angenommenen Schwangerschaftsdauer zu bestätigen und die anatomische Lage von Fetus und Gebärmutter zu bestimmen.
- d. Die Patientin sollte darüber informiert werden, dass leichte Blutungen und/oder Krämpfe in den zwei Wochen nach dem Eingriff zu erwarten sind. Jedoch sollte sie **sofort** ihren Hausarzt informieren, **wenn diese Symptome fortbestehen oder sich verschlimmern**.
- e. In der **16. bis 18. Schwangerschaftswoche** sollten alle Patientinnen sorgfältig mit Ultraschall auf Entwicklungsdefekte (z.B. OM/LD) untersucht werden.

- Broschüre mit Informationen für die Patientin

Die Patientin muss ein Exemplar der Broschüre „Chorionzottenbiopsie während der Schwangerschaft“ erhalten. Diese Broschüre ist dazu gedacht, die Patientin und den Arzt dabei zu unterstützen, Risiken und Vorteile des Chorionzottenbiopsie-Eingriffs und die Daten aus der klinischen Studie zu besprechen. **Jedoch dürfen Sie sich nicht darauf verlassen, dass allein die Broschüre der Patientin alle Risiken und Vorteile dieses komplizierten Sachverhalts erläutern kann.**

## **ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCHEN ERKENNTNISSE ZUM COOK®-CHORIONZOTTENBIOPSIE-SET**

- Aus Daten von 4537 Patientinnen ging hervor, dass der Gesamterfolg mit zunehmender Erfahrung ebenfalls zunahm. Es wird empfohlen, dass Ärzte mit **entsprechender Schulung und Erfahrung in der Chorionzottenbiopsie den Eingriff zur Probenentnahme durchführen**.
- Klinische Studien haben gezeigt, dass wegen des potenziell erhöhten Risikos einer Infektion oder eines spontanen Aborts **nicht mehr als zwei Einführungen in den Muttermund pro Schwangerschaft** mit einem **neuen sterilen Katheter** bei jedem Versuch vorgenommen werden sollten.
- Der Chorionzottenbiopsie-Eingriff sollte **im Idealfall zwischen 10 und 12 Wochen nach der letzten Menstruation erfolgen**.
- Die häufigsten Beweggründe für die Durchführung einer Chorionzottenbiopsie bei der in der Studie zum Cook Chorionzottenbiopsie-Set beobachteten Gruppe von 4537 Patientinnen waren:
  - a. Alter der Schwangeren von 33 Jahren oder darüber (laut Studienprotokoll waren Patientinnen im Alter von 33 oder darüber zugelassen);
  - b. Vorgeschichte einer Entbindung von einem aneuploiden Feten oder Kind;
  - c. Ein Elternteil ist Träger eines translozierten Chromosoms; oder
  - d. Risiko einer X-chromosomal oder autosomal-rezessiv vererbten Krankheit bei der Schwangeren.

**VERSIKT: Laut US-amerikanischer Gesetzgebung darf dieses Produkt nur an einen geschulten und erfahrenen Arzt oder auf seinen ausdrücklichen Auftrag verkauft, vertrieben und benutzt werden.**

## **QUELLEN**

1. Firth, H.V., et al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P., et. al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
3. Froster-Iskenius, U.G., et. al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
4. Burton, B.K., et. al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et. al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

## **GEBRAUCHSANWEISUNG**

### **ES SIND STERILE TECHNIKEN ANZUWENDEN**

1. **Die Patientin muss umfassend über die potenziellen Risiken und Vorteile des Chorionzottenbiopsie-Eingriffs informiert werden.** Vor dem Eingriff muss die Patientin ausführlich beraten werden, und zwar auch über die genetischen Aspekte. Ihr müssen die Risiken und Vorteile des Chorionzottenbiopsie-Eingriffs im Einzelnen erklärt sowie die während und nach dem Eingriff zu erwartenden Ereignisse vollständig beschrieben werden.
2. Unmittelbar vor dem Eingriff muss eine gründliche Ultraschalluntersuchung von Plazenta, Fetus und Gebärmutter erfolgen, um die Richtigkeit der angenommenen Schwangerschaftsdauer zu bestätigen und zur leichteren Kathetereinführung die anatomische Lage von Gebärmutter,

Muttermund und Plazenta zu bestimmen. **Aus den Ultraschalldaten sollte der Abstand zwischen dem inneren Muttermund und der Probenentnahmestelle hervorgehen. Außerdem sollte anhand der Daten ggf. die optimale Biegung für die zur Entnahme benutzte Katheter-Mandrin-Kombination bestimmt werden.**

3. Die Patientin in Lithotomielage lagern und die äußeren Genitalien mit einer geeigneten antiseptischen Lösung reinigen.
4. Eine 20-ml-Spritze zum Teil mit 5 ml Nährlösung füllen.
5. Das Innere der Scheide mit Ringzange, Wattebäuschen und einer geeigneten antiseptischen Lösung auswischen.
6. Ein steriles Spekulum einführen und den Muttermund exponieren.
7. Den Muttermund mit einer geeigneten antiseptischen Lösung reinigen und überschüssige Lösung vom Muttermund abtupfen.
8. Der Muttermund kann, soweit notwendig, mit einem sterilen Tenakulum ergriffen und leicht unter Zug gehalten werden.
9. Das Cook Chorionzottenbiopsie-Set mit sterilen Handschuhen und unter Einhaltung steriler Techniken aus der Packung nehmen. Die Schutzhülse vom Katheter entfernen. Den Katheter mit eingelegtem Mandrin per Hand so zurechtbiegen, wie es entsprechend dem Ultraschallbefund zur Steuerung der Einführung notwendig ist.
10. Den Katheter unter Ultraschallbeobachtung langsam durch die Endozervix zur Probenentnahmestelle vorschieben. **Dabei vorsichtig vorgehen, damit ein Eintritt in die Fruchtblase vermieden wird.**
11. Den Mandrin langsam zurückziehen, ohne den Katheter zu bewegen.
12. Die vorgefüllte Spritze am Luer-Anschluss des Katheters anbringen.
13. Den Katheter langsam zurückziehen und gleichzeitig vorsichtig und intermittierend mit der Spritze aspirieren. Wie viel Unterdruck und Bewegung notwendig ist, ist anhand des Ultraschallbildes auf dem Monitor zu bestimmen. Wenn der Katheter auf der eigentlichen Chorionmembran aufliegt, sollte nur sehr leichter Unterdruck angewendet werden. Wenn der Katheter sich laut Ultraschallbild **zweifelsfrei im Zentrum des Chorions** befindet, darf etwas mehr Unterdruck (bis zu 5 ml Unterdruck) angewendet werden.
14. Den Katheter zurückziehen und gleichzeitig mit der Spritze einen leichten Unterdruck halten.
15. Den Inhalt der Spritze unter Einhaltung steriler Techniken in eine sterile Petrischale ausstoßen.
16. Die Probe muss rasch im Stereo-Mikroskop begutachtet werden, um festzustellen, ob sie ausreichend ist. Eine Probengröße zwischen 10 mg und 30 mg (*etwa 0,1 ml Probe enthält 1 mg Gewebe*) ist im Allgemeinen für die anschließende Genanalyse ausreichend.
17. Einen zweiten sterilen Katheter *nur dann* in den Muttermund einführen, wenn festgestellt wurde, dass die vorher genommene Probe nicht die zur gewünschten Analyse erforderliche Menge Zotten enthält.

**HINWEIS: Es ist wichtig, dass kein Katheter mehr als einmal durch den Muttermund eingeführt wird und dass pro Schwangerschaft nicht mehr als zwei Kathetereinführungen durch den Muttermund durchgeführt werden. Drei oder mehr Kathetereinführungen durch den Muttermund sind mit einem deutlich erhöhten Risiko des Schwangerschaftsverlustes in Zusammenhang gebracht worden.**

## ΕΛΛΗΝΙΚΑ

### ΣΕΤ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ ΧΟΡΙΑΚΗΣ ΛΑΧΝΗΣ COOK®

#### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

#### ΣΕΤ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ ΧΟΡΙΑΚΗΣ ΛΑΧΝΗΣ COOK®

#### ΣΤΕΙΡΟ ΜΙΑΣ ΧΡΗΣΗΣ/ΑΝΑΛΩΣΙΜΟ

#### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Το σετ δειγματοληψίας χοριακής λάχνης (CVS) της Cook είναι σχεδιασμένο να παρέχει στον ιατρό τη δυνατότητα λήψης δείγματος ιστού από το λαχνωτό χόριο διατραχηλικά.

Το σετ CVS της Cook είναι στείρο και αναλώσιμο και αποτελείται από εύκαμπτο πλαστικό σωλήνα. Ο καθετήρας διαθέτει ένα διαμορφωμένο περιφερικό άκρο και ένα εγγύς τοποθετημένο συνδετικό Luer. Ένας αφαιρούμενος στειλεός από ανοξείδωτο χάλυβα είναι ενσωματωμένος στον καθετήρα και είναι ορατός υπερηχογραφικά.

#### ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΗΣΗΣ

Το σετ CVS της Cook ενδείκνυται για χρήση στη λήψη δειγμάτων χοριακού ιστού διατραχηλικά για προγεννητική διάγνωση γενετικών ανωμαλιών **κατά τις εβδομάδες 10-12 της κύησης.**

**ΠΡΟΣΟΧΗ: Στείρο, εφόσον η συσκευασία δεν έχει ανοιχτεί και δεν έχει υποστεί ζημιά. Μην το χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ρήξη.**

#### ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η χρήση του σετ CVS της Cook αντενδείκνυται όταν υπάρχουν μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες καταστάσεις:

- Σημεια ενδομήτριας λοίμωξης ή γονορροϊκής πυελικής λοίμωξης
- Άτυπη ανατομία του τραχήλου ή της μήτρας η οποία καθιστά απίθανη την επιτυχημένη δειγματοληψία ή καταστάσεις που απαιτούν υπερβολική κάμψη της μήτρας
- Γνωστή κακοήθεια ή υποψία κακοήθειας της μήτρας ή του τραχήλου, συμπεριλαμβανομένου του απροσδιόριστου μη φυσιολογικού τεστ Παπανικολάου.

#### ΟΞΕΙΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν την πρώτη εβδομάδα μετά τη διαδικασία με χρήση του σετ CVS της Cook κατά τη διάρκεια μιας μελέτης 4537 ασθενών περιλαμβάνονταν οι ακόλουθες:

- 1. Αιμορραγία της μητέρας:** Κηλίδες αίματος ή/και αιμορραγία της μητέρας αναφέρθηκαν σε 439 από τις 4537 ασθενείς του δείγματος (9,7%). Υπάρχει δυνατότητα ελαχιστοποίησης αυτών των περιπτώσεων με διέλευση του καθετήρα από το τραχηλικό στόμιο **έως δύο φορές ανά κύηση**, με χρήση νέου καθετήρα για κάθε προσπάθεια και με προσεκτική διέλευση του καθετήρα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση.
- 2. Επώδυνες μυικές συσπάσεις της μήτρας:** 26 από 4537 ασθενείς (0,6%)
- 3. Διαρροή υγρού:** 6 από 4537 ασθενείς (0,1%)
- 4. Άλγος:** 43 από 4537 ασθενείς (0,9%)
- 5. Γριπποειδή συμπτώματα:** 3 από 4537 ασθενείς (0,07%)
- 6. Αποκόλληση πλακούντα:** 3 από 4537 ασθενείς (0,07%)
- 7. Υπογλυκαιμική κρίση:** Σε 1 από τις 4537 ασθενείς (0,02%) παρουσιάστηκε οξεία υπογλυκαιμική κρίση μετά τη διαδικασία. Η ασθενής ήταν γνωστό ότι ήταν διαβητική και η κρίση δεν θεωρήθηκε ότι είχε άμεση σχέση με τη διαδικασία.

## ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ CVS

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν στην κλινική μελέτη της διαδικασίας CVS της Cook σε 4363 ασθενείς με δεδομένα μακροχρόνια παρακολούθησης περιλαμβάνονταν οι ακόλουθες:

- 1. Αυτόματη αποβολή:** Αυτόματη αποβολή αναφέρθηκε σε 163 από τις 4363 ασθενείς που ήταν διαθέσιμες για παρακολούθηση (3,7%). Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί πιθανόν να ελαχιστοποιηθεί μέσω υπερηχογραφικής εξέτασης αμέσως πριν από τη διαδικασία ώστε να διαπιστωθεί η βιωσιμότητα της κύησης, καθώς και με χρήση ασφαλών τεχνικών δειγματοληψίας. Επιπλέον, ο κίνδυνος αυτός μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τη χρήση ενός νέου αποστειρωμένου καθετήρα για κάθε διέλευση από το τραχηλικό στόμιο και με την πραγματοποίηση το πολύ δύο διελεύσεων από το τραχηλικό στόμιο ανά κύηση με σκοπό τη λήψη δείγματος ιστού.
- 2. Στοματογοναθική δυστροφία/δυστροφία άκρων (OM/LD):** Η στοματογοναθική δυστροφία/δυστροφία άκρων (OM/LD) είναι μια κατάσταση κατά την οποία ένα παιδί γεννιέται με βραχυχθέντα ή/και απόντα δάκτυλα ή άκρα ή/και με δυσμορφία της κάτω γνάθου και του στόματος. Ορισμένοι συγγραφείς έχουν αναφέρει μια συσχέτιση μεταξύ CVS και OM/LD (βλ. "Προειδοποιήσεις" για περισσότερες λεπτομέρειες).

OM/LD παρατηρήθηκε σε 3 από τις 4363 (0,068%) κυήσεις κατά τη διάρκεια της κλινικής διερεύνησης.

## ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η διαδικασία CVS γενικά είναι πιθανό να προκαλέσει τις καταστάσεις που αναφέρονται πιο κάτω. Ωστόσο, καμία από αυτές τις πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις δεν παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της κλινικής διερεύνησης του σετ CVS της Cook σε 4537 ασθενείς.

- 1. Λοίμωξη:** Ο πιθανός κίνδυνος λοίμωξης μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με εφαρμογή των κατάλληλων άσηπτων τεχνικών, με σωστό καθαρισμό του κόλπου πριν από τη διαδικασία και με αποστείρωση του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται στη διαδικασία. Επίσης, ο κίνδυνος λοίμωξης μπορεί πιθανόν να μειωθεί με χρήση ενός νέου καθετήρα για κάθε διέλευση από το τραχηλικό στόμιο και με την πραγματοποίηση το πολύ δύο διελεύσεων από το τραχηλικό στόμιο ανά κύηση.
- 2. Σηπτικό σοκ:** Υπάρχει πιθανός κίνδυνος νοσηρότητας, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου, από σηπτικό σοκ μετά από λοίμωξη που προκλήθηκε από τη διαδικασία CVS. Η πιθανότητα αυτή μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με εφαρμογή των κατάλληλων άσηπτων τεχνικών, με σωστό καθαρισμό του κόλπου πριν από τη διαδικασία και με αποστείρωση του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται στη διαδικασία. Επίσης, ο κίνδυνος αυτός μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τη χρήση ενός νέου αποστειρωμένου καθετήρα για κάθε διέλευση από το τραχηλικό στόμιο και με την πραγματοποίηση το πολύ δύο διελεύσεων από τον τράχηλο ανά κύηση.
- 3. Ευαισθητοποίηση Rh:** Υπάρχει κίνδυνος ευαισθητοποίησης Rh σε γυναίκες με παράγοντα Rh αρνητικό. Η πιθανότητα αυτή μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με χορήγηση ένεσης RhoGAM σε όλες τις γυναίκες με παράγοντα Rh αρνητικό μετά τη διαδικασία.
- 4. Εμβρυική αιμορραγία:** Αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με προσεκτική υπερηχογραφική εξέταση πριν από τη διαδικασία και με προσεκτική διέλευση του καθετήρα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση κατά τη διαδικασία.
- 5. Διάρθρωση μήτρας:** Αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να ελαχιστοποιηθεί μέσω προσεκτικής διέλευσης του καθετήρα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση.
- 6. Καθυστέρωση ενδομήτριας ανάπτυξης:** Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης ως αποτέλεσμα της διαδικασίας CVS.
- 7. Ενδομήτριος θάνατος:** Αυξημένος κίνδυνος ενδομητρίου θανάτου είναι γνωστό ότι συσχετίζεται με σημαντική διακοπή της τροφοδοσίας του εμβρύου με αίμα λόγω χοριακής (πλακουντιακής) κάκωσης ή ενδομήτριας λοίμωξης. Η εφαρμογή των διαδικασιών ασφαλείας σε επεμβάσεις CVS ελαχιστοποιεί τον πιθανό κίνδυνο που σχετίζεται με τη διαδικασία.

## ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Κίνδυνος στοματογοναθικής δυστροφίας/δυστροφίας άκρων (OM/LD)
- Η στοματογοναθική δυστροφία/δυστροφία άκρων (OM/LD) είναι μια κατάσταση κατά την οποία ένα παιδί έχει βραχυχθέντα ή/και απόντα δάκτυλα ή άκρα ή/και δυσμορφία της κάτω γνάθου και του στόματος. Ορισμένοι συγγραφείς έχουν αναφέρει μια συσχέτιση μεταξύ CVS και OM/LD. Υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες τα οποία υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο OM/LD ο οποίος συσχετίζεται με διαδικασίες CVS που εκτελούνται **πριν από τη 10η εβδομάδα της κύησης**.<sup>1</sup> Περιστατικά OM/LD έχουν επίσης αναφερθεί όταν η διαδικασία CVS εκτελέστηκε από τη 10η έως τη 12η εβδομάδα της κύησης.<sup>2</sup> Οι αναφορές αυτές περιγράφουν διαδικασίες CVS που πραγματοποιήθηκαν διακοιλιακά και διατραχηλικά. Μια μελέτη γεννήσεων στο γενικό πληθυσμό έδειξε ότι εμφανίζονται ατέλειες OM/LD σε ποσοστό περίπου 5,4 ανά 10.000 γεννήσεις ζώντων εμβρύων (0,054%).<sup>3</sup>

OM/LD παρατηρήθηκε σε 3 από τις 4363 (0,068%) κυήσεις με γνωστή έκβαση κατά τη διάρκεια της κλινικής διερεύνησης του σετ CVS της Cook.

Οι τρεις περιπτώσεις της κλινικής μελέτης δημοσιεύτηκαν για πρώτη φορά από τους Burton et. al.<sup>4</sup> Ένα δεύτερο άρθρο από τους ίδιους συγγραφείς<sup>5</sup> ανέφερε ότι παρατηρήθηκε και τέταρτη περίπτωση OM/LD μετά τη χρήση του σετ CVS της Cook. Ωστόσο, μετά από έρευνα, διαπιστώθηκε ότι στη συγκεκριμένη ασθενή δεν είχε πραγματοποιηθεί CVS με χρήση του σετ CVS της Cook και ότι η δημοσιευμένη αναφορά ήταν εσφαλμένη.<sup>6</sup>

**Λόγω του κινδύνου εμφάνισης OM/LD, είναι πολύ σημαντικό να διενεργείται μια λεπτομερής υπερηχογραφική μελέτη του εμβρυικού σάκου και της μήτρας πριν από τη διαδικασία για να εξασφαλίζεται η σωστή εκτίμηση της ηλικίας κύησης του εμβρύου, καθώς και των ανατομικών θέσεων του εμβρύου και της μήτρας και για να περιορίζεται ο αριθμός των προσπαθειών δειγματοληψίας ανά κύηση.**

- Αριθμός προσπαθειών για λήψη δείγματος ιστού

Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το συνολικό ποσοστό απώλειας εμβρύου αυξάνεται σε ευθεία αναλογία με τον αριθμό των διελεύσεων καθετήρα από το τραχηλικό στόμιο με σκοπό τη λήψη δείγματος ιστού. **Συνιστάται με έμφαση να μην πραγματοποιούνται περισσότερες από δύο διελεύσεις καθετήρα από το τραχηλικό στόμιο ανά κύηση με σκοπό τη λήψη δείγματος ιστού.**

Στην κλινική μελέτη του σετ CVS της Cook, το ποσοστό αποβολών μετά τη διαδικασία CVS ήταν 4,2% με μία προσπάθεια, 7,0% μετά από δύο προσπάθειες και 10,4% μετά από τρεις προσπάθειες.

- Καθετήρας μίας χρήσης

**Κάθε προσπάθεια διέλευσης για δειγματοληψία διαμέσου του τραχηλικού στομίου πρέπει να πραγματοποιείται με νέο αποστειρωμένο καθετήρα.**

- Συμπτώματα μετά τη διαδικασία

Στην οξεία περίοδο μετά τη διαδικασία, πρέπει να δοθούν οδηγίες στην ασθενή να αναφέρει **αμέσως** στον ιατρό της όλες τις μη φυσιολογικές καταστάσεις, όπως επώδυνες μυϊκές συσπάσεις στην κοιλιακή χώρα, γριπποειδή συμπτώματα, πυρετό, κοιλιακές εκκρίσεις ή σοβαρή αιμορραγία.

## ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

- Πολλαπλές κυήσεις

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή όσον αφορά την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της διαδικασίας σε περιπτώσεις πολλαπλών κυήσεων (π.χ., δίδυμα). Η διαδικασία, επομένως, δεν συνιστάται σε αυτές τις περιπτώσεις.

- Ενδομήτριες συσκευές

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή όσον αφορά την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δειγματοληψίας χοριακής λάχνης παρουσία ενδομήτριας συσκευής. Η διαδικασία, επομένως, δεν συνιστάται για ασθενείς με ενδομήτρια συσκευή.

## ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

- Ενημέρωση ασθενούς

Πριν από τη διαδικασία, ο ιατρός, η νοσηλεύτρια, ο σύμβουλος γενετικής ή άλλος εκπαιδευμένος επαγγελματίας ιατρικής περίθαλψης πρέπει να προμηθεύσει στην ασθενή το έγγραφο με τίτλο "Δειγματοληψία χοριακής λάχνης κατά την κύηση". *Επιπλέον*, θα πρέπει να παρασχεθεί στην ασθενή πλήρης ενημέρωση στον τομέα της γενετικής, θα πρέπει η ασθενής να ενθαρρυνθεί να υποβάλει ερωτήσεις και να εξεταστούν οι επιλογές της διαδικασίας που είναι διαθέσιμες για εμβρυική γενετική διάγνωση. Η κατάσταση κινδύνου/οφέλους για κάθε ασθενή θα πρέπει να εξηγηθεί στην ασθενή πλήρως πριν από τη διαδικασία.

- Αξιολόγηση ασθενούς και κλινικά ζητήματα

a. Η τεχνική δειγματοληψίας χοριακής λάχνης απαιτεί συνδυασμένη ομαδική προσπάθεια από: έναν υπερηχολόγο για υπερηχογραφική καθοδήγηση, ένα μαιευτήρα για τη διενέργεια της δειγματοληψίας χοριακής λάχνης και ένα γενετιστή για εκτέλεση χρωμοσωμικής και βιοχημικής ανάλυσης. Κάθε μέλος της ομάδας είναι υπεύθυνο για έναν τομέα ζωτικής σημασίας με στόχο την επίτευξη ικανοποιητικών αποτελεσμάτων. Τα άτομα αυτά, μαζί με το νοσηλευτικό προσωπικό και το προσωπικό παροχής συμβουλών γενετικής, αποτελούν μια ομάδα η οποία πρέπει να είναι σε θέση να συζητήσει με την ασθενή τους κινδύνους και τα οφέλη της διαδικασίας.

b. Μια φυσική εξέταση για οξεία φλεγμονώδη νόσο της πυέλου είναι απαραίτητη πριν από τη διαδικασία. Συνιστάται κοιλιακή καλλιέργεια για *Neisseria gonorrhoeae*. Οποιαδήποτε ασθενής εμφανίζει σημεία ενεργού πυελικής φλεγμονής **δεν** πρέπει να υποβληθεί στη διαδικασία. *Επιπλέον*, συνιστάται μία αρχική υπερηχογραφική αξιολόγηση για να προσδιοριστεί η βιωσιμότητα της κύησης, η ηλικία κύησης, ο αριθμός των εμβρύων, η σχέση του πλακούντα με τον τραχηλικό σωλήνα, η παρουσία ινωμάτων, μαζών των εξαρτημάτων της μήτρας ή οποιασδήποτε άλλης ανωμαλίας.

c. Σύμφωνα με τα δεδομένα της κλινικής μελέτης από τα οποία προκύπτει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης στοματογοναθικής δυστροφίας/δυστροφίας άκρων οι οποίες συσχετίζονται με διαδικασίες CVS που πραγματοποιούνται **πριν από τη 10η εβδομάδα της κύησης**, είναι ζωτικής σημασίας η διενέργεια λεπτομερούς υπερηχογραφικής μελέτης του εμβρυικού σάκου και της μήτρας **την ημέρα της διαδικασίας** για επανέλεγχο της αξιολόγησης της ηλικίας κύησης του εμβρύου, καθώς και της θέσης του εμβρύου και της μήτρας.

d. Η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί ότι θα πρέπει να αναμένει μικρή αιμορραγία ή/και επώδυνες μυϊκές συσπάσεις της μήτρας κατά τη διάρκεια των δύο εβδομάδων μετά τη διαδικασία. Ωστόσο, **εάν αυτά τα συμπτώματα συνεχιστούν ή γίνουν πιο έντονα**, θα πρέπει να αναφερθούν **αμέσως** από την ασθενή στον ιατρό της.

e. Προσεκτικός υπερηχογραφικός έλεγχος για αναπτυξιακές ανωμαλίες (π.χ. στοματογοναθικές δυστροφίες/δυστροφίες άκρων) πρέπει να διενεργείται κατά την **16η έως την 18η εβδομάδα της κύησης σε όλες τις ασθενείς**.

- Πληροφορίες ενημέρωσης ασθενούς

Το έγγραφο "Δειγματοληψία χοριακής λάχνης κατά την κύηση" πρέπει να δοθεί στην ασθενή. Το έγγραφο παρέχεται για να βοηθήσει την ασθενή και τον ιατρό της να συζητήσουν για τους κινδύνους και τα οφέλη της διαδικασίας CVS και να εξετάσουν τα δεδομένα της κλινικής μελέτης. **Ωστόσο, μη βασίζεστε μόνο στις πληροφορίες ενημέρωσης ασθενούς για να εξηγήσετε όλους τους κινδύνους και τα οφέλη αυτού του πολύπλοκου θέματος στην ασθενή.**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΣΕΤ CVS ΤΗΣ COOK®

- Δεδομένα από 4537 ασθενείς έδειξαν μεγαλύτερη συνολική επιτυχία με την αύξηση της πείρας. Συνιστάται η εκτέλεση της διαδικασίας δειγματοληψίας να γίνεται από ιατρούς με **κατάλληλη εκπαίδευση και πείρα στις διαδικασίες CVS.**
- Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι για να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι για την ασθενή, **δεν πρέπει να διενεργούνται περισσότερες από δύο διελεύσεις από το τραχηλικό στόμιο ανά κύηση**, με χρήση **νέου αποστειρωμένου καθετήρα** σε κάθε διεύθυνση, λόγω των αυξημένων συσχετιζόμενων πιθανών κινδύνων λοίμωξης και αυτόματης αποβολής.
- Η βέλτιστη περίοδος για τη διαδικασία CVS **είναι μεταξύ της 10ης και της 12ης μετεμμηνορροϊκής εβδομάδας.**
- Οι πιο συνηθισμένοι λόγοι εκτέλεσης της διαδικασίας CVS στον πληθυσμό της μελέτης του σετ CVS της Cook (4537 ασθενείς) ήταν:
  - a. Ηλικία μητέρας 33 έτη ή μεγαλύτερη (στο πρωτόκολλο της μελέτης, επιτρεπόταν η εγγραφή ασθενών ηλικίας 33 ετών ή μεγαλύτερης)·
  - b. Προηγούμενος τοκετός ανευπλοειδούς εμβρύου ή νεογνού·
  - c. Γονέας φορέας χρωμοσωμικής μετατόπισης· ή
  - d. Κίνδυνος εκ μέρους της μητέρας για φυλοσύνδετη διαταραχή ή αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή.

**ΠΡΟΣΟΧΗ: Η ομοσπονδιακή νομοθεσία των ΗΠΑ περιορίζει την αγορά, διανομή και χρήση της συσκευής αυτής από ιατρό ή κατόπιν εντολής ιατρού, ο οποίος διαθέτει την κατάλληλη εκπαίδευση και πείρα.**

### ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Firth, H.V., et.al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P, et. al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
3. Froster-Iskenius, U.G., et. al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
4. Burton, B.K., et. al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et. al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

### ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

#### ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΦΑΡΜΟΖΕΤΑΙ ΣΤΕΙΡΑ ΤΕΧΝΙΚΗ

1. **Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώνονται κατάλληλα οι ασθενείς για τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της διαδικασίας CVS.** Πριν από τη διαδικασία θα πρέπει να παρασχεθεί στην ασθενή εκτεταμένη ενημέρωση, συμπεριλαμβανομένης της ενημέρωσης σε θέματα γενετικής, καθώς και ενδελεχής επεξήγηση των κινδύνων και των ωφελειών της διαδικασίας CVS, με πλήρη περιγραφή των συμβάντων που αναμένονται κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της διαδικασίας.
2. Μια πλήρης υπερηχογραφική μελέτη του πλακούντα, του εμβρύου και της μήτρας θα πρέπει να διενεργηθεί αμέσως πριν από τη διαδικασία για να επαναξιολογηθεί η ηλικία κύησης και η θέση της μήτρας, του τραχήλου και του πλακούντα ώστε να διευκολυνθεί η εισαγωγή του καθετήρα. **Η υπερηχογραφική μέτρηση θα πρέπει να προσδιορίζει την απόσταση από το έσω τραχηλικό στόμιο έως τη θέση δειγματοληψίας και να διευκολύνει τον καθορισμό της βέλτιστης καμπύλης, εάν υπάρχει, που απαιτείται για τον συναρμολογημένο καθετήρα και το στείλεό που θα χρησιμοποιηθούν για τη δειγματοληψία.**
3. Αφού τοποθετηθεί η ασθενής σε θέση λιθοτομής, καθαρίστε τα έξω γεννητικά όργανα με ένα κατάλληλο αντισηπτικό διάλυμα.
4. Γεμίστε μερικώς μια σύριγγα 20 ml με 5 ml θρεπτικού διαλύματος.
5. Σκουπίστε εσωτερικά τον κόλπο χρησιμοποιώντας λαβίδα με δακτυλοειδές άκρο, βαμβάκι και κατάλληλο αντισηπτικό διάλυμα.
6. Εισαγάγετε ένα αποστειρωμένο μητροσκόπιο και δείτε τον τράχηλο.
7. Καθαρίστε τον τράχηλο με ένα κατάλληλο αντισηπτικό διάλυμα και στεγνώστε την περίσσεια του διαλύματος από τον τράχηλο.
8. Μπορείτε να πιάσετε τον τράχηλο με ένα αποστειρωμένο άγκιστρο για να εφαρμόσετε απαλή έλξη, όπως απαιτείται.
9. Χρησιμοποιώντας αποστειρωμένα γάντια και εφαρμόζοντας στείρα τεχνική, αφαιρέστε το σετ CVS της Cook από τη συσκευασία. Αφαιρέστε το προστατευτικό θηκάρι από τον καθετήρα. Με το στείλεό *in-situ*, καμπυλώστε με το χέρι τον καθετήρα όσο χρειάζεται για να κατευθύνετε την εισαγωγή του σύμφωνα με τα υπερηχογραφικά ευρήματα.
10. Εισαγάγετε αργά τον καθετήρα διαμέσου του ενδοτραχήλου στη θέση δειγματοληψίας υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. **Θα πρέπει να προσέξετε ώστε να αποφευχθεί η είσοδος στον αμνιακό σάκο.**
11. Αποσύρετε αργά το στείλεό χωρίς να μετακινήσετε τον καθετήρα.
12. Προσαρτήστε την προγεμισμένη σύριγγα στην υποδοχή Luer του καθετήρα.
13. Με τη σύριγγα, εφαρμόστε διαλείπουσα απαλή αναρρόφηση στη θέση της βιοψίας ενώ αποσύρετε αργά τον καθετήρα. Ο βαθμός της απαιτούμενης αρνητικής πίεσης και κίνησης θα πρέπει να προσδιοριστεί με παρακολούθηση της διαδικασίας στην οθόνη του συστήματος υπερηχογραφίας. Πρέπει να χρησιμοποιείται πολύ απαλή αναρρόφηση όταν ο καθετήρας είναι

τοποθετημένος πάνω στη χοριακή μεμβράνη. Ελαφρώς υψηλότερη αναρρόφηση (έως 5 ml αρνητικής πίεσης) μπορεί να εφαρμοστεί όταν ο καθετήρας βρίσκεται **σαφώς στο κέντρο του χορίου** σύμφωνα με την υπερηχογραφική προβολή.

14. Αποσύρετε τον καθετήρα ενώ διατηρείτε ελαφρώς αρνητική πίεση στη σύριγγα.
15. Εφαρμόζοντας στείρα τεχνική, αδειάστε το περιεχόμενο της σύριγγας σε ένα αποστειρωμένο τρυβλίο Petri.
16. Το δείγμα πρέπει να αξιολογηθεί γρήγορα σε ένα στερεοσκοπικό μικροσκόπιο για να προσδιοριστεί η επάρκεια του δείγματος. Ένα μέγεθος δείγματος 10 mg έως 30 mg (περίπου 0,1 ml δείγματος θα περιέχει 1 mg ιστού) γενικά επαρκεί για την επακόλουθη γενετική ανάλυση.
17. Ένας δεύτερος αποστειρωμένος καθετήρας θα πρέπει να εισαχθεί στο τραχηλικό στόμιο *μόνον* εάν η προηγούμενη διέλευση δειγματοληψίας κρίθηκε ότι δεν περιείχε επαρκή ποσότητα λαχνών ώστε να είναι δυνατή η επιθυμητή εξέταση.

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Είναι σημαντικό να μην πραγματοποιηθεί διέλευση καθετήρα από το τραχηλικό στόμιο περισσότερες από μία φορές και να μην πραγματοποιηθούν περισσότερες από δύο διελύσεις καθετήρα από το τραχηλικό στόμιο ανά κύηση. Οι τρεις ή περισσότερες διελύσεις από το τραχηλικό στόμιο έχουν συσχετιστεί με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αποβολής.**

## ESPAÑOL

### EQUIPO DE MUESTREO DE VELLOSIDADES CORIÓNICAS COOK®

#### INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES Y MODO DE EMPLEO

#### EQUIPO DE MUESTREO DE VELLOSIDADES CORIÓNICAS COOK®

#### ESTÉRIL PARA UN SOLO USO/DESECHABLE

#### DESCRIPCIÓN

El equipo de muestreo de vellosidades coriónicas (MVC) Cook está diseñado para ofrecer al médico un medio para obtener transcervicalmente una muestra de tejido del corion frondoso.

El equipo de MVC Cook es estéril y desechable, y consiste en un tubo de plástico flexible. El catéter tiene una punta distal moldeada y un conector Luer montado en la parte proximal. El catéter incorpora un estilete extraíble de acero inoxidable visible con ecografía.

#### INDICACIONES

El equipo de MVC Cook está indicado para obtener transcervicalmente muestras de tejido coriónico a fin de realizar diagnósticos prenatales de anomalías genéticas **entre las semanas 10 y 12 del embarazo**.

**AVISO: El producto se mantendrá estéril si el envase no está abierto y no ha sufrido ningún daño. No lo utilice si el envase está roto.**

#### CONTRAINDICACIONES

El uso del equipo de MVC Cook está contraindicado cuando haya presente una o más de las siguientes afecciones:

- signos de infección intrauterina o de infección gonocócica pélvica;
- cuello uterino o útero de configuración anatómica atípica que dificulte la realización de un muestreo satisfactorio, o situaciones que requieran una flexión extrema del útero;
- certeza o sospecha de neoplasia uterina o cervical, incluida una citología vaginal anómala no resuelta.

#### REACCIONES ADVERSAS AGUDAS AL DISPOSITIVO

Las reacciones adversas al uso del equipo de MVC Cook notificadas en la primera semana posterior al procedimiento durante un estudio de 4537 pacientes incluyeron las siguientes:

1. **Hemorragia materna:** se documentó oligometrorragia o hemorragia materna en 439 de las 4537 pacientes en las que se realizó el procedimiento de muestreo (9,7%). Esta tasa de incidencia puede minimizarse haciendo pasar un catéter a través del orificio cervical **no más de dos veces por embarazo**, empleando un catéter nuevo en cada intento y haciendo pasar con cuidado el catéter empleando guía ecográfica.
2. **Cólicos:** 26 de las 4537 pacientes (0,6%)
3. **Fugas de líquido:** 6 de las 4537 pacientes (0,1%)
4. **Dolor:** 43 de las 4537 pacientes (0,9%)
5. **Síntomas pseudogripales:** 3 de las 4537 pacientes (0,07%)
6. **Separación de la placenta:** 3 de las 4537 pacientes (0,07%)
7. **Crisis hipoglucémica:** 1 de las 4537 pacientes (0,02%) experimentó una crisis hipoglucémica aguda después del procedimiento. Dicha paciente era diabética y no se consideró que la crisis estuviera relacionada directamente con el procedimiento.

#### REACCIONES ADVERSAS A LARGO PLAZO DESPUÉS DEL MVC

Las reacciones adversas que se produjeron en el estudio clínico del equipo de MVC Cook en las 4363 pacientes con datos de seguimiento a largo plazo incluyeron las siguientes:

1. **Aborto espontáneo:** se documentó aborto espontáneo en 163 de las 4363 pacientes en las que se realizó el seguimiento (3,7%). La probabilidad de esta reacción adversa puede minimizarse verificando la viabilidad del embarazo mediante una exploración ecográfica realizada inmediatamente antes del procedimiento y empleando técnicas de muestreo seguras. Este riesgo también puede minimizarse empleando un catéter estéril nuevo cada vez que se atraviese el orificio cervical y atravesando éste un máximo de dos veces por embarazo para intentar obtener una muestra de tejido.

2. **Distrofias oromandibulares/de las extremidades:** afecciones que presentan los niños que nacen con dedos o extremidades más cortos de lo normal o inexistentes, o con malformaciones en la mandíbula inferior y en la boca. Algunos autores han apuntado la posibilidad de una asociación entre el MVC y las distrofias oromandibulares/de las extremidades (para obtener más información, consulte las advertencias).

Durante la investigación clínica se observaron distrofias oromandibulares/de las extremidades en 3 de 4363 (0,068%) embarazos.

## REACCIONES ADVERSAS POSIBLES

En general, el procedimiento de MVC puede producir las siguientes afecciones. Sin embargo, durante la investigación clínica del equipo de MVC Cook en 4537 pacientes no se observó ninguna de estas posibles reacciones adversas.

1. **Infección:** el posible riesgo de infección puede minimizarse empleando las técnicas asépticas adecuadas, realizando la debida limpieza vaginal antes del procedimiento y esterilizando el equipo que se vaya a utilizar. El riesgo de infección también puede reducirse empleando un catéter nuevo cada vez que se atraviese el orificio cervical y atravesando éste un máximo de dos veces por embarazo.
2. **Shock séptico:** existe un posible riesgo de morbilidad, e incluso de muerte, por shock séptico producido por una infección causada por el procedimiento de MVC. Esta posibilidad puede minimizarse empleando las técnicas asépticas adecuadas, realizando la debida limpieza vaginal antes del procedimiento y esterilizando el equipo que se vaya a utilizar. El riesgo también puede minimizarse empleando un catéter estéril nuevo cada vez que se atraviese el orificio cervical y atravesando el cuello uterino un máximo de dos veces por embarazo.
3. **Sensibilización al Rh:** en las mujeres de Rh negativo hay riesgo de sensibilización al Rh. Esta posibilidad puede minimizarse administrando una inyección de RhoGAM a todas las mujeres Rh negativas después del procedimiento.
4. **Hemorragia fetal:** este posible riesgo puede minimizarse realizando una exploración ecográfica minuciosa antes del procedimiento e introduciendo el catéter con cuidado y empleando guía ecográfica durante el procedimiento.
5. **Perforación uterina:** este posible riesgo puede minimizarse introduciendo el catéter con cuidado y empleando guía ecográfica.
6. **Retraso del crecimiento intrauterino:** teóricamente, hay riesgo de que el procedimiento de MVC provoque retraso del crecimiento intrauterino.
7. **Muerte intrauterina:** el riesgo de muerte intrauterina es mayor si la presencia de daños coriónicos (placentarios) o de infección intrauterina produce una interrupción considerable del suministro de sangre al feto. El cumplimiento de las medidas de seguridad del MVC minimizará el riesgo potencial del procedimiento.

## ADVERTENCIAS

- Riesgo de distrofias oromandibulares/de las extremidades

Las distrofias oromandibulares/de las extremidades son afecciones que presentan los niños con dedos o extremidades más cortos de lo normal o inexistentes, o con malformaciones en la mandíbula inferior y en la boca. Algunos autores han apuntado la posibilidad de una asociación entre el MVC y las distrofias oromandibulares/de las extremidades.

Hay datos de estudios clínicos que indican que los procedimientos de MVC realizados **antes de las 10 semanas de gestación** se asocian a un mayor riesgo de distrofias oromandibulares/de las extremidades.<sup>1</sup> También hay informes de distrofias oromandibulares/de las extremidades cuando el procedimiento de MVC se realizó después de las 10-12 semanas de gestación.<sup>2</sup> Dichos informes describen procedimientos de MVC realizados transabdominal y transcervicalmente. Un estudio de nacimientos realizado en la población general obtuvo una tasa de defectos oromandibulares/de las extremidades de aproximadamente 5,4 por 10 000 nacimientos vivos (0,054%).<sup>3</sup>

En la investigación clínica del equipo de MVC Cook se observaron distrofias oromandibulares/de las extremidades en 3 de los 4363 (0,068%) embarazos con desenlaces conocidos.

Los datos de los tres casos del estudio clínico fueron publicados por primera vez por Burton et al.<sup>4</sup> Un segundo artículo de los mismos autores<sup>5</sup> describió un cuarto caso de distrofia oromandibular/de las extremidades observado después de utilizar el equipo de MVC Cook. No obstante, después de investigar el caso se comprobó que esta paciente en particular *no* había sido sometida al procedimiento de MVC empleando el equipo de MVC de Cook y que el informe publicado era erróneo.<sup>6</sup>

**Debido al riesgo de distrofias oromandibulares/de las extremidades, antes de realizar el procedimiento es esencial realizar un estudio ecográfico detallado del saco gestacional y el útero, para garantizar una correcta determinación de la edad gestacional del feto y de las ubicaciones anatómicas fetales y uterinas, y para limitar el número de intentos de muestreo por embarazo.**

- Número de intentos de obtención de una muestra de tejido  
Los estudios clínicos han demostrado que la tasa total de pérdida fetal aumentó directamente con el número de veces que se atravesó el orificio cervical con un catéter para obtener una muestra de tejido. **Se recomienda encarecidamente no atravesar el orificio cervical con el catéter más de dos veces por embarazo para intentar obtener tejido.** En el estudio clínico del equipo de MVC Cook, la tasa de pérdida después del procedimiento de MVC fue de un 4,2% con un intento, de un 7,0% después de dos intentos y de un 10,4% después tres intentos.
- Catéter de un solo uso  
**Cada intento de muestreo a través del orificio cervical debe realizarse con un catéter estéril nuevo.**
- Síntomas posteriores al procedimiento  
En el período inmediatamente posterior al procedimiento, debe pedirse a la paciente que informe a su médico de **inmediato** tan pronto como note cualquier estado anómalo, como cólicos abdominales, síntomas pseudogripales, fiebre, flujo vaginal o hemorragia intensa.

## PRECAUCIONES

- Embarazos múltiples

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre la seguridad y la eficacia del procedimiento en casos de embarazos múltiples (p. ej., mellizos). Por lo tanto, no se recomienda realizar el procedimiento en dichos casos.

- Dispositivos intrauterinos

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre la seguridad y la eficacia del muestreo de vellosidades coriónicas en presencia de un dispositivo intrauterino. Por lo tanto, no se recomienda realizar el procedimiento en pacientes que tengan implantado un dispositivo intrauterino.

## INFORMACIÓN PARA PACIENTES

- Asesoramiento de pacientes

Antes del procedimiento, el médico, la enfermera, el asesor genético u otro profesional sanitario cualificado deben suministrar a la paciente el folleto titulado «Muestreo de vellosidades coriónicas durante el embarazo». También debe ofrecerse a la paciente un asesoramiento genético minucioso, y animarla a que haga cualquier pregunta que desee y a que considere las opciones procedimentales disponibles para el diagnóstico genético fetal. Antes del procedimiento deben explicarse detenidamente los riesgos y los beneficios para cada paciente particular.

- Evaluación de la paciente y consideraciones clínicas

a. La técnica de muestreo de vellosidades coriónicas requiere un trabajo de equipo coordinado: un ecografista para la guía ecográfica, un tocólogo para realizar el muestreo de vellosidades y un genetista para realizar análisis cromosómicos y bioquímicos. Cada uno tiene responsabilidades clave para obtener resultados satisfactorios. Estas personas, junto con el personal de enfermería y asesoramiento genético, forman un equipo que debe poder explicar los riesgos y los beneficios del procedimiento a la paciente.

b. Antes del procedimiento hay que realizar una exploración física para comprobar si hay alguna enfermedad inflamatoria pélvica aguda. Es aconsejable hacer un cultivo cervical de *Neisseria gonorrhoeae*. Las pacientes que presenten signos de infección pélvica activa no deben someterse al procedimiento. Además, es aconsejable realizar una evaluación ecográfica inicial para determinar la viabilidad del embarazo, la edad gestacional, el número de fetos presentes, la relación de la placenta con el canal cervical y la presencia de fibromas, masas en los anejos uterinos o cualquier otra anomalía.

c. Debido a que los datos del estudio clínico indican que la realización del procedimiento de MVC **antes de las 10 semanas de gestación** se asocia a un mayor riesgo de distrofias oromandibulares/de las extremidades, es esencial realizar un estudio ecográfico detallado del saco gestacional y el útero **el día del procedimiento**, para volver a comprobar la edad gestacional del feto y las posiciones fetal y uterina.

d. Deberá decirse a la paciente que es normal que experimente hemorragias o cólicos leves durante las dos semanas posteriores al procedimiento. Pero **si estos síntomas continúan o se agravan**, la paciente deberá informar **inmediatamente** a su médico de atención primaria.

e. Deberá realizarse un análisis ecográfico minucioso de anomalías del desarrollo (p. ej., distrofias oromandibulares/de las extremidades) a las **16-18 semanas de gestación en todas las pacientes**.

- Material informativo para pacientes

La paciente debe recibir el folleto «Muestreo de vellosidades coriónicas durante el embarazo».

El material informativo se ofrece para ayudar a la paciente y al profesional sanitario a hablar de los riesgos y beneficios del procedimiento de MVC y a analizar los datos del estudio clínico. **No obstante, no debe esperarse que el material informativo para pacientes explique por sí solo a la paciente todos los riesgos y beneficios de esta compleja cuestión.**

## RESUMEN DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS OBTENIDOS CON EL EQUIPO DE MVC COOK®

- Los datos obtenidos en las 4537 pacientes demostraron que cuanto mayor era la experiencia, mayor era también el éxito global. Se recomienda que el MVC lo realicen médicos con **la formación y la experiencia adecuadas en dicho procedimiento**.
- Los estudios clínicos han demostrado que, a fin de reducir los riesgos para la paciente, el orificio cervical **no debe atravesarse más de dos veces por embarazo**, empleando un **catéter estéril nuevo** cada vez, debido al posible aumento del riesgo de infección y aborto espontáneo.
- **El mejor período para la realización del procedimiento de MVC es el comprendido entre las semanas 10 y 12 posmenstruales.**
- Los motivos más frecuentes de la realización del procedimiento de MVC en la población del estudio del equipo de MVC Cook (4357 pacientes) fueron:
  - a. madre de 33 o más años de edad (en este protocolo de estudio se admitieron pacientes de 33 o más años de edad);
  - b. parto previo de un feto o bebé aneuploides;
  - c. padre o madre portadores de translocación cromosómica; o
  - d. riesgo materno de trastornos recesivos autosómicos o ligados al cromosoma X.

**AVISO: Las leyes federales estadounidenses restringen la venta, la distribución y el uso de este dispositivo a médicos con la formación y experiencia adecuadas, o por prescripción de éstos.**

## REFERENCIAS

1. Firth, H.V., et al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P., et al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
3. Froster-Iskenius, U.G., et al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.

4. Burton, B.K., et. al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et. al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

## MODO DE EMPLEO

### DEBE EMPLEARSE UNA TÉCNICA ESTÉRIL

1. **Es esencial informar debidamente a la paciente sobre los posibles riesgos y beneficios del procedimiento de MVC.** Antes del procedimiento, la paciente debe haber recibido un asesoramiento exhaustivo, lo que incluye asesoramiento genético, así como una explicación detallada de los riesgos y beneficios del procedimiento de MVC, y una descripción completa de las reacciones que pueden presentarse durante el procedimiento y después de él.
2. Debe realizarse un estudio ecográfico minucioso de la placenta, el feto y el útero inmediatamente antes del procedimiento, para volver a comprobar la edad gestacional del feto y las posiciones del útero, el cuello uterino y la placenta a fin de facilitar la introducción del catéter. **La medición ecográfica debe proporcionar la distancia desde el orificio interno hasta el lugar del muestreo y ayudar a determinar la curvatura óptima, en caso de que sea necesaria, del conjunto de catéter y estilete que se utilizará para el muestreo.**
3. Una vez que la paciente se haya colocado en posición de litotomía, limpie los genitales externos con una solución antiséptica adecuada.
4. Cargue parcialmente una jeringa de 20 ml con 5 ml de medios nutritivos.
5. Limpie internamente la vagina empleando pinzas de aro, torundas de algodón y una solución antiséptica adecuada.
6. Introduzca un espéculo estéril y visualice el cuello uterino.
7. Limpie el cuello uterino con una solución antiséptica adecuada y seque la solución sobrante del cuello uterino.
8. El cuello uterino puede sujetarse con un tenáculo estéril que permita tirar suavemente de él según sea necesario.
9. Empleando guantes estériles y una técnica estéril, extraiga el equipo de MVC Cook del envase. Retire la vaina protectora del catéter. Con un estilete colocado, curve manualmente el catéter según sea necesario para dirigir su introducción basándose en los resultados ecográficos.
10. Utilizando guía ecográfica, introduzca lentamente el catéter a través de la parte interna del cuello uterino hasta el lugar del muestreo. **Debe tenerse cuidado para evitar entrar en el saco amniótico.**
11. Retire lentamente el estilete sin desplazar el catéter.
12. Conecte la jeringa precargada al conector Luer del catéter.
13. Emplee la jeringa para aplicar una ligera aspiración intermitente al lugar de la biopsia mientras retira lentamente el catéter. El grado de presión negativa y de movimiento necesarios debe determinarse visualizando el procedimiento en el monitor ecográfico. Cuando el catéter se encuentre colocado sobre la propia membrana coriónica, debe emplearse una aspiración muy ligera. Cuando la visualización ecográfica muestre que el catéter se encuentra **claramente en el centro del corion**, puede aplicarse un poco más de aspiración (hasta 5 ml de presión negativa).
14. Retire el catéter mientras mantiene una ligera presión negativa en la jeringa.
15. Empleando una técnica estéril, lave el contenido de la jeringa en una placa de Petri estéril.
16. La muestra debe evaluarse rápidamente con un microscópico de disección para determinar si es adecuada. Por lo general, las muestras de entre 10 y 30 mg (*el contenido de 0,1 ml de muestra será de aproximadamente 1 mg de tejido*) son adecuadas para el posterior análisis genético.
17. La introducción de un segundo catéter estéril a través del orificio cervical *sólo* deberá realizarse si se considera que el intento de muestreo anterior no obtuvo suficientes vellosidades para realizar las pruebas deseadas.

**NOTA: Es importante no hacer pasar un mismo catéter más de una vez a través del orificio cervical y no pasar más de dos catéteres a través de dicho orificio por embarazo. Se ha observado que el riesgo de pérdida fetal aumenta considerablemente si el orificio cervical se atraviesa tres o más veces.**

FRANÇAIS

## SET COOK® POUR PRÉLÈVEMENT DE VILLOSITÉS CHORIONIQUES

### DOCUMENTATION PROFESSIONNELLE ET MODE D'EMPLOI SET COOK® POUR PRÉLÈVEMENT DE VILLOSITÉS CHORIONIQUES STÉRILE ET À USAGE UNIQUE/JETABLE

#### DESCRIPTION

Le set Cook pour prélèvement de villosités chorioniques (set Cook pour PVC) est conçu pour fournir au médecin un moyen d'obtenir un prélèvement tissulaire du chorion villositéux par voie transcervicale. Le set Cook pour PVC est stérile et à usage unique, et se compose d'un tube en plastique souple. Le cathéter présente une extrémité distale formée et un connecteur Luer fixé sur la partie proximale. Un stylet amovible en acier inoxydable est intégré au cathéter et visible sous échographie.

## UTILISATION

Le set Cook pour PVC est indiqué pour l'obtention de biopsies du tissu chorionique par voie transcervicale pour procéder au diagnostic prénatal d'anomalies génétiques **entre 10 et 12 semaines de grossesse**.

**MISE EN GARDE : Contenu stérile pour autant que l'emballage soit scellé d'origine et intact. Ne pas utiliser si le sceau est brisé.**

## CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation du set Cook pour PVC est contre-indiquée en présence d'un ou plusieurs des états suivants :

- Signes d'infection intra-utérine ou d'infection pelvienne gonococcique ;
- Anatomie atypique du col ou de l'utérus rendant la biopsie difficile ou situations nécessitant une flexion extrême de l'utérus ;
- Malignité utérine ou cervicale documentée ou suspectée, notamment un frottis cervical anormal non résolu.

## EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DU DISPOSITIF

Dans le cadre d'une étude incluant 4 537 patientes, les effets indésirables signalés dans la première semaine post-procédure avec le set Cook pour PVC comprenaient :

1. **Hémorragie maternelle** : Pertes et/ou hémorragie maternelle signalées chez 439 des 4 537 patientes ayant subi la biopsie (9,7 %). Ceci peut potentiellement être minimisé en limitant le passage d'un cathéter par l'orifice cervical à **deux fois au maximum par grossesse**, en utilisant un nouveau cathéter pour chaque tentative, et en manœuvrant avec précaution le cathéter sous guidage échographique.
2. **Crampes abdominales** : 26 sur 4 537 patientes (0,6 %)
3. **Fuite de liquide** : 6 sur 4 537 patientes (0,1 %)
4. **Douleurs** : 43 sur 4 537 patientes (0,9 %)
5. **Symptômes grippaux** : 3 sur 4 537 patientes (0,07 %)
6. **Séparation placentaire** : 3 sur 4 537 patientes (0,07 %)
7. **Crise hypoglycémique** : 1 sur 4 537 patientes (0,02 %) a subi une crise hypoglycémique aiguë après l'intervention. La patiente présentait des antécédents diabétiques documentés et la crise a été jugée comme n'étant pas directement liée à l'intervention.

## EFFETS INDÉSIRABLES À LONG TERME APRÈS PRÉLÈVEMENT DE VILLOSITÉS CHORIONIQUES

Les effets indésirables survenant dans le cadre de l'étude clinique sur le set Cook pour PVC, chez les 4 363 patientes ayant fourni des données de suivi à long terme, comprenaient :

1. **Avortement spontané** : Un avortement spontané a été signalé chez 163 des 4 363 patientes disponibles pour le suivi (3,7 %). Cet effet indésirable peut potentiellement être minimisé en réalisant un examen échographique juste avant l'intervention pour vérifier la viabilité de la grossesse et en observant des techniques de biopsie sans danger.  
De plus, ce risque peut être minimisé en utilisant un nouveau cathéter stérile pour chaque passage par l'orifice cervical et en limitant le nombre de passages par l'orifice cervical pour obtenir la biopsie tissulaire à deux au maximum par grossesse.
2. **Dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres** : Une dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres est un état dans lequel un enfant est né avec des doigts/orteils ou des membres raccourcis et/ou manquants, et/ou une malformation du maxillaire inférieur et de la bouche. Certains auteurs ont suggéré un lien entre un PVC et une dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres (lire les avertissements pour plus d'informations).

Une dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres a été observée dans 3 des 4 363 grossesses (0,068 %) au cours de l'investigation clinique.

## EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELS

D'une manière générale, la procédure de PVC peut potentiellement produire les états décrits ci-dessous. Aucun de ces effets indésirables potentiels n'a cependant été observé au cours de l'investigation clinique portant sur le set Cook pour PVC chez 4 537 patientes.

1. **Infection** : Le risque potentiel d'infection peut être minimisé en observant les techniques aseptiques appropriées, en effectuant un nettoyage vaginal adéquat avant l'intervention et en stérilisant l'équipement utilisé pour l'intervention. De plus, le risque d'infection peut être potentiellement réduit en utilisant un nouveau cathéter pour chaque passage par l'orifice cervical et en limitant le nombre de passages par l'orifice cervical à deux au maximum par grossesse.
2. **Choc infectieux** : Il existe un risque potentiel de morbidité, y compris le décès, résultant d'un choc infectieux secondaire à une infection introduite par la procédure de PVC. Ce risque peut être minimisé en observant les techniques aseptiques appropriées, en effectuant un nettoyage vaginal adéquat avant l'intervention et en stérilisant l'équipement utilisé pour l'intervention. De plus, le risque peut être potentiellement réduit en utilisant un nouveau cathéter stérile pour chaque passage par l'orifice cervical et en limitant le nombre de passages par le col à deux au maximum par grossesse.
3. **Sensibilisation rhésus** : Il existe un risque de sensibilisation rhésus chez les femmes rhésus négatif. Cette possibilité peut être minimisée par l'administration d'une injection de RhoGAM à toutes les femmes rhésus négatif après l'intervention.
4. **Saignement foetal** : Ce risque potentiel peut être minimisé en réalisant un examen échographique soigneux avant l'intervention et en manœuvrant avec précaution le cathéter sous guidage échographique pendant l'intervention.
5. **Perforation utérine** : Ce risque potentiel peut être minimisé en manœuvrant avec précaution le cathéter sous guidage échographique.

6. **Retard de croissance intra-utérin** : Il existe un risque théorique de retard de croissance intra-utérin résultant de la procédure de PVC.
7. **Décès intra-utérin** : Un risque accru de décès intra-utérin est associé à une interruption significative de l'apport sanguin au fœtus en raison d'une lésion chorionique (placentaire) ou d'une infection intra-utérine. L'observance des procédures de sécurité dans le cadre d'un PVC minimise le risque potentiel relatif à l'intervention.

## AVERTISSEMENTS

- Risque d'une dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres

Une dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres est un état dans lequel un enfant est né avec des doigts/orteils ou des membres raccourcis et/ou manquants, et/ou une malformation du maxillaire inférieur et de la bouche. Certains auteurs ont suggéré un lien entre un PVC et une dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres.

Il existe des données d'études cliniques suggérant un risque accru de dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres associé aux procédures de PVC pratiquées **avant 10 semaines de gestation**.<sup>1</sup> La présence d'une dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres a également été signalée quand la procédure de PVC était pratiquée entre 10 à 12 semaines de gestation.<sup>2</sup> Ces rapports décrivent des procédures de PVC pratiquées par voie transabdominale et transcervicale. Une étude sur les naissances dans la population générale a démontré que les anomalies dues à une dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres se produisaient à une fréquence d'environ 5,4 par 10 000 naissances vivantes (0,054 %).<sup>3</sup>

Une dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres a été observée dans 3 parmi 4 363 (0,068 %) grossesses ayant un résultat documenté au cours de l'investigation clinique du set Cook pour PVC. Les trois cas d'étude clinique ont été publiés à l'origine par Burton et coll.<sup>4</sup> Un deuxième article par les mêmes auteurs<sup>5</sup> affirmait qu'un quatrième cas de dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres avait été observé après l'utilisation du set Cook pour PVC. Après enquête, il a cependant été constaté que cette patiente particulière n'avait pas subi un prélèvement de villosités chorioniques à l'aide du set Cook pour PVC et que l'article publié était inexact.<sup>6</sup>

**En raison du risque de dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres, il est indispensable de réaliser un examen échographique détaillé du sac gestationnel et de l'utérus avant la procédure pour garantir une estimation correcte de l'âge gestationnel du fœtus ainsi que des positions anatomiques du fœtus et de l'utérus, et pour limiter le nombre de tentatives de biopsie par grossesse.**

- Nombre de tentatives pour obtenir une biopsie tissulaire

Les études cliniques ont démontré que la mortalité fœtale totale augmente directement avec le nombre de passages d'un cathéter par l'orifice cervical pour obtenir une biopsie tissulaire. **Il est vivement recommandé de limiter le passage d'un cathéter par l'orifice cervical à deux fois au maximum par grossesse pour tenter d'obtenir une biopsie tissulaire.** Dans l'étude clinique sur le set Cook pour PVC, la mortalité après la procédure de prélèvement de villosités chorioniques était de 4,2 % avec une tentative, de 7,0 % après deux tentatives et de 10,4 % après trois tentatives.

- Cathéter à usage unique

**Chaque tentative de passage par l'orifice cervical pour obtenir une biopsie doit être effectuée avec un nouveau cathéter stérile.**

- Symptômes post-procédure

Dans la période post-procédure aiguë, indiquer à la patiente de signaler **immédiatement** à son médecin traitant tout état anormal tel que crampes abdominales, symptômes grippaux, fièvre, pertes vaginales ou saignement prononcé.

## MISES EN GARDE

- Grossesses multiples

Les données cliniques sont insuffisantes concernant la sécurité et l'efficacité de la procédure en cas de grossesse multiple (jumeaux, par ex.). La procédure n'est donc pas recommandée dans ce cas.

- Dispositifs intra-utérins

Les données cliniques sont insuffisantes concernant la sécurité et l'efficacité du prélèvement de villosités chorioniques en présence d'un dispositif intra-utérin. La procédure n'est donc pas recommandée chez les patientes porteuses d'un dispositif intra-utérin.

## INFORMATIONS À L'INTENTION DES PATIENTES

- Conseils aux patientes

Avant la procédure, il incombe au médecin, au personnel infirmier, au conseiller génétique ou à d'autres professionnels de santé de donner à la patiente le document intitulé « Chorionic Villus Sampling During Pregnancy » (Prélèvement de villosités chorioniques pendant la grossesse). *De plus*, la patiente doit recevoir des conseils en génétique approfondis, être encouragée à poser des questions et revoir les options de procédure qui lui sont disponibles pour établir un diagnostic génétique prénatal. Avant la procédure, il convient d'expliquer en détails aux patientes les risques et les avantages propres à leur situation.

- Évaluation des patientes et considérations cliniques

- a. La technique de prélèvement de villosités chorioniques est une collaboration d'équipe : un échographiste pour le guidage échographique, un obstétricien pour pratiquer le prélèvement de villosités et un généticien pour effectuer les analyses chromosomiques et biochimiques. Chaque intervenant a des responsabilités qui sont indispensables à l'obtention de résultats satisfaisants. Ces intervenants, avec le personnel infirmier et de conseil génétique, forment une équipe devant être capable d'aborder les risques et les avantages de la procédure avec la patiente.
- b. Avant la procédure, il est nécessaire de procéder à un examen physique pour déceler une pelvipéritonite aiguë potentielle. Une culture cervicale pour *Neisseria gonorrhoeae* est aussi recommandée. Les patientes présentant les signes d'une infection pelvienne active ne doivent pas subir la procédure. De plus, une évaluation échographique initiale est conseillée pour déterminer la viabilité de la grossesse, l'âge gestationnel, le nombre de fœtus présents, la relation

du placenta par rapport au canal cervical et la présence de fibromes, de masses annexielles ou d'autres anomalies.

- c. En raison des données d'étude clinique suggérant un risque accru de dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres associé aux procédures de PVC pratiquées **avant 10 semaines de gestation**, il est indispensable de réaliser un examen échographique détaillé du sac gestationnel et de l'utérus **le jour même de la procédure** pour vérifier de nouveau l'estimation de l'âge gestationnel du fœtus ainsi que des positions du fœtus et de l'utérus.
  - d. Il convient de signaler à la patiente qu'elle devra anticiper de légers saignements et/ou crampes abdominales au cours des deux semaines suivant la procédure. Mais **si ces symptômes persistent ou s'aggravent**, la patiente doit **immédiatement** les signaler à son médecin traitant.
  - e. Un dépistage échographique approfondi des anomalies du développement (dystrophie oro-mandibulaire et/ou des membres, par ex.) doit être réalisé entre **16 à 18 semaines de gestation chez toutes les patientes**.
- Documentation d'information à l'intention des patientes  
Le document intitulé « Chorionic Villus Sampling During Pregnancy » (Prélèvement de villosités chorioniques pendant la grossesse) doit être distribué à toutes les patientes. Cette documentation est fournie pour aider la patiente et son médecin traitant à discuter des risques et des avantages de la procédure de PVC et à revoir les données d'étude clinique. **Il ne faut cependant pas s'en tenir uniquement à la documentation d'information à l'intention des patientes pour expliquer tous les risques et les avantages de cette procédure complexe.**

## RÉCAPITULATIF DES CONSTATATIONS CLINIQUES RELATIVES AU SET COOK® POUR PVC

- Les données de 4 537 patientes ont démontré un taux de réussite global plus élevé corrélatif à une augmentation du niveau d'expérience. Il est recommandé que la procédure de biopsie soit réalisée par des médecins **adéquatement formés et rompus aux techniques de PVC**.
- Les études cliniques ont démontré que pour minimiser le risque à la patiente, il est recommandé de limiter **le passage par l'orifice cervical à deux fois au maximum par grossesse**, en utilisant un **nouveau cathéter stérile** à chaque passage, en raison du risque accru potentiel d'une infection et d'un avortement spontané.
- **Il est préférable de réaliser** la procédure de PVC **entre la 10e et la 12e semaine d'aménorrhée**.
- Parmi la population de l'étude sur le set Cook pour PVC (4 537 patientes), les raisons les plus courantes pour un PVC étaient :
  - a. Âge maternel de 33 ans ou plus (ce protocole d'étude autorisait la participation de patientes âgées de 33 ans ou plus) ;
  - b. Antécédent d'accouchement d'un fœtus ou nourrisson aneuploïde ;
  - c. Parent porteur d'une translocation chromosomique ; ou
  - d. Risque maternel d'un trouble récessif lié à l'X ou autosomique.

**MISE EN GARDE : En vertu de la législation fédérale des États-Unis, ce dispositif ne peut être vendu, distribué ou utilisé que par des médecins formés et rompus ou sur ordonnance médicale.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Firth, H.V., et al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P., et. al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
3. Froster-Iskenius, U.G., et. al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
4. Burton, B.K., et. al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et. al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

## DIRECTIVES D'UTILISATION

### OBSERVER UNE TECHNIQUE STÉRILE

1. **Il est indispensable que les patientes soient adéquatement éclairées relativement aux risques et aux avantages potentiels associés à une procédure de PVC.** Avant la procédure, la patiente doit avoir reçu des conseils approfondis, notamment des conseils en génétique ainsi qu'une explication détaillée des risques et des avantages associés à la procédure de PVC, et une description complète des événements qui sont à prévoir pendant et après la procédure.
2. Un examen échographique approfondi du placenta, du fœtus et de l'utérus doit être réalisé immédiatement avant la procédure afin de réévaluer l'âge gestationnel et la position de l'utérus, du col et du placenta pour faciliter l'introduction du cathéter. **La mesure échographique doit fournir la distance de l'orifice interne jusqu'au site de la biopsie et aider à déterminer la courbe optimale requise, le cas échéant, pour le cathéter et le stylet assemblés utilisés pour la biopsie.**
3. Placer la patiente en position de lithotomie et procéder au nettoyage des organes génitaux externes avec une solution antiseptique appropriée.
4. Remplir partiellement une seringue de 20 ml avec 5 ml de milieu nutritif.
5. Écouvillonner l'intérieur du vagin avec une pince porte-coton, des tampons de coton et une solution antiseptique appropriée.
6. Introduire un spéculum stérile et repérer le col.

7. Nettoyer le col avec une solution antiseptique appropriée puis sécher tout excès de solution.
8. Selon les besoins, saisir le col à l'aide d'un tenaculum stérile pour exercer une légère traction.
9. Avec des gants stériles et en observant une technique stérile, retirer le set Cook pour PVC de son emballage. Retirer la gaine de protection du cathéter. Avec le stylet *in situ*, courber manuellement le cathéter selon les besoins pour orienter son introduction en fonction des constatations échographiques.
10. Sous guidage échographique, introduire le cathéter lentement par l'endocol jusqu'au site de la biopsie. **Veiller à éviter une pénétration du sac amniotique.**
11. Retirer lentement le stylet sans déplacer le cathéter.
12. Raccorder la seringue préremplie au raccord Luer du cathéter.
13. À l'aide de la seringue, aspirer légèrement et par intermittence le site de biopsie tout en reculant lentement le cathéter. Déterminer le degré de pression négative et le mouvement nécessaires en visualisant la procédure sur le moniteur échographique. Utiliser une aspiration très faible lorsque le cathéter est placé sur la membrane chorionique. Une aspiration légèrement plus élevée (jusqu'à 5 ml de pression négative) peut être utilisée quand le cathéter se situe **clairement au centre du chorion** tel qu'indiqué sur le moniteur échographique.
14. Reculer le cathéter en maintenant une légère pression négative sur la seringue.
15. En observant une technique stérile, évacuer le contenu de la seringue dans une boîte de Pétri stérile.
16. Évaluer rapidement le prélèvement au microscope à dissection pour déterminer s'il convient. En général, un prélèvement de 10 mg à 30 mg (*un prélèvement d'environ 0,1 ml contient 1 mg de tissu*) est suffisant pour l'analyse génétique effectuée ultérieurement.
17. Introduire un deuxième cathéter stérile par l'orifice cervical *uniquement* si l'on juge que la biopsie précédente contient une quantité de villosités insuffisante pour la réalisation des analyses voulues.

**REMARQUE : Il est important qu'aucun cathéter ne soit passé par l'orifice cervical plus d'une fois, et de limiter le nombre de passages d'un cathéter par l'orifice cervical à deux au maximum par grossesse. Trois passages ou plus d'un cathéter par l'orifice cervical ont été associés à un risque significativement accru de perte de grossesse.**

MAGYAR

## COOK® CHORIONBOHOLY-MINTAVEVŐ KÉSZLET

### CÍMKE ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS EGÉSZSÉGÜGYI DOLGOZÓK SZÁMÁRA

#### COOK® CHORIONBOHOLY-MINTAVEVŐ KÉSZLET

#### STERIL EGYSZERI HASZNÁLATRA/ELDOBHATÓ

#### LEÍRÁS

A Cook chorionboholy-mintavevő (chorionic villus sampling, CVS) készlet rendelgetése, hogy az orvos számára lehetővé tegye a chorion frondosumból való transcervicalis mintavételt.

A Cook CVS-készlet steril és eldobható, és egy hajlékony műanyagcsőből áll. A katéternek formázott distális vége és proximálisan elhelyezett Luer-csatlakozója van. A katéter szerves része az ultrahang alatt látható, eltávolítható rozsdamentes acél mandrin.

#### HASZNÁLATI JAVALLATOK

A Cook CVS-készlet használata transcervicalis chorionszövet-mintavétel során javallott, amelynek célja genetikai rendellenességek prenatális diagnózisa **a terhesség 10-12. hetében.**

**VIGYÁZAT: Felbontatlan vagy sértetlen csomagolásban steril. Tilos a használata, ha a csomagolás sérült!**

#### ELLENJAVALLATOK

A Cook CVS-készlet alkalmazása a következő betegségek, illetve állapotok közül egy vagy több fennállása esetén ellenjavallott:

- Méhen belüli fertőzés vagy medencei gonorrhoeás fertőzés jelei;
- A méhnyak vagy a méh szokatlan anatómiája, amely lerontja a sikeres mintavétel kilátásait, vagy a méh rendkívüli mértékű meghajlítását megkövetelő helyzetek;
- A méh vagy a méhnyak ismert, vagy gyanított rosszindulatú daganata, beleértve az abnormális, még ki nem vizsgált Papanicolaou-tesztet is.

#### AZ ESZKÖZ AKUT NEMKÍVÁNATOS MELLÉKHATÁSAI

Egy 4537 beteggel végzett vizsgálatban a Cook CVS-készlet alkalmazásával kapcsolatos, az eljárás elvégzése után egy héten belül bejelentett nemkívánatos mellékhatások között a következők szerepeltek:

1. **Anyai vérzés:** A 4537, mintavételen átesett beteg közül 439-nél (9,7%) számoltak be pecséltelő vérzésről és/vagy vérzésről az anyánál. Ez minimálisra csökkenthető a méhszájon **terhességenként legfeljebb két alkalommal való** katéter-átvezetéssel, minden kísérletnél új katéter használatával, valamint a katéternek gondos, ultrahangos vezetés melletti felvezetésével.
2. **Görcsök:** 4537 beteg közül 26-nál (0,6%)
3. **Folyadékszívárgás:** 4537 beteg közül 6-nál (0,1%)
4. **Fájdalom:** 4537 beteg közül 43-nál (0,9%)
5. **Infuenzaszerű tünetek:** 4537 beteg közül 3-nál (0,07%)
6. **Méhlepény-leválás:** 4537 beteg közül 3-nál (0,07%)
7. **Hipoglikémiás roham:** 4537 beteg közül 1 (0,02%) tapasztalt akut hipoglikémiás rohamot az eljárás után. A beteg diagnosztizált cukorbeteg volt és az orvosok úgy gondolták, hogy a roham nem állt közvetlen kapcsolatban az eljárással.

## A CVS-T KÖVETŐ HOSSZÚTÁVÚ NEMKÍVÁNATOS MELLÉKHATÁSOK

A Cook CVS-sel végzett klinikai vizsgálatban a hosszútávú utánkövetési adatokkal rendelkező 4363 betegnél a következő nemkívánatos mellékhatások fordultak elő:

1. **Spontán abortusz:** Az utánkövetésre elérhető 4363 beteg közül 163-nál (3,7%) számoltak be spontán abortuszról. E nemkívánatos mellékhatás előfordulása minimálisra csökkenthető közvetlenül az eljárás előtt végzett ultrahang-vizsgálattal a magzat életképességének ellenőrzésére, valamint biztonságos mintavételi technikák alkalmazásával.

Ezenkívül ez a kockázat minimálisra csökkenthető új, steril katéter használatával minden, a méhszájon történő átvezetéshez, valamint a méhszájon terhességként legfeljebb kétszeri, szövetminta-vételi célú katéter-átvezetéssel.

2. **Oromandibuláris/végtagi dystrophiák (OM/LD):** Az oromandibuláris/végtagi disztrófia (OM/LD) az a betegség, amelyben a gyermek megrövidült és/vagy hiányzó végtagokkal vagy kéz- ill. lábujjpercekkel, és/vagy torz alsó állkapoccsal és szájjal születik. Egyes szerzők felvetették, hogy kapcsolat lehet a CVS és az OM/LD között (a téma további megvitatását lásd a Figyelmeztetések c. fejezetben).

A klinikai vizsgálat során a 4363 terhesség közül 3-nál (0,068%) figyeltek meg OM/LD-t.

## LEHETSÉGES NEMKÍVÁNATOS MELLÉKHATÁSOK

A CVS eljárás általában előidézheti az alább felsorolt betegségeket. Azonban a Cook CVS-készlettel, 4537 beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatban e lehetséges nemkívánatos mellékhatások egyikét sem figyelték meg.

1. **Fertőzés:** A fertőzés lehetséges kockázata minimálisra csökkenthető a megfelelő aszeptikus technikák betartásával, a hüvelynek az eljárást megelőző helyes tisztításával és az eljáráshoz használt felszerelés sterilizálásával. A fertőzés kockázata ezenkívül csökkenthető a méhszájon történő minden átvezetéshez új katéter használatával, valamint a méhszájon terhességként legfeljebb kétszeri katéter-átvezetéssel.
2. **Szeptikus sokk:** Fennáll a CVS eljárással bejuttatott fertőzés másodlagos hatásaként jelentkező szeptikus sokk okozta morbiditás lehetséges kockázata, beleértve a halált is. Ez a lehetőség minimálisra csökkenthető a megfelelő aszeptikus technikák betartásával, a hüvelynek az eljárást megelőző megfelelő tisztításával és az eljáráshoz használt felszerelés sterilizálásával. Ez a kockázat ezenkívül csökkenthető a méhszájon történő minden átvezetéshez új katéter használatával, valamint a méhszájon terhességként legfeljebb kétszeri katéter-átvezetéssel.
3. **Rh-szenzitizáció:** Rh-negatív nőknél fennáll az Rh-szenzitizáció kockázata. Ez a lehetőség minimálisra csökkenthető az eljárás előtt RhoGAM injekció beadásával minden Rh-negatív nőnek.
4. **Magzati vérzés:** Ez a lehetséges kockázat az eljárást megelőző gondos ultrahangos vizsgálattal és az eljárás során a katéter óvatos, ultrahangos vezetés melletti felvezetésével minimálisra csökkenthető.
5. **Méhperforáció:** Ez a lehetséges kockázat a katéter óvatos, ultrahangos vezetés melletti felvezetésével minimálisra csökkenthető.
6. **A méhen belüli növekedés visszamaradása:** Elméletileg fennáll a méhen belüli növekedés CVS eljárás következtében történő visszamaradásának kockázata.
7. **Méhen belüli halál:** Ismert, hogy a magzati vérellátásnak a chorion (placenta) sérülése vagy méhen belüli fertőzés miatti jelentős megszakadása a méhen belüli halál fokozott kockázatával jár. A CVS biztonsági eljárásainak betartása minimálisra csökkenti az eljárás lehetséges kockázatát.

## FIGYELMEZTETÉSEK

- Oromandibuláris/végtagi disztrófiák (OM/LD) kockázata

Az oromandibuláris/végtagi disztrófia (OM/LD) az a betegség, amelyben a gyermek megrövidült és/vagy hiányzó végtagokkal vagy kéz- ill. lábujjpercekkel, és/vagy torz alsó állkapoccsal és szájjal születik. Egyes szerzők felvetették, hogy kapcsolat lehet a CVS és az OM/LD között.

Léteznek olyan, klinikai vizsgálatokból származó adatok, amelyek arra utalnak, hogy a **terhesség 10. heténél korábban** végzett CVS eljárások az OM/LD fokozott kockázatával járnak.<sup>1</sup> OM/LD előfordulásáról akkor is beszámoltak, amikor a CVS eljárásra a terhesség 10-12. hetét követően került sor.<sup>2</sup> Ezek a beszámolók transzabdominális és transzcervikális CVS eljárásokat írnak le. Egy, az átlagos népesség körében a születésekkel foglalkozó vizsgálat szerint az OM/LD fogyatékoságok gyakorisága 10 000 élveszületés közül körülbelül 5,4 eset (0,054%).<sup>3</sup>

A Cook CVS-készlettel végzett klinikai vizsgálat során 4363 ismert kimenetelű terhesség közül 3 esetben (0,068%) figyeltek meg OM/LD-t.

A három, klinikai vizsgálatban előfordult esetet először Burton és mtsai. közölték.<sup>4</sup> Ugyanezek a szerzők egy második cikkükben<sup>5</sup> azt állították, hogy a Cook CVS-készlet alkalmazása után egy negyedik OM/LD esetet is megfigyeltek. Az ezt követő vizsgálat azonban megállapította, hogy a szóban forgó betegnél *nem* végeztek CVS-t a Cook CVS-készlet alkalmazásával és a leközölt beszámoló hibás volt.<sup>6</sup>

**Az OM/LD kockázata miatt alapvető fontosságú az eljárást megelőzően részletes ultrahang-vizsgálattal felderíteni az amnionszakot és a méhet (a magzat gesztációs korának helyes becslése érdekében), valamint a magzat és a méh anatómiai részleteit, és korlátozni a terhességként elvégezhető mintavételi próbálkozások számát.**

- A szövetminta vételére irányuló próbálkozások száma

A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az összes elvesztett magzat aránya a szövetminta vétele céljából a méhszájon át végzett katéter-átvezetések számával egyenes arányban emelkedik.

**Nyomatékosan ajánlott, hogy terhességként legfeljebb kétszer történjék katéter átvezetése a méhszájon szövetminta vétele céljából.** A Cook CVS-készlettel végzett klinikai vizsgálatban a CVS eljárás utáni magzatvesztések gyakorisága egy mintavételi kísérlet után 4,2%, két mintavételi kísérlet után 7,0% és három mintavételi kísérlet után 10,4% volt.

- Egyszer használatos katéter

**A méhszájon keresztül történő minden egyes mintavételi kísérletet új, steril katéterrel kell végezni.**

- Az eljárás utáni tünetek

A betegek meg kell magyarázni, hogy az eljárást közvetlenül követő időszakban **azonnal** jelentenie kell orvosának minden abnormalis eseményt, például hasi görcsöt, influenzaszerű tüneteket, lázat, hüvelyfolyást vagy erős vérzést.

## ÓVINTÉZKEDÉSEK

- Többszörös terhességek

Nem áll rendelkezésre elegendő klinikai adat az eljárás többszörös terhességben (pl. ikerterhességben) való alkalmazásának biztonságosságáról és hatékonyságáról. Ezért ilyen körülmények esetén az eljárás alkalmazása nem ajánlott.

- Méhen belüli eszközök

Nem áll rendelkezésre elegendő klinikai adat a chorionböholy-mintavétel méhen belüli eszköz jelenlétében történő alkalmazásának biztonságosságáról és hatékonyságáról. Ezért az eljárás alkalmazása méhen belüli eszközzel ellátott betegeknél nem ajánlott.

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ

- Betegtájékoztató

Az eljárást megelőzően az orvos, a nővér, a genetikai tanácsadó vagy más képzett egészségügyi dolgozó köteles átadni a betegnek a „Chorionböholy-mintavétel terhesség idején” című kiadványt. Emellett a betegnek részletes genetikai tanácsadást kell nyújtani, bátorítani kell, hogy tegyen fel kérdéseket, és áttekintést kell neki adni a magzat genetikai diagnosízának felállítására céljára rendelkezésre álló eljárásokról. Az egyes betegekre vonatkozó kockázat/előny helyzetet az eljárást megelőzően részletesen el kell magyarázni.

- A betegek értékelése és klinikai megfontolások

- a. A chorionböholy-mintavételi technika összehangolt csapatmunkát igényel: az ultrahangos vezetéshez szonológusra, a chorionböholy-mintavételhez szülésorvosra, a biokémiai és kromoszóma-analízis elvégzéséhez pedig genetikusra van szükség. Mindegyikükre kritikus fontosságú felelősség hárul a kielégítő eredmények elérése érdekében. Ezek a szakemberek az ápoló és a genetikai tanácsadó személyzettel együtt olyan csapatot alkotnak, amelynek képesnek kell lennie arra, hogy megbeszélje a beteggel az eljárás előnyeit és kockázatait.
- b. Az eljárást megelőzően fizikális vizsgálat elvégzése szükséges az akut kismencedei gyulladás kimutatására. Tanácsos cervicalis tenyészetet készíteni *Neisseria gonorrhoeae* kimutatására. Aktív kismencedei gyulladásban szenvedő betegeknél az eljárást nem szabad elvégezni. Ezenkívül tanácsos kezdeti ultrahang-vizsgálattal értékelni a magzat életképességét, a gesztációs kora, a jelenlevő magzatok számát, a placenta és a méhnyakcsatorna viszonyát, valamint fibroidok, adnexális massa vagy bármilyen egyéb rendellenesség jelenlétét.
- c. Az oromandibuláris/végtagi disztrófiáknak a **10. gesztációs hetet megelőzően** végzett CVS eljárásokkal kapcsolatos, fokozott kockázatra utaló klinikai vizsgálati adatok miatt kritikus fontosságú **az eljárás napján** elvégezni az amnionzsák és a méh részletes ultrahang-vizsgálatát a magzat gesztációs kora, valamint a magzat és a méh helyzete felmérésének újbóli ellenőrzésére.
- d. A beteget tájékoztatni kell arról, hogy az eljárást követő két héten beszámítania kell enyhe vérzés és/vagy görcsök előfordulására. Azonban, **ha ezek a tünetek folytatódnak vagy súlyosabbá válnak**, a betegnek **azonnal** jelentenie kell azokat háziorvosának.
- e. **A terhesség 16-18. hetében valamennyi betegnél** ultrahang-vizsgálattal gondos szűrést kell végezni a fejlődési rendellenességek (pl. az oromandibuláris/végtagi disztrófiák) kimutatására.

- Betegtájékoztató irodalom

A betegnek át kell adni a „Chorionböholy-mintavétel a terhesség idején” című tájékoztató kiadványt. Ennek a tájékoztatónak az a célja, hogy segítse a beteget és az orvost a CVS eljárás kockázatának és hasznának megvitatásában és a klinikai vizsgálatok adatainak áttekintésében. **Azonban ne támaszkodjék kizárólag a betegtájékoztató irodalomra ahhoz, hogy ennek a bonyolult problémának valamennyi kockázatát és előnyét meg tudja magyarázni a betegnek.**

## A COOK® CVS-KÉSZLETRE VONATKOZÓ KLINIKAI EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

- 4537 betegről gyűjtött adatok szerint a növekvő gyakorlattal nagyobb általános siker járt együtt. **A mintavételi eljárást a CVS terén megfelelő képzettséggel és tapasztalattal** rendelkező orvosoknak ajánlatos végezniük.
- A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a fertőzésnek és a spontán abortusznak az eljárással kapcsolatos fokozott kockázata miatt, a beteg kockázatának minimumra csökkentése érdekében **terhességként legfeljebb kétszer szabad katétert átvezetni a méhszájon**, minden átvezetésnél **új, steril katétert** használva.
- A CVS eljárás végzésére a **legalkalmasabb időszak az utolsó menstruáció utáni 10-12. hét**.
- A Cook CVS-készlettel végzett vizsgálatban részt vevő betegek (4537 beteg) között a CVS eljárás végzésének leggyakoribb okai a következők voltak:
  - a. Az anya életkora 33 év, vagy ennél magasabb (ebbe a klinikai vizsgálatba 33 éves, vagy ennél idősebb betegeket vettek fel);
  - b. Aneuploid magzat vagy csecsemő korábbi világra hozatala;
  - c. Az egyik szülő kromoszóma-transzlokációt hordoz; vagy
  - d. Az anya részéről X-kapcsolt vagy autoszomális recesszív rendellenesség kockázata.

**VIGYÁZAT: Az Amerikai Egyesült Államok szövetségi törvényei ezen eszköz forgalmazását, elosztását és felhasználását csak megfelelő képzettséggel és tapasztalattal rendelkező orvos számára, vagy rendeletére engedélyezik.**

## HIVATKOZÁSOK

1. Firth, H.V., et al., “Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days’ Gestation,” *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P., et al., “Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor),” *Lancet*, 1991;337:1423-1424.

3. Froster-Iskenius, U.G., et. al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
4. Burton, B.K., et. al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et. al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

## HASZNÁLATI UTASÍTÁS

### A STERIL TECHNIKÁKAT BE KELL TARTANI

1. **Alapvető fontosságú, hogy a betegek megfelelő tájékoztatást kapjanak a CVS eljárás lehetséges kockázatairól és előnyeiről.** Az eljárást megelőzően a betegnek átfogó tanácsadásban, többek között genetikai tanácsadásban kellett részesülnie, valamint részletes magyarázatot kellett kapnia a CVS eljárás kockázatairól és előnyeiről, valamint teljes körű leírást az eljárás alatt és után várható eseményekről.
2. Az eljárást közvetlenül megelőzően el kell végezni a placenta, a magzat és a méh részletes ultrahang-vizsgálatát a gesztációs kor ismételt felmérésére, valamint a méh, a méhnyak és a placenta helyzetének ismételt meghatározására a katéter felvezetésének megkönnyítése céljából. **Az ultrahang segítségével végzett mérésnek meg kell adnia a belső méhszáj és a mintavétel helye közötti távolságot és segítenie kell annak az optimális hajlatnak a meghatározásában is (ha van ilyen), amelyet a mintavételhez használandó, összeállított katéter/mandrin együttesnek követnie kell.**
3. A beteg kömetsző helyzetben való elhelyezése után megfelelő fertőtlenítő oldattal tisztítsa meg a külső nemi szerveket.
4. Egy 20 ml-es fecskendőt részlegesen töltsön meg 5 ml tápoldattal.
5. Köröscsipesz, vattacsomók és megfelelő fertőtlenítő oldat segítségével törölje át a vagina belsejét.
6. Vezessen be steril hüvelytükröt és tegye láthatóvá a cervixet.
7. Megfelelő fertőtlenítő oldattal tisztítsa meg a cervixet és szárítsa fel a fölösleges folyadékot a cervixről.
8. Ha szükséges, a cervix steril tenaculummal megragadható enyhe húzás alkalmazása céljából.
9. Steril kesztyűvel és a steril technikát betartva emelje ki a Cook CVS-készletet a csomagolásból. Távolítsa el a katéterről a védőhüvelyt. A mandrint a helyén hagyva kézzel hajlítsa meg a katétert a szükséges mértékben, hogy az ultrahang-vizsgálat eredményének megfelelően irányíthassa a felvezetést.
10. Ultrahangos vezetés mellett, lassan vezesse be a katétert az endocervixen át a mintavétel helyére. **Ügyeljen arra, ne hogy behatoljon az amnionzsákba.**
11. A katéter elmozdítása nélkül lassan húzza vissza a mandrint.
12. Az előre megtöltött fecskendőt csatlakoztassa a katéter Luer-csatlakozójához.
13. A fecskendővel gyakoroljon enyhe, szakaszos szívást a biopszia helyére, miközben lassan visszahúzza a katétert. A negatív nyomás és mozgás szükséges mértékét az eljárásnak az ultrahang-monitoron való megfigyelése alapján kell meghatározni. Amikor a katéter ténylegesen a chorion-membránon nyugszik, nagyon enyhe szívást kell alkalmazni. Amikor a katéter az ultrahang-leképezés szerint **egyértelműen a chorion közepében** helyezkedik el, kissé erősebb szívás (maximum 5 ml negatív nyomás) alkalmazható.
14. A fecskendőn enyhe negatív nyomást fenntartva húzza vissza a katétert.
15. A steril technikát betartva öblítse a fecskendő tartalmát steril Petri-csészébe.
16. Preparáló mikroszkóppal gyorsan ki kell értékelni, hogy a minta megfelelő-e. Egy 10-30 mg-os minta általában elegendő a későbbi genetikai analízishez (kb. 0,1 ml minta 1 mg szövetet tartalmaz).
17. Második steril katétert *csak* akkor szabad a méhszájba bevezetni, ha az értékelés szerint az előző mintavételi katéterfelvezetéssel nem sikerült a kívánt vizsgálathoz elegendő mennyiségű bolyhot begyűjteni.

**MEGJEGYZÉS: Fontos, hogy egyetlen katétert se vezessen át a méhszájon egynél több alkalommal és hogy terhességként legfeljebb két katéterfelvezetés történjék a méhszájon keresztül. A méhszájon való három, vagy több átvezetést a terhesség elvesztésének szignifikáns mértékben megnőtt kockázatával hozták kapcsolatba.**

## ITALIANO

### SET PER VILLOCENTESI COOK®

#### DOCUMENTAZIONE E ISTRUZIONI PER L'USO DESTINATE ALLA PROFESSIONE MEDICA

#### SET PER VILLOCENTESI COOK®

#### STERILE E MONOUSO

#### DESCRIZIONE

Il set per villocentesi Cook mette a disposizione del medico gli strumenti per ottenere, per via transcervicale, un campione tissutale dal corion frondoso.

Il set per villocentesi Cook è sterile e monouso e consiste di una cannula in plastica flessibile. Tale catetere è dotato di una punta distale conformata e di un connettore Luer all'estremità prossimale. Il catetere è inoltre munito di un mandrino rimovibile in acciaio inossidabile integrato, visualizzabile in ambito ecografico.

## USO PREVISTO

L'uso del set per villocentesi Cook è indicato per l'ottenimento per via transcervicale di campioni di tessuto coriale ai fini della diagnosi prenatale delle anomalie genetiche **nel periodo compreso tra la 10a e la 12a settimana di gravidanza.**

**ATTENZIONE - Il prodotto è sterile se la confezione è chiusa e non danneggiata. Non utilizzarlo se la confezione è danneggiata.**

## CONTROINDICAZIONI

L'uso del set per villocentesi Cook è controindicato in presenza di una o più delle seguenti condizioni.

- Segni di infezione intrauterina o di gonorrea
- Anatomia atipica della cervice o dell'utero in grado di rendere difficile il prelievo del campione o situazioni che richiedano un'estrema flessione dell'utero
- Neoplasia accertata o sospetta a carico dell'utero o della cervice, incluso un Pap test non conclusivo

## EFFETTI NEGATIVI ACUTI DEL DISPOSITIVO

Gli effetti negativi segnalati entro la prima settimana dopo la procedura eseguita con il set per villocentesi Cook nel corso di uno studio che ha coinvolto 4.537 pazienti hanno incluso i seguenti.

1. **Sanguinamento materno** - Spotting e/o sanguinamento materno è stato segnalato in 439 pazienti su 4.537 (9,7%). Questo fenomeno può essere potenzialmente minimizzato mediante il posizionamento di un catetere attraverso l'ostio cervicale **non più di due volte per gravidanza**, mediante l'utilizzo di un nuovo catetere per ciascun tentativo e mediante l'attento collocamento del catetere sotto guida ecografica.
2. **Crampi** - Accusati da 26 pazienti su 4.537 (0,6%)
3. **Perdita di liquido** - Accusata da 6 pazienti su 4.537 (0,1%)
4. **Dolore** - Accusato da 43 pazienti su 4.537 (0,9%)
5. **Sintomi parainfluenzali** - Accusati da 3 pazienti su 4.537 (0,07%)
6. **Distacco della placenta** - Accusato da 3 pazienti su 4.537 (0,07%)
7. **Crisi ipoglicemica** - 1 paziente su 4.537 (0,02%) ha accusato una crisi ipoglicemica acuta dopo la procedura. La paziente era diabetica; è stata quindi esclusa una correlazione diretta tra la crisi e la procedura.

## EFFETTI NEGATIVI A LUNGO TERMINE DOPO LA VILLOCENTESI

Gli effetti negativi segnalati durante lo studio clinico Cook sulle villocentesi dalle 4.363 pazienti con dati di follow-up a lungo termine hanno incluso i seguenti.

1. **Aborto spontaneo** - L'aborto spontaneo è stato segnalato in 163 pazienti sulle 4.363 pazienti disponibili per il follow-up (3,7%). Questo effetto negativo può essere potenzialmente minimizzato sottoponendo la paziente a un'indagine ecografica immediatamente prima della procedura per accertare la vitalità del feto e utilizzando tecniche di prelievo del campione sicure. Inoltre, il rischio può essere minimizzato usando un nuovo catetere sterile per ciascun passaggio attraverso l'ostio cervicale e praticando al massimo due passaggi per gravidanza attraverso l'ostio stesso per ottenere il campione di tessuto.
2. **Ipogenesia oro-mandibolo-melica** - La ipogenesia oro-mandibolo-melica è una condizione in cui il bambino, alla nascita, presenta l'accorciamento e/o l'assenza degli arti o delle dita e/o una malformazione della bocca o della mandibola. Alcuni autori hanno suggerito una correlazione tra villocentesi e ipogenesia oro-mandibolo-melica. Per una trattazione più approfondita, consultare la sezione Avvertenze.

Nel corso dello studio clinico, l'ipogenesia oro-mandibolo-melica è stata osservata in 3 delle 4.363 (0,068%) gravidanze coinvolte.

## POTENZIALI EFFETTI NEGATIVI

La villocentesi, in generale, può provocare l'insorgenza delle condizioni elencate qui di seguito. Tuttavia, nessuna di queste potenziali reazioni negative è stata osservata nel corso dello studio clinico basato sull'uso del set per villocentesi Cook in 4.537 pazienti.

1. **Infezione** - Il potenziale rischio di infezione può essere minimizzato adottando le opportune tecniche asettiche, lavando adeguatamente la vagina prima della procedura e sterilizzando gli strumenti usati per la procedura. Inoltre, il rischio di infezione può essere potenzialmente ridotto usando un nuovo catetere per ciascun passaggio attraverso l'ostio cervicale e praticando al massimo due passaggi attraverso l'ostio stesso per gravidanza.
2. **Shock settico** - Esiste un potenziale rischio di morbilità, che include il decesso, imputabile a shock settico secondario a un'infezione provocata dalla villocentesi. Questo rischio può essere minimizzato adottando le opportune tecniche asettiche, lavando adeguatamente la vagina prima della procedura e sterilizzando gli strumenti usati per la procedura. Inoltre, tale rischio può essere ridotto usando un nuovo catetere per ciascun passaggio attraverso l'ostio cervicale e praticando al massimo due passaggi attraverso l'ostio stesso per gravidanza.
3. **Sensibilizzazione Rh** - Esiste il rischio di sensibilizzazione Rh nelle pazienti Rh negative. Questo rischio può essere minimizzato somministrando un'iniezione di RhoGAM a tutte le pazienti Rh negative dopo la procedura.
4. **Sanguinamento fetale** - Questo potenziale rischio può essere minimizzato sottoponendo la paziente a un'approfondita indagine ecografica prima della procedura e agendo con cautela durante l'inserimento ecoguidato del catetere durante la procedura stessa.
5. **Perforazione uterina** - Questo potenziale rischio può essere minimizzato grazie all'attento posizionamento ecoguidato del catetere.
6. **Ritardo di crescita intrauterina** - Esiste un rischio teorico di ritardo di crescita intrauterina associato alla villocentesi.
7. **Morte intrauterina** - Un maggiore rischio di morte intrauterina è notoriamente associato a una significativa interruzione dell'apporto sanguigno al feto a causa del danno ai tessuti coriali

(placentari) o di infezione intrauterina. Il rispetto delle procedure di sicurezza inerenti alla villocentesi contribuisce a ridurre al minimo il potenziale rischio correlato alla procedura.

## AVVERTENZE

- Rischio di ipogenesia oro-mandibolo-melica

L'ipogenesia oro-mandibolo-melica è una condizione in cui il bambino, alla nascita, presenta l'accorciamento e/o l'assenza degli arti o delle dita e/o una malformazione della bocca o della mandibola. Alcuni autori hanno suggerito una correlazione tra villocentesi e ipogenesia oro-mandibolo-melica.

Esistono dati provenienti da studi clinici che suggeriscono un maggior rischio di ipogenesia oro-mandibolo-melica associato alla villocentesi eseguita **prima della 10a settimana di gestazione**.<sup>1</sup> Casi di ipogenesia oro-mandibolo-melica sono inoltre stati segnalati nel caso di villocentesi eseguite tra la 10a e la 12a settimana di gestazione.<sup>2</sup> Tali segnalazioni sono relative a villocentesi eseguite per via transaddominale e transcervicale. Uno studio delle nascite nella popolazione generale ha dimostrato un'incidenza dei difetti da ipogenesia oro-mandibolo-melica di 5,4 circa ogni 10.000 nascite (0,054%).<sup>3</sup>

L'ipogenesia oro-mandibolo-melica è stata osservata in 3 delle 4.363 (0,068%) gravidanze con esito noto nel corso dello studio clinico basato sull'uso del set per villocentesi Cook.

Le relazioni relative a questi tre casi clinici vennero inizialmente pubblicate da Burton et al.<sup>4</sup>

Un secondo articolo a cura degli stessi autori<sup>5</sup> affermò che un quarto caso di ipogenesia oro-mandibolo-melica era stato osservato in seguito all'uso del set per villocentesi Cook. Tuttavia, dopo un'attenta indagine, tale articolo venne smentito: si determinò infatti che la paziente in causa *non* era stata sottoposta a villocentesi mediante il set per villocentesi Cook, comprovando l'inesattezza delle informazioni riportate.<sup>6</sup>

**A causa del rischio di ipogenesia oro-mandibolo-melica, è essenziale eseguire una dettagliata indagine ecografica del sacco gestazionale e dell'utero prima della procedura allo scopo di garantire la corretta valutazione dell'età gestazionale del feto nonché delle posizioni anatomiche del feto e dell'utero, e per limitare il numero di tentativi di prelievo per gravidanza.**

- Numero di tentativi per l'ottenimento di un campione tessutale

Gli studi clinici hanno dimostrato che l'incidenza complessiva di perdita fetale aumenta proporzionalmente al numero di passaggi del catetere attraverso l'ostio cervicale per il prelievo di un campione tessutale. **Si consiglia vivamente, allo scopo di ottenere un campione di tessuto, di non eseguire più di due passaggi con catetere attraverso l'ostio cervicale per gravidanza.** Nel corso dello studio clinico basato sull'uso del set per villocentesi Cook, l'incidenza di perdita fetale a seguito della villocentesi è stata del 4,2% con un passaggio del catetere, del 7,0% dopo due passaggi e del 10,4% dopo tre passaggi.

- Catetere monouso

**Ciascun tentativo di campionamento attraverso l'ostio cervicale** deve essere eseguito con *un nuovo catetere sterile*.

- Sintomi post-procedura

Nel periodo acuto seguente la procedura, la paziente dovrà segnalare **immediatamente** al proprio medico tutte le condizioni anomale come crampi addominali, sintomi parainfluenzali, febbre, perdite vaginali o sanguinamento eccessivo.

## PRECAUZIONI

- Gravidanze multiple

Non sono disponibili dati clinici sufficienti relativamente alla sicurezza e all'efficacia della procedura nei casi di gravidanze multiple (ad esempio, gemellari). La procedura non è quindi consigliata in questa circostanza.

- Spirali anticoncezionali

Non sono disponibili dati clinici sufficienti relativamente alla sicurezza e all'efficacia della villocentesi in presenza di una spirale anticoncezionale. Si consiglia quindi di sottoporre alla procedura le pazienti portatrici di spirale.

## INFORMAZIONI PER LA PAZIENTE

- Consulenza alla paziente

Prima della procedura, il medico, l'infermiera, il consulente genetico o altro professionista sanitario addestrato deve fornire alla paziente la pubblicazione intitolata "La villocentesi durante la gravidanza". Inoltre, alla paziente deve essere fornita un'approfondita consulenza genetica; essa deve essere incoraggiata a porre qualsiasi domanda e deve prendere in esame le varie opzioni procedurali a disposizione in tema di diagnosi genetica fetale. Prima della procedura, a ogni singola paziente, è necessario illustrare in modo esauriente il rapporto rischio/beneficio.

- Valutazione della paziente e considerazioni cliniche

a. La villocentesi richiede un buon coordinamento d'équipe tra l'ecografista per la guida ecografica, l'ostetrico per il prelievo dei villi coriali e il genetista per l'esecuzione dell'analisi cromosomica e biochimica. Ogni specialista riveste un ruolo critico ai fini dell'ottenimento di risultati soddisfacenti. Questi specialisti, unitamente al personale infermieristico e ai consulenti genetici, formano un'équipe che deve essere in grado di discutere dei rischi e dei benefici della procedura con la paziente.

b. Prima della procedura, è necessario sottoporre la paziente a una visita medica per escludere la presenza di malattia infiammatoria acuta della pelvi. È consigliabile eseguire una tampone cervicale per *Neisseria gonorrhoeae*. **Non** eseguire la procedura su pazienti che esibiscano segni di infezione pelvica in atto. Si consiglia inoltre un'indagine ecografica iniziale per determinare la vitalità del feto, l'età gestazionale, il numero di feti presenti, la posizione della placenta in relazione al canale cervicale, la presenza di fibromi, di masse annesso o la presenza di qualsiasi altra anomalia.

- c. A causa dei dati degli studi clinici che suggeriscono un maggior rischio di ipogenesia oro-mandibolo-melica associato alla villocentesi eseguita **prima della 10a settimana di gestazione**, è essenziale sottoporre la paziente a una dettagliata indagine ecografica del sacco gestazionale e dell'utero **il giorno stesso della procedura** per valutare nuovamente l'età gestazionale del feto nonché le posizioni del feto e dell'utero.
- d. La paziente deve essere consapevole della possibilità di un lieve sanguinamento e/o crampi nelle due settimane seguenti la procedura. Tuttavia, **se tali sintomi persistono o si aggravano**, essi vanno segnalati **immediatamente** al medico.

e. Tutte le pazienti devono essere sottoposte a un approfondito screening ecografico per l'esclusione di anomalie dello sviluppo (come ad esempio l'ipogenesia oro-mandibolo-melica) **tra la 16a e la 18a settimana di gestazione.**

- Pubblicazioni informative per la paziente

È necessario fornire alla paziente la pubblicazione intitolata "La villocentesi durante la gravidanza". Questa pubblicazione viene fornita per aiutare la paziente e il medico a discutere dei rischi e dei benefici della villocentesi e a esaminare i dati degli studi clinici. **Si consiglia tuttavia di non affidarsi esclusivamente alla pubblicazione informativa per la paziente per spiegarle tutti i rischi e i benefici di questa procedura complessa.**

## **RIEPILOGO DEI RISULTATI CLINICI RELATIVI AL SET PER VILLOCENTESI COOK®**

- I dati derivati dallo studio di 4.537 pazienti hanno dimostrato una correlazione diretta tra il successo della procedura e l'esperienza del medico che la esegue. La procedura di campionamento dei villi coriali deve quindi essere eseguita da medici debitamente **competenti ed esperti nell'esecuzione della villocentesi.**
- Gli studi clinici hanno dimostrato che, per minimizzare i rischi per la paziente imputabili all'aumento dei potenziali rischi correlati di infezione e aborto spontaneo, è consigliabile effettuare **non più di due passaggi attraverso l'ostio cervicale per gravidanza**, utilizzando un **nuovo catetere sterile** per ciascun passaggio.
- Il periodo ideale per l'esecuzione della villocentesi è compreso **tra la 10a e la 12a settimana dall'ultima mestruazione.**
- Nell'ambito della popolazione coinvolta nello studio basato sull'uso del set per villocentesi Cook (4.537 pazienti), i motivi più comuni per l'esecuzione della villocentesi sono stati:
  - a. età materna uguale o superiore ai 33 anni (il protocollo dello studio ha consentito la partecipazione di pazienti di 33 anni o più);
  - b. precedente parto di feto o neonato aneuploide;
  - c. genitore portatore di traslocazione cromosomica; oppure
  - d. rischio materno di malattie recessive legate al cromosoma X o autosomiche.

**ATTENZIONE - Le leggi federali degli Stati Uniti d'America limitano la vendita, la distribuzione e l'uso del presente dispositivo a medici opportunamente addestrati e abilitati.**

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Firth, H.V., et al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P., et. al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
3. Froster-Iskenius, U.G., et. al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
4. Burton, B.K., et. al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et. al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

## **ISTRUZIONI PER L'USO**

### **L'USO DI QUESTO PRODOTTO PREVEDE L'IMPIEGO DI UNA TECNICA ASETTICA**

1. **È essenziale che la paziente sia adeguatamente informata sui potenziali rischi e benefici della villocentesi.** Prima della procedura, la paziente deve ricevere una approfondita consulenza, inclusa la consulenza genetica, nonché una esauriente spiegazione dei rischi e dei benefici della villocentesi e una completa descrizione degli eventi che possono profilarsi durante e dopo la procedura.
2. Un'approfondita indagine ecografica della placenta, del feto e dell'utero deve essere eseguita immediatamente prima della procedura allo scopo di valutare nuovamente l'età gestazionale e la posizione dell'utero, della cervice e della placenta per agevolare l'inserimento del catetere. **I rilevamenti ecografici devono fornire la distanza tra l'ostio interno e il sito previsto per il campionamento e devono aiutare a determinare l'eventuale curvatura ottimale necessaria per il catetere e il mandrino assemblati che verranno usati nel corso della procedura di campionamento.**
3. Dopo avere collocato la paziente in posizione da litotomia, pulire i genitali esterni con una soluzione antisettica idonea.
4. Riempire una siringa da 20 ml con 5 ml di soluzione nutriente.
5. Tamponare internamente la vagina con una pinza ad anelli e batuffoli di cotone imbevuti della soluzione antisettica idonea.
6. Inserire uno speculum vaginale sterile e visualizzare la cervice.
7. Pulire la cervice con una soluzione antisettica idonea, asciugandone l'eccesso.

8. La cervice può essere afferrata con un tenacolo sterile allo scopo di applicare una leggera trazione in base alle necessità.
9. Indossando guanti sterili e impiegando una tecnica asettica, estrarre il set per villocentesi Cook dalla confezione. Rimuovere la guaina protettiva dal catetere. Con il mandrino nella sua sede, curvare manualmente il catetere in base ai rilevamenti ecografici per agevolare l'inserimento.
10. Sotto guida ecografica, inserire lentamente il catetere nell'endocervice, fino a raggiungere il sito previsto per il campionamento. **È necessario fare attenzione a non forare il sacco amniotico.**
11. Ritirare lentamente il mandrino senza sposizionare il catetere.
12. Fissare la siringa precedentemente riempita all'attacco Luer del catetere.
13. Con la siringa, aspirare in modo delicato e intermittente il sito della biopsia ritirando lentamente il catetere. L'entità della pressione negativa da applicare e del movimento deve essere determinata dalla visualizzazione della procedura sul monitor ecografico. Quando il catetere si trova sulla membrana coriale, l'aspirazione deve essere molto leggera. Un'aspirazione leggermente più forte (fino a 5 ml di pressione negativa) può essere applicata quando il catetere è **chiaramente al centro del corion**, come indicato dalla visualizzazione ecografica.
14. Ritirare il catetere mantenendo nel contempo una leggera pressione negativa sulla siringa.
15. Rispettando la tecnica asettica, espellere il contenuto della siringa in un piattino di coltura sterile.
16. Il campione prelevato deve essere rapidamente valutato sotto microscopio a dissezione per determinarne l'adeguatezza. Un campione compreso tra 10 mg e 30 mg (0,1 ml di campione circa contengono 1 mg di tessuto) è generalmente adeguato per la successiva analisi genetica.
17. Un secondo catetere sterile deve essere introdotto nell'ostio cervicale *solo* se si ritiene che il precedente passaggio di campionamento non abbia prodotto una quantità sufficiente di villi coriali da sottoporre ad analisi.

**NOTA - È importante non passare un catetere attraverso l'ostio cervicale più di una volta e non effettuare più di due passaggi con catetere attraverso l'ostio cervicale per gravidanza. L'effettuazione di tre o più passaggi attraverso l'ostio cervicale è stata associata a un significativo aumento del rischio di aborto spontaneo.**

## NEDERLANDS

### COOK® CHORIONVILLUSBIOPSIESET

#### PROFESSIONELE ETIKETTERING EN GEBRUIKSAANWIJZING

#### COOK® CHORIONVILLUSBIOPSIESET

#### STERIEL VOOR EENMALIG GEBRUIK/DISPOSABLE

#### BESCHRIJVING

De Cook chorionvillusbiopsieset (Chorionic Villus Sampling [CVS] Set) dient om de arts een methode te bieden om transcervicaal een vlokkestent van chorion frondosum-weefsel te verrichten.

De Cook CVS-set is steriel en disposable en bestaat uit een flexibele kunststof slang. De katheter heeft een gevormde distale tip en een proximaal gemonteerde Luer-connector. In de katheter is een afneembaar roestvrijstalen stilet ingebouwd, dat te zien is op een echo.

#### INDICATIES VOOR GEBRUIK

De Cook CVS-set is geïndiceerd voor gebruik voor het transcervicaal biopteren van chorionweefsel ten einde een prenatale diagnose van genetische afwijkingen te stellen **gedurende week 10 t/m 12 van de zwangerschap**.

**LET OP: Steriel indien de verpakking ongeopend of onbeschadigd is. Niet gebruiken als de verpakking verbroken is.**

#### CONTRA-INDICATIES

Het gebruik van de Cook CVS-set is gecontra-ïndiceerd wanneer zich een of meer van de volgende omstandigheden voordoen:

- tekenen van een uterusinfectie of een gonorrhoe-infectie in het bekken;
- een atypische anatomie van baarmoederhals of uterus waardoor het onwaarschijnlijk is dat er een biopsie kan worden verricht, of situaties die een extreem gebogen stand van de uterus vereisen;
- bekende of vermoede uteriene of cervicale maligniteit, met inbegrip van een abnormaal strijkje waarna geen normaal strijkje is verkregen.

#### ACUTE ONGEWENSTE VOORVALLEN MET HET HULPMIDDEL

Ongewenste voorvallen die binnen de eerste week na de ingreep met gebruikmaking van de Cook CVS-set bij een onderzoek van 4.537 patiënten zijn gemeld, zijn onder meer:

1. **Bloeding van de moeder:** spotting en/of bloeding van de moeder zijn gemeld bij 439 van de 4.537 patiënten in het onderzoek (9,7%). Dit kan mogelijk tot een minimum worden beperkt door ten hoogste **tweemaal per zwangerschap** een katheter door de baarmoederhalsopening te leiden en bij elke poging een nieuwe katheter te gebruiken; de katheter dient zorgvuldig te worden geleid onder echografische begeleiding.
2. **Krampen:** 26 van de 4.537 patiënten (0,6%)
3. **Lekkage van vocht:** 6 van de 4.537 patiënten (0,1%)
4. **Pijn:** 43 van de 4.537 patiënten (0,9%)
5. **Koortsachtige symptomen:** 3 van de 4.537 patiënten (0,07%)
6. **Separatie van de placenta:** 3 van de 4.537 patiënten (0,07%)
7. **Hypoglykemische aanval:** bij 1 van de 4.537 patiënten (0,02%) deed zich een acute hypoglykemische aanval voor na de ingreep. Het was bekend dat deze patiënte suikerziekte had en de aanval werd niet beschouwd direct verband te houden met de ingreep.

## ONGEWENSTE VOORVALLEN OP LANGE TERMIJN NA CVS

Ongewenste voorvallen die zich bij het klinische onderzoek met de Cook CVS-set bij de 4.363 patiënten met gegevens over controles op lange termijn voordeden, zijn onder meer de volgende:

- 1. Onbedoelde miskraam:** onbedoelde miskramen zijn gemeld bij 163 van de 4.363 patiënten die voor controles terugkwamen (3,7%). Dit ongewenste voorval kan mogelijk tot een minimum worden beperkt door onmiddellijk vóór de ingreep echografisch onderzoek uit te voeren om de levensvatbaarheid van de zwangerschap te controleren en door veilige biopsiemethoden toe te passen.  
Bovendien kan dit risico tot een minimum worden beperkt door bij elke passage door de baarmoederhalsopening een nieuwe steriele katheter te gebruiken en door per zwangerschap ten hoogste twee passages door de opening te maken teneinde een weefselbiopt te verkrijgen.
- 2. OM/LD (oromandibulaire dystrofie/dystrofie van de ledematen):** OM/LD (oromandibulaire dystrofie/dystrofie van de ledematen) is een aandoening waarbij een kind geboren wordt met kortere en/of ontbrekende vingers/tenen of ledematen en/of een misvormde onderkaak en mond. Sommige schrijvers hebben een verband gesuggereerd tussen CVS en OM/LD (raadpleeg het gedeelte 'Waarschuwingen' voor een nadere bespreking).

OM/LD is waargenomen bij 3 van de 4.363 (0,068%) zwangerschappen tijdens het klinische onderzoek.

## MOGELIJKE ONGEWENSTE VOORVALLEN

Bij de CVS-ingreep bestaat in het algemeen de mogelijkheid dat de hieronder vermelde aandoeningen zich voordoen. Bij het klinische onderzoek van de Cook CVS-set bij 4.537 patiënten zijn echter geen van deze mogelijke ongewenste voorvallen waargenomen.

- 1. Infectie:** Het mogelijke risico van infectie kan tot een minimum worden beperkt door zich te houden aan de betreffende aseptische technieken, de juiste reiniging van de vagina vóór de ingreep en sterilisatie van de bij de ingreep gebruikte apparatuur. Ook kan het risico van infectie mogelijk worden verkleind door bij elke passage door de baarmoederhalsopening een nieuwe katheter te gebruiken en per zwangerschap ten hoogste twee passages door de baarmoederhalsopening te maken.
- 2. Septische shock:** Er bestaat een mogelijk morbiditeitsrisico, met inbegrip van overlijden, als gevolg van sepsische shock door een infectie die bij de CVS-ingreep is geïntroduceerd. Deze mogelijkheid kan tot een minimum worden beperkt door zich te houden aan de betreffende aseptische technieken, de juiste reiniging van de vagina vóór de ingreep en sterilisatie van de bij de ingreep gebruikte apparatuur. Ook kunnen het gebruik van een nieuwe steriele katheter bij elke passage door de baarmoederhalsopening en het verrichten van ten hoogste twee passages door de baarmoederhalsopening per zwangerschap het risico mogelijk tot een minimum beperken.
- 3. Rh-sensibilisatie:** Er bestaat een risico van Rh-sensibilisatie bij Rh-negatieve vrouwen. Deze mogelijkheid kan tot een minimum worden beperkt door na de ingreep bij alle Rh-negatieve vrouwen een RhoGAM-injectie toe te dienen.
- 4. Bloeding van de foetus:** Dit mogelijke risico kan tot een minimum worden beperkt door vóór de ingreep een zorgvuldige echo te maken en door de katheter tijdens de ingreep voorzichtig onder echografische begeleiding op te voeren.
- 5. Uterusperforatie:** Dit mogelijke risico kan tot een minimum worden beperkt door de katheter zorgvuldig onder echografische begeleiding op te voeren.
- 6. Intra-uteriene groeiachterstand:** Er bestaat een theoretisch risico van intra-uteriene groeiachterstand als gevolg van de CVS-ingreep.
- 7. Overlijden binnen de uterus:** Het is bekend dat er zich een verhoogd risico van overlijden binnen de uterus voordoet met significante onderbreking van de foetale bloedtoevoer als gevolg van beschadiging van het chorion (de placenta) of uterusinfectie. Door zich te houden aan de veiligheidsprocedures bij CVS-ingrepen wordt het mogelijke risico tijdens de ingreep tot een minimum beperkt.

## WAARSCHUWINGEN

- Risico van OM/LD (oromandibulaire dystrofie/dystrofie van de ledematen)  
OM/LD (oromandibulaire dystrofie/dystrofie van de ledematen) is een aandoening waarbij een kind kortere en/of ontbrekende vingers/tenen of ledematen en/of een misvormde onderkaak en mond heeft. Sommige schrijvers hebben een verband gesuggereerd tussen CVS en OM/LD.

Er bestaan gegevens uit klinische onderzoeken die suggereren dat er een verhoogd risico van OM/LD bestaat bij CVS-ingrepen die vóór 10 weken zwangerschap worden uitgevoerd.<sup>1</sup> Er zijn ook gevallen van OM/LD gemeld waarbij de CVS-ingreep later dan 10-12 weken zwangerschap is verricht.<sup>2</sup> Deze meldingen beschrijven CVS-ingrepen die transabdominaal en transcervicaal zijn verricht. Eén onderzoek naar geboorten in de algemene bevolking heeft aangetoond dat OM/LD-defecten zich voordeden met een frequentie van ongeveer 5,4 per 10.000 levende geboorten (0,054%).<sup>3</sup>

OM/LD is waargenomen bij 3 van de 4.363 (0,068%) zwangerschappen met een bekende afloop gedurende het klinische onderzoek van de Cook CVS-set.

De drie gevallen tijdens het klinische onderzoek zijn voor het eerst gepubliceerd door Burton et al.<sup>4</sup> Een tweede artikel van dezelfde schrijvers<sup>5</sup> vermeldde dat er een vierde geval van OM/LD was waargenomen na gebruik van de Cook CVS-set. Nadat er een onderzoek was ingesteld, bleek echter dat er bij deze bepaalde patiënte geen CVS was verricht met de Cook CVS-set en dat de gepubliceerde melding per abuis was gedaan.<sup>5</sup>

**Vanwege het risico van OM/LD is het van wezenlijk belang om voorafgaand aan de ingreep een uitgebreid echo-onderzoek van de vruchtzak en uterus te verrichten om zich te vergewissen van een correcte beoordeling van de zwangerschapsleeftijd van de foetus, en van de anatomische locaties van de foetus en de uterus, en om het aantal biopsiepogingen per zwangerschap te beperken.**

- Aantal pogingen om een weefselbiopt te verkrijgen  
De klinische onderzoeken hebben aangetoond dat het totale percentage foetussen dat verloren ging recht evenredig toenam met het aantal passages dat met een katheter door de baarmoederhalsopening werd gemaakt om een weefselbiopt te verkrijgen. **Het wordt met klem aanbevolen per zwangerschap niet meer dan twee passages met een katheter door de baarmoederhalsopening te maken om een weefselbiopt te verkrijgen.** Bij het klinische onderzoek van de Cook CVS-set was het verliespercentage na de CVS-ingreep 4,2% na één poging, 7,0% na twee pogingen en 10,4% na drie pogingen.
- Voor eenmalig gebruik bestemde katheter  
**Elke poging een biopt te nemen via de baarmoederhalsopening moet worden verricht met een nieuwe steriele katheter.**
- Symptomen na de ingreep  
In de acute periode na de ingreep moet de patiënte geadviseerd worden **onmiddellijk** alle abnormale omstandigheden zoals buikkrampen, koortsachtige symptomen, koorts, vaginale afscheiding of ernstige bloeding aan haar medische zorgverleners te melden.

## VOORZORGSMAATREGELEN

- Meervoudige zwangerschappen  
Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar betreffende de veiligheid en doeltreffendheid van de ingreep bij situaties met meervoudige zwangerschappen (bijv. tweelingen). De ingreep wordt onder dergelijke omstandigheden daarom niet aanbevolen.
- Spiraaltjes  
Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar betreffende de veiligheid en doeltreffendheid van chorionvillusbiopsieën in de aanwezigheid van een spiraaltje. Daarom wordt de ingreep niet aanbevolen voor patiënten met een spiraaltje.

## INFORMATIE VOOR DE PATIËNTE

- Voorlichting van de patiënte  
Vóór de ingreep moeten de arts, verpleegkundige, genetisch adviseur of andere opgeleide medische zorgverlener de patiënte het document 'Informatie voor de patiënte: chorionvillusbiopsie tijdens de zwangerschap' verstrekken. *Bovendien* moet de patiënte grondige genetische counseling ondergaan, aangemoedigd worden vragen te stellen en de mogelijke ingrepen doornemen die beschikbaar zijn om een genetische diagnose van de foetus te stellen. De risico's en voordelen voor individuele patiënten moet vóór de ingreep uitgebreid worden uitgelegd.
- Evaluatie van de patiënte en klinische overwegingen
  - a. De chorionvillusbiopsietechniek vereist de gezamenlijke inspanning van het team: een echografielaborant voor echografische begeleiding, een verloskundige om de villusbiopsie te verrichten en een geneticus om chromosoom- en biochemische analyse te verrichten. Elk heeft kritieke verantwoordelijkheden om bevredigende resultaten te verkrijgen. Deze personen, samen met de verpleegkundigen en de genetische-counseling-staf, vormen een team dat in staat moet zijn om de risico's en voordelen van de ingreep met de patiënte te bespreken.
  - b. Het is nodig vóór de ingreep een lichamelijk onderzoek naar acute ontsteking in het kleine bekken te verrichten. Het verdient aanbeveling een cervixkweek voor *Neisseria gonorrhoeae* te verrichten. Patiënten die tekenen van een actieve ontsteking in het kleine bekken vertonen, mogen de ingreep niet ondergaan. Bovendien verdient het aanbeveling een initieel echo-onderzoek te verrichten om de levensvatbaarheid van de zwangerschap, de zwangerschapsleeftijd, het aantal aanwezige foetussen, de verhouding van placenta tot het baarmoederhalskanaal, de aanwezigheid van fibromen, gezwellen in de adnexa uteri of andere afwijkingen vast te stellen.
  - c. Vanwege de klinische onderzoeksgegevens die suggereren dat zich een verhoogd risico van oromandibulaire dystrofie/dystrofie van de ledematen voordoet indien er **eerder dan 10 weken zwangerschap** een CVS-ingreep wordt verricht, is het van kritiek belang om **op de dag van de ingreep** een uitgebreid echo-onderzoek van de vruchtzak en de uterus te verrichten om de zwangerschapsleeftijd van de foetus en de positie van de foetus en de uterus opnieuw te controleren.
  - d. De patiënte moet geïnstrueerd worden enige matige bloedingen en/of krampen te verwachten gedurende de twee weken na de ingreep. **Indien deze symptomen echter aanhouden of ernstiger worden**, moeten ze **onmiddellijk** aan haar primaire medische zorgverlener worden gemeld.
  - e. Er dient **bij alle patiënten bij 16-18 weken zwangerschap** een zorgvuldig echo-onderzoek naar ontwikkelingsafwijkingen (bijv. oromandibulaire dystrofie/dystrofie van de ledematen) te worden uitgevoerd.
- Voorlichtingsliteratuur voor de patiënte  
Het document 'Informatie voor de patiënte: chorionvillusbiopsie tijdens de zwangerschap' moet aan de patiënte worden verstrekt. De literatuur wordt verstrekt om de patiënte en de medische zorgverlener te helpen de risico's en voordelen van de CVS-ingreep te bespreken en de klinische onderzoeksgegevens te beoordelen. **U dient er echter niet van uit te gaan dat de voorlichtingsliteratuur voor de patiënte op zich op alle risico's en voordelen van deze complexe kwestie voor de patiënte in zal gaan.**

## SAMENVATTING VAN KLINISCHE BEVINDINGEN MET DE COOK® CVS-SET

- De gegevens van 4.537 patiënten hebben een groter algemeen succes aangetoond met toenemende ervaring. Het verdient aanbeveling dat artsen met de **betreffende opleiding in en ervaring met de CVS-ingreep de biopsie-ingreep** verrichten.
- Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat er **niet meer dan twee passages door de baarmoederhalsopening per zwangerschap mogen worden uitgevoerd**, dat er bij elke passage **een nieuwe steriele katheter** moet worden gebruikt vanwege de bijbehorende mogelijk grotere

risico's van infectie en onbedoelde miskraam, om de risico's voor de patiënten tot een minimum te beperken.

- De CVS-ingreep wordt **idealiter uitgevoerd tussen de 10de en 12de week na de menstruatie**.
- De meest veelvuldige redenen om de CVS-ingreep uit te voeren bij de populatie in het onderzoek van de Cook CVS-set (4.537 patiënten) waren:
  - a. Leeftijd van de moeder 33 jaar of ouder (bij dit onderzoeksprotocol mochten patiënten van 33 jaar en ouder deelnemen);
  - b. Eerdere bevalling van een aneuploïde foetus of baby;
  - c. Een van de ouders was een drager van een chromosoomtranslocatie; of
  - d. Risico bij de moeder van X-gebonden of autosomaal-recessieve aandoening.

**LET OP: Krachtens de federale wetgeving van de Verenigde Staten mag dit hulpmiddel uitsluitend worden verkocht, gedistribueerd of gebruikt door, of op voorschrift van, een arts met de juiste opleiding en ervaring.**

## LITERATUUR

1. Firth, H.V., et al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P., et. al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
3. Froster-Iskenius, U.G., et. al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
4. Burton, B.K., et. al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et. al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

## GEBRUIKSAANWIJZING

### ER DIENT EEN STERIELE METHODE TE WORDEN GEBRUIKT

1. **Het is van wezenlijk belang dat patiënten naar behoren worden voorgelicht over de mogelijke risico's en voordelen van het ondergaan van de CVS-ingreep.** Vóór de ingreep moet de patiënte uitgebreide counseling hebben ondergaan, met inbegrip van genetische counseling, en een grondige uitleg van de risico's en voordelen van de CVS-ingreep hebben gekregen, alsmede een volledige beschrijving van de voorvallen die tijdens en na de ingreep te verwachten zijn.
2. Onmiddellijk vóór de ingreep moet er een grondig echo-onderzoek van de placenta, foetus en uterus worden uitgevoerd om de zwangerschapsleeftijd en de positie van de uterus, baarmoederhals en placenta opnieuw te beoordelen teneinde het inbrengen van de katheter te vergemakkelijken. **De echometing moet de afstand van de inwendige opening tot de biopsieplaats verstrekken en zo nodig de optimale curve helpen bepalen die nodig is voor de gemonteerde katheter en het stilet die voor de biopsie worden gebruikt.**
3. Nadat de patiënte in de lithotomiepositie is gebracht, moeten de uitwendige genitalia worden schoongemaakt met een geschikte antiseptische oplossing.
4. Vul een 20 ml spuit gedeeltelijk met 5 ml voedingsmedium.
5. Reinig de vagina inwendig met een ringtang, wattenbolletjes en een geschikte antiseptische oplossing.
6. Breng een steriel speculum in en breng de baarmoederhals in beeld.
7. Maak de baarmoederhals schoon met een geschikte antiseptische oplossing en droog de overtollige oplossing uit de baarmoederhals.
8. De baarmoederhals moet met een steriel tenaculum worden vastgegrepen om lichte tractie naar vereist uit te oefenen.
9. Neem de Cook CVS-set op steriele wijze en met behulp van steriele handschoenen uit de verpakking. Verwijder de beschermhuls van de katheter. Terwijl het stilet op zijn plaats is, moet de katheter zo nodig handmatig worden gebogen om hem in te brengen volgens de bevindingen van de echografie.
10. Breng de katheter onder echografische begeleiding langzaam via de endocervix naar de te bioteren plaats. **Er dient voorzichtig te werk worden gegaan om te voorkomen dat de katheter de vruchtwaterzak binnengaat.**
11. Trek het stilet langzaam terug zonder de katheter van zijn plaats te bewegen.
12. Breng de gevulde spuit aan op de Luer-montage van de katheter.
13. Oefen met de spuit intermitterend lichte suctie uit op de biopsieplaats terwijl u de katheter langzaam terugtrekt. De mate van de nodige onderdruk en de beweging moeten worden vastgesteld door de ingreep op de echomonitor te bekijken. Er dient uiterst lichte suctie te worden toegepast wanneer de katheter in feite op het chorionvlies wordt geplaatst. Er kan iets meer suctie (tot op 5 ml onderdruk) worden toegepast wanneer de katheter zich **duidelijk in het midden van het chorion** bevindt volgens het echobeeld.
14. Trek de katheter terug terwijl u lichte onderdruk op de spuit uitoefent.
15. Spoel de inhoud van de spuit op steriele wijze in een steriel petrischaaltje.
16. Het specimen moet snel worden beoordeeld onder een dissectiemicroscop om te controleren of het biopt adequaat is. Een biopt van 10 mg tot 30 mg (*een biopt van ongeveer 0,1 ml bevat 1 mg weefsel*) is in het algemeen toereikend voor daaropvolgende genetische analyse.

17. Er mag *alleen dan* een tweede steriele katheter in de baarmoederhalsopening worden ingebracht indien geconstateerd is dat het eerdere biopt een onvoldoende hoeveelheid villi bevat om de gewenste test te kunnen uitvoeren.

**NB: Het is belangrijk dat er geen katheter meer dan eenmaal door de baarmoederhalsopening wordt gevoerd en dat er niet meer dan twee katheterpassages per zwangerschap door de baarmoederhalsopening worden uitgevoerd. Het uitvoeren van drie of meer passages door de baarmoederhalsopening gaat gepaard met een aanzienlijk hoger risico van zwangerschapsverlies.**

## NORSK

### COOK® KORIONTOTTPRØVESETT (CVS-SETT)

#### MERKING OG BRUKSANVISNING

#### COOK® KORIONTOTTPRØVESETT (CVS-SETT)

#### STERILT, TIL ENGANGSBRUK

#### BESKRIVELSE

Cook koriontottprøvesett (CVS-sett) er et hjelpemiddel for leger som skal ta en transcervikal vevsprøve av chorion frondosum (morkakeprøve).

Cook CVS-settet er sterilt og til engangsbruk og består av en fleksibel plastslange. Kateteret har en formet distal spiss og en proksimalt monteret Luer-kobling. I kateteret finnes det en uttakbar stilet i rustfritt stål som vises under ultralyd.

#### INDIKASJONER FOR BRUK

Cook CVS-settet skal brukes til å hente ut transcervikale prøver av korionvev for prenatal diagnose av genetiske misdannelser i **10.-12. svangerskapsuke**.

**FORSIKTIG: Steril hvis pakningen ikke er åpnet eller skadet. Skal ikke brukes hvis pakningen er skadet.**

#### KONTRAINDIKASJONER

Bruken av Cook CVS-settet er kontraindisert ved en eller flere av følgende tilstander:

- tegn på intrauterin infeksjon eller gonoreisk bekkeninfeksjon
- atypisk anatomi på cervix eller uterus som gjør det usannsynlig at prøvetakingen lykkes, eller situasjoner som krever ekstrem fleksjon av uterus
- kjent eller antatt uterin eller cervikal malignitet, inkludert en uavklart unormal Pap-test.

#### AKUTTE BIVIRKNINGER FORBUNDET MED PRODUKTET

Bivirkningene som ble rapportert i løpet av den første uken etter prosedyren som omfattet bruken av Cook CVS-settet i en studie på 4537 pasienter, inkluderer følgende:

1. **Maternell blødning:** Maternell sporblødning og/eller blødning ble rapportert hos 439 av 4537 deltagende pasienter (9,7 %). Denne risikoen kan potensielt reduseres ved å føre et kateter gjennom mormunnen **maksimalt to ganger per svangerskap**, og ved å bruke et nytt kateter i hvert forsøk og føre kateteret forsiktig inn ved hjelp av ultralydveiledning.
2. **Kramper:** 26 av 4537 pasienter (0,6 %)
3. **Fostervannsløkkasje:** 6 av 4537 pasienter (0,1 %)
4. **Smerte:** 43 av 4537 pasienter (0,9 %)
5. **Influensalignende symptomer:** 3 av 4537 pasienter (0,07 %)
6. **Placentaløsning:** 3 av 4537 pasienter (0,07 %)
7. **Hypoglykemisk anfall:** 1 av 4537 pasienter (0,02 %) fikk et akutt hypoglykemisk anfall etter prosedyren. Det var kjent at pasienten hadde diabetes, og anfallet ble ikke ansett å være direkte forbundet med prosedyren.

#### LANGSIKTIGE BIVIRKNINGER ETTER CVS

Følgende er en liste over bivirkninger som oppstod i den kliniske studien av Cook CVS-settet hos de 4363 pasientene som det finnes oppfølgingsdata over en lengre periode for:

1. **Spontanabort:** Det ble meldt om spontanabort hos 163 av de 4363 pasientene som var tilgjengelige for oppfølging (3,7 %). Denne bivirkningen kan potensielt reduseres ved ultralydundersøkelse rett før prosedyren for å sikre at graviditeten kan gjennomføres og ved å benytte sikre prøvetakingsteknikker.  
I tillegg kan denne risikoen reduseres ved å bruke et nytt, sterilt kateter hver gang det skal føres gjennom mormunnen, og ved å føre kateteret maksimalt to ganger gjennom mormunnen per svangerskap på å ta vevsprøven.
2. **Oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi:** Oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi er en lidelse der barnet blir født med korte og/eller manglende fingre, tær eller ekstremiteter og/eller misdannelser i underkjeve og munn. I følge enkelte forfattere er det en forbindelse mellom CVS og oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi (dette forklares grundigere i avsnittet Advarsler).  
Det ble konstatert oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi i 3 av 4363 svangerskap (0,068 %) i løpet av den kliniske undersøkelsen.

#### MULIGE BIVIRKNINGER

CVS-prosedyren kan generelt medføre bivirkningene som står oppført nedenfor. Imidlertid er ingen av disse mulige bivirkningene konstatert i løpet av den kliniske undersøkelsen av Cook CVS-settet hos 4537 pasienter.

1. **Infeksjon:** Den mulige risikoen for infeksjoner kan reduseres ved å benytte riktige aseptiske teknikker, sørge for korrekt vaginal rengjøring før prosedyren og korrekt sterilisering av utstyret som skal brukes i løpet av prosedyren. Risikoen for infeksjon kan også reduseres ved å bruke et

nytt kateter hver gang det skal føres gjennom mormunnen, og ved å føre kateteret maksimalt to ganger gjennom mormunnen per svangerskap.

2. **Septisk sjokk:** Det er en mulig risiko for morbiditet, inkludert død, som følge av septisk sjokk forårsaket av en infeksjon som skyldes CVS-prosedyren. Denne mulige risikoen kan reduseres ved å benytte riktige aseptiske teknikker, sørge for korrekt vaginal rengjøring før prosedyren og korrekt sterilisering av utstyret som skal brukes i løpet av prosedyren. Risikoen vil potensielt også reduseres hvis det blir brukt et nytt, sterilt kateter hver gang kateteret skal føres gjennom mormunnen og ved å føre et kateter maksimalt to ganger gjennom mormunnen per svangerskap.
3. **Rh-sensibilisering:** Det er en risiko for Rh-sensibilisering hos kvinner som er Rh-negative. Denne risikoen kan reduseres ved å gi en RhoGAM-injeksjon etter prosedyren til alle kvinner som er Rh-negative.
4. **Blødning hos fosteret:** Denne mulige risikoen kan reduseres ved å foreta en grundig ultralydundersøkelse før prosedyren og ved å føre kateteret meget forsiktig ved hjelp av ultralydveiledning under selve prosedyren.
5. **Uterusperforasjon:** Denne mulige risikoen kan reduseres ved å føre kateteret forsiktig ved hjelp av ultralydveiledning.
6. **Intrauterin vekstretardasjon:** Det er en teoretisk risiko for intrauterin vekstretardasjon som følge av CVS-prosedyren.
7. **Intrauterin død:** Det er kjent at en økt risiko for intrauterin død kan knyttes til vesentlige avbrudd i fosterets blodforsyning i forbindelse med skader på korion (placentskader) eller intrauterin infeksjon. De mulige risikoene som er forbundet med denne prosedyren, kan reduseres ved å følge CVS-sikkerhetsprosedyrene.

## ADVARSLER

- Risiko for oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi

Oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi er en lidelse hvor barnet har korte og/eller manglende fingre eller ekstremiteter og/eller misdannelser i underkjeve og munn. I følge enkelte forfattere er det en forbindelse mellom CVS og oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi.

Det finnes data fra kliniske studier som tyder på en økt risiko for oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi i forbindelse med CVS-prosedyrer som blir utført før den 10.

**svangerskapsuken.**<sup>1</sup> Det er også rapportert tilfeller med oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi når CVS-prosedyren har blitt utført fra 10.-12. svangerskapsuke.<sup>2</sup> Disse rapportene beskriver CVS-prosedyrer som er utført transabdominalt og transcervikalt. En studie av fødsler i den vanlige befolkningen viser at misdannelser forbundet med oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi forekommer hos ca. 5,4 per 10 000 levendefødte barn (0,054 %).<sup>3</sup>

Det ble konstatert oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi i 3 av 4363 svangerskap (0,068 %) med kjent resultat i løpet av den kliniske studien av Cook CVS-settet.

De tre tilfellene fra den kliniske studien ble først utgitt av Burton et al.<sup>4</sup> En annen artikkel av de samme forfatterne<sup>5</sup> oppgir at det er observert et fjerde tilfelle av oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi etter at Cook CVS-settet har vært brukt. Etter videre undersøkelser viser det seg imidlertid at den aktuelle pasienten ikke hadde fått utført CVS med Cook CVS-settet, og at innholdet i den utgitte rapporten var feil.<sup>6</sup>

**På grunn av risikoen for oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi er det av avgjørende betydning av det blir tatt en grundig ultralydundersøkelse av gestasjonssekken og uterus før prosedyren for å fastslå fosterets nøyaktige gestasjonsalder, i tillegg til å finne den anatomiske plasseringen av fosteret og uterus, og for å begrense antall prøvetakingsforsøk per svangerskap.**

- Antall forsøk på å ta en vevsprøve

Kliniske studier viser at det totale antall fostertap økte direkte i forhold til det antall ganger som et kateter ble ført gjennom mormunnen for å ta en vevsprøve. **Det anbefales derfor på det sterkeste at det ikke føres et kateter mer enn to ganger gjennom mormunnen per svangerskap for å ta en vevsprøve.** I den kliniske studien av Cook CVS-settet er fostertapsfrekvensen etter CVS-prosedyren 4,2 % etter ett forsøk, 7,0 % etter to forsøk og 10,4 % etter tre forsøk.

- Engangskateter

**Hvert prøvetakingsforsøk gjennom mormunnen må gjøres med et nytt, sterilt kateter.**

- Symptomer etter prosedyren

I perioden rett etter prosedyren må pasienten få beskjed om å kontakte legen **øyeblikkelig** hvis det oppstår unormale tilstander som magekramper, influensalignende symptomer, feber, utflod fra vagina eller kraftig blødning.

## FORHOLDSREGLER

- Flerlingsvangerskap

Det finnes ikke tilstrekkelige kliniske data om sikkerheten og effektiviteten til prosedyren i tilfelle med flerlingsvangerskap (f.eks. tvillinger). Prosedyren anbefales ikke i slike tilfeller.

- Intrauterine prevensjonsmidler

Det finnes ikke tilstrekkelige kliniske data om sikkerheten og effektiviteten til koriontottprøver hos kvinner som benytter et intrauterint prevensjonsmiddel. Prosedyren anbefales derfor ikke for pasienter med et intrauterint prevensjonsmiddel.

## INFORMASJON TIL PASIENTEN

- Pasientrådgivning

Før prosedyren må legen, sykepleieren, den genetiske rådgiveren eller annet helsepersonell med relevant opplæring sørge for at pasienten får brosjyren "Morkakebiopsi (CVS) under graviditet". I tillegg bør pasienten få grundig genetisk rådgivning, hun skal oppfordres til å stille spørsmål samt vurdere prosedyrealternativene som er aktuelle når det skal stilles en føtal genetisk diagnose. Fordele og ulemper for hver enkelt pasient må forklares grundig før prosedyren utføres.

- Pasientevaluering og kliniske hensyn
  - a. Teknikken som brukes til å utføre koriontottprøven, krever en fellesinnsats: en sonograf som gir ultralydveiledning, en obstetriker som utfører koriontottprøven og en genetiker som utfører kromosomanalysen og den biokjemiske analysen. Alle de involverte har et viktig ansvar for at resultatet skal bli vellykket. Disse personene, sammen med sykepleiere og genetiske rådgivere, skal utgjøre en gruppe som pasienten kan snakke med om fordelene og ulemperne som er forbundet med prosedyren.
  - b. Det er nødvendig å utføre en fysisk undersøkelse for akutt bekkenbetennelse før prosedyren. En dyrkingsprøve fra cervix for *Neisseria gonorrhoeae* anbefales. Pasienter som har tegn til aktiv bekkenbetennelse, må ikke gjennomgå prosedyren. I tillegg anbefales en innledende ultralydundersøkelse for å kartlegge svangerskapets viabilitet, gestasjonsalder, antall fostre, forholdet mellom placenta og cervikalkanalen, forekomst av fibromer, adnextumorer eller andre misdannelser.
  - c. På grunn av de kliniske studiedataene som tyder på en økt risiko for oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi i forbindelse med CVS-prosedyrer som ble utført **før 10. svangerskapsuke**, er det viktig å få tatt en grundig ultralydundersøkelse av gestasjonssekken og uterus **samme dag som prosedyren skal utføres** for å kontrollere fosterets gestasjonsalder igjen, i tillegg til å kontrollere plasseringen av fosteret og uterus.
  - d. Pasienten må få beskjed om at hun kan få mindre blødninger og/eller kramper i to uker etter prosedyren. Men **hvis disse symptomene fortsetter eller blir verre**, må pasienten melde fra til legen **umiddelbart**.
  - e. Det bør utføres grundig ultralydscreening med hensyn til utviklingsmessige misdannelser (f.eks. oromandibulær dystrofi/ekstremitetsdystrofi) hos **alle pasienter i 16.-18. svangerskapsuke**.
- Dokumentasjon med informasjon til pasienten
 

Pasienten må få utlevert brosjyren "Morkakebiopsi (CVS) under graviditet". Denne brosjyren skal gjøre det enklere for pasienten og legen å drøfte fordelene og ulemperne ved CVS-prosedyren og gjennomgå dataene fra de kliniske studiene. **Man skal likevel ikke kun basere seg på den skriftlige dokumentasjonen når man skal forklare pasienten om alle fordeler og ulemper som er knyttet til dette komplekse emnet.**

#### SAMMENDRAG AV DE KLINISKE RESULTATENE FOR COOK® CVS-SETTET

- Dataene fra 4537 pasienter viste at større erfaring generelt sett førte til høyere suksessrate. Det anbefales derfor at leger med **relevant CVS-opplæring og -erfaring utfører CVS-prøvetakingen**.
- Kliniske studier har vist at for å redusere risikoen for pasienten, **må det ikke utføres flere enn to innføringer gjennom mormunnen per svangerskap**, og det må brukes et **nytt, sterilt kateter** for hver innføring for å redusere de mulige, økte farene for infeksjon og spontanabort.
- Det er **sikrest å utføre CVS-prosedyren mellom 10. og 12. svangerskapsuke**.
- De mest vanlige årsakene til at pasientene i studiegruppen (4537 pasienter) fikk utført CVS-prosedyren, var:
  - a. moren var 33 år eller eldre (i denne studieprotokollen kunne pasienter som var 33 år eller eldre, delta)
  - b. tidligere fødsel av et foster eller spedbarn med aneuploidi
  - c. en av foreldrene er bærer av kromosomal translokasjon, eller
  - d. maternell risiko for x-bundet eller autosomal recessiv sykdom.

**FORSIKTIG: Ifølge amerikansk lovgivning kan dette utstyret kun selges til, distribueres, brukes av eller etter forordning fra lege med relevant opplæring og erfaring.**

#### REFERANSER

1. Firth, H.V., et al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P., et al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
3. Froster-Iskenius, U.G., et al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
4. Burton, B.K., et al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.L., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

#### BRUKSANVISNING

##### DET SKAL BENYTTES STERIL TEKNIKK

1. **Det er av viktig at pasienten får hensiktsmessig informasjon om mulige fordeler og ulemper ved CVS-prosedyren.** Før prosedyren skal pasienten ha fått omfattende informasjon, inkludert genetisk rådgiving, i tillegg til en grundig utredning av fordeler og ulemper ved CVS-prosedyren, samt en nøyaktig beskrivelse av hendelser som kan oppstå under og etter prosedyren.
2. Det skal utføres en grundig ultralydundersøkelse av placenta, fosteret og uterus like før prosedyren. Dette gjøres for å kontrollere gestasjonsalderen og plasseringen av uterus, cervix og placenta, slik at det skal bli enklere å sette inn kateteret. **Ultralydmålingen skal vise avstanden fra den indre mormunnen til prøvetakingsstedet, slik at det blir lettere å finne den optimale buen (hvis det er nødvendig) på det monterte kateteret og stiletten som skal brukes til biopsien.**

- Rengjør de ytre genitaliene med en egnet antiseptisk løsning når pasienten er plassert i litotomileie.
- Fyll en 20 ml-sprøyte delvis med 5 ml næringsmedium.
- Rengjør vagina innvendig ved hjelp av ringtang, bomull og en egnet antiseptisk løsning.
- Sett inn et sterilt spekulum slik at du ser cervix.
- Rengjør cervix med en egnet antiseptisk løsning og tørk av overskuddsvæske.
- Du kan bruke et sterilt tenaculum for å oppnå det lette draget på cervix som er nødvendig.
- Bruk sterile hansker, følg steril teknikk og ta Cook CVS-settet ut av pakningen. Fjern beskyttelsehylsen fra kateteret. Med stiletten *in situ* bøyer du manuelt kateteret etter behov, slik at det blir enklere å sette det inn basert på resultatene fra ultralydundersøkelsen.
- Før kateteret forsiktig gjennom endocervix til prøvetaksingsstedet ved hjelp av ultralydveiledning. **Vær forsiktig, slik at kateteret ikke føres inn i fostersekk.**
- Trekk forsiktig stiletten tilbake uten at kateteret flytter på seg.
- Fest den forhåndsfylte sprøyten til kateterets Luer-kobling.
- Bruk sprøyten til å lage et intermitterende, lett sug på biopsistedet mens du trekker kateteret sakte tilbake. Hvor mye undertrykk og hvor store bevegelser som er nødvendig, skal bestemmes mens du følger prosedyren på ultralydskjermen. Det skal brukes et meget lett sug når kateteret blir plassert på korionhinnen. Et litt kraftigere sug (inntil et undertrykk på 5 ml) kan benyttes når kateteret i følge ultralydbildet er **tydelig midt i korion**.
- Trekk kateteret tilbake mens du beholder et lett undertrykk på sprøyten.
- Følg steril teknikk og skyl innholdet i sprøyten ut i en steril petriskål.
- Prøven skal raskt evalueres under et disseksjonsmikroskop for å avgjøre om den er stor nok. En prøve fra 10 mg til 30 mg (*en prøve på ca. 0,1 ml inneholder 1 mg vev*) er vanligvis tilstrekkelig for den påfølgende genetiske analysen.
- Et nytt, sterilt kateter skal *kun* føres inn i mormunnen hvis den forrige prøven ikke ser ut til å inneholde et stort nok antall villi til å kunne utføre den ønskede analysen.

**MERKNAD: Det er viktig at det samme kateteret kun føres gjennom mormunnen én gang og at det maksimalt føres to katetre inn gjennom mormunnen per svangerskap. Det er påvist en vesentlig økt abortrisiko hvis det utføres tre eller flere kateterinnføringer.**

POLSKI

## ZESTAW DO BIOPSJI KOSMÓWKI COOK®

### PROFESJONALNE OZNAKOWANIE I INSTRUKCJA UŻYCIA

#### ZESTAW DO BIOPSJI KOSMÓWKI COOK® JAŁOWY, DO JEDNORAZOWEGO UŻYTKU

#### OPIS

Zestaw Cook do biopsji kosmówki (zestaw CVS) ma na celu umożliwienie lekarzowi przesyjkowego pobierania próbek tkanki kosmówki kosmatej.

Zestaw Cook CVS jest sterylny, jednorazowy i składa się z giętkiej rurki plastikowej. Cewnik ma uformowaną końcówkę dystalną i łącznik typu Luer umieszczony proksymalnie. Do cewnika dołączony jest wymowalny mandryn ze stali nierdzewnej widoczny w badaniu ultrasonograficznym.

#### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Zestaw Cook CVS jest wskazany do pobierania próbek tkanki kosmówki z dostępu przesyjkowego na potrzeby diagnostyki prenatalnej wad genetycznych **w okresie od 10. do 12. tygodnia ciąży**.

**PRZESTROGA: Urządzenie zachowuje jałowość, jeśli opakowanie nie jest otwarte ani uszkodzone. Nie stosować, jeśli opakowanie zostało naruszone.**

#### PRZECIWSKAZANIA

Stosowanie zestawu Cook CVS jest przeciwwskazane w przypadku obecności jednego lub więcej z następujących stanów:

- objawy zakażenia wewnątrzmacicznego lub rzeżączkowego zakażenia miednicy;
- nietyпова budowa anatomiczna szyjki lub macicy, sprawiająca, że skuteczne pobranie próbki jest mało prawdopodobne, lub sytuacje wymagające skrajnego zgięcia macicy;
- rozpoznany lub podejrzewany nowotwór złośliwy szyjki lub macicy, w tym niewyjaśniony nieprawidłowy wynik cytologicznego badania wymazu z pochwy.

#### OSTRE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z URZĄDZENIEM

Do działań niepożądanych zgłaszanych w pierwszym tygodniu po zabiegu z zastosowaniem zestawu Cook CVS w ramach badania obejmującego 4537 pacjentek należały:

- Krwawienie u matki:** Plamienie i/lub krwawienie u matki było zgłaszane u 439 z 4537 badanych pacjentek (9,7%). Zjawisko to można ewentualnie zminimalizować poprzez wprowadzanie cewnika przez ujście szyjki macicy **nie częściej niż dwa razy w czasie jednej ciąży** i stosowanie każdorazowo nowego cewnika oraz ostrożne wprowadzanie cewnika pod kontrolą ultrasonograficzną.
- Skurcze:** 26 z 4537 pacjentek (0,6%)
- Wyciek płynu:** 6 z 4537 pacjentek (0,1%)
- Ból:** 43 z 4537 pacjentek (0,9%)
- Objawy grypopodobne:** 3 z 4537 pacjentek (0,07%)
- Oddzielenie się łożyska:** 3 z 4537 pacjentek (0,07%)

7. **Drgawki hipoglikemiczne:** u 1 z 4537 pacjentek (0,02%) po zabiegu wystąpiły ostre drgawki hipoglikemiczne. Pacjentka miała rozpoznaną cukrzycę i wydaje się, że drgawki nie były bezpośrednio związane z zabiegiem.

## **DŁUGOTERMINOWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z CVS**

Do działań niepożądanych obserwowanych podczas długoterminowej obserwacji w badaniu klinicznym z udziałem 4363 pacjentek, u których stosowano zestaw Cook CVS, należały:

1. **Poronienie samoistne:** Poronienie samoistne obserwowano u 163 z 4363 pacjentek dostępnych w okresie obserwacji (3,7%). To działanie niepożądane można ewentualnie zminimalizować poprzez wykonanie badania ultrasonograficznego bezpośrednio przed zabiegiem celem potwierdzenia żywotności płodu i stosowanie bezpiecznych technik pobierania próbek. Ryzyko to można ponadto zmniejszyć poprzez stosowanie nowego jałowego cewnika każdorazowo podczas przechodzenia przez ujście szyjki oraz wykonywanie nie więcej, niż dwóch przejść przez ujście szyjki macicy w czasie trwania jednej ciąży celem pobrania próbek tkankowych.
2. **Dystrofia ustno-żuchwowa/kończyn (OM/LD):** Dystrofia ustno-żuchwowa/kończyn (OM/LD) jest schorzeniem, w którym dziecko rodzi się ze skróconymi palcami, lub bez palców lub kończyn, i/lub zniekształceniem żuchwy i ust. Część badaczy sugeruje związek pomiędzy zabiegiem CVS i OM/LD (więcej informacji zamieszczono w punkcie Ostrzeżenia).

W badaniu klinicznym OM/LD obserwowano w 3 z 4363 (0,068%) ciąż.

## **POTENCJALNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Generalnie, zabieg CVS może powodować stany wymienione poniżej. Jednakże żadne z tych potencjalnych działań niepożądanych nie zostało zaobserwowane w trakcie badania klinicznego z udziałem 4537 pacjentek, u których stosowano zestaw Cook CVS.

1. **Zakażenie:** Potencjalne ryzyko zakażenia można zminimalizować poprzez przestrzeganie odpowiednich zasad zachowania aseptyki, właściwe oczyszczenie pochwy przed zabiegiem oraz sterylizację sprzętu stosowanego do przeprowadzenia zabiegu. Ponadto, ryzyko zakażenia można potencjalnie zmniejszyć poprzez stosowanie nowego cewnika do każdego przejścia przez ujście szyjki macicy i wykonywanie nie więcej, niż dwóch przejść przez ujście szyjki macicy w czasie jednej ciąży.
2. **Wstrząs septyczny:** Istnieje potencjalne ryzyko zachorowania, w tym zgonu, z powodu wstrząsu septycznego spowodowanego zakażeniem wprowadzonym podczas zabiegu CVS. Ryzyko to można zminimalizować poprzez przestrzeganie odpowiednich zasad zachowania aseptyki, właściwe oczyszczenie pochwy przed zabiegiem oraz sterylizację sprzętu stosowanego do przeprowadzenia zabiegu. Ponadto, ryzyko zakażenia można potencjalnie zmniejszyć poprzez stosowanie nowego jałowego cewnika do każdego przejścia przez ujście szyjki macicy i wykonywanie nie więcej, niż dwóch przejść przez szyjkę macicy w czasie jednej ciąży.
3. **Immunizacja Rh:** Istnieje ryzyko immunizacji czynnikiem Rh u kobiet Rh ujemnych. Ryzyko to można zminimalizować poprzez wstrzyknięcie immunoglobuliny anti-D (RhoGAM) u wszystkich kobiet Rh ujemnych po wykonaniu zabiegu.
4. **Krwawienie płodu:** To potencjalne ryzyko można zminimalizować poprzez wykonanie dokładnego badania ultrasonograficznego przed zabiegiem oraz ostrożne przeprowadzanie cewnika pod kontrolą ultrasonograficzną w trakcie zabiegu.
5. **Perforacja macicy:** To potencjalne ryzyko można zminimalizować poprzez ostrożne przeprowadzanie cewnika pod kontrolą ultrasonograficzną.
6. **Opóźnienie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu:** Teoretycznie istnieje ryzyko opóźnienia wewnątrzmacicznego wzrostu płodu na skutek zabiegu CVS.
7. **Zgon wewnątrzmaciczny:** Wiadomo jest, że istotne przerwanie zaopatrzenia płodu w krew na skutek uszkodzenia kosmówki (łożyska) lub wewnątrzmacicznego zakażenia niesie ze sobą zwiększone ryzyko zgonu wewnątrzmacicznego. Potencjalne ryzyko związane z zabiegiem można zminimalizować, przestrzegając procedur bezpieczeństwa podczas wykonywania zabiegu CVS.

## **OSTRZEŻENIA**

- Ryzyko dystrofii ustno-żuchwowych/kończyn (OM/LD)

Dystrofia ustno-żuchwowa/kończyn (OM/LD) jest schorzeniem, w którym dziecko ma skrócone palce lub brak palców lub kończyn i/lub zniekształcenie żuchwy i ust. Część badaczy sugeruje związek pomiędzy zabiegiem CVS i OM/LD.

Dane z badań klinicznych sugerują zwiększone ryzyko OM/LD związane z zabiegami CVS wykonywanymi **przed 10. tygodniem ciąży**.<sup>1</sup> Przypadki OM/LD opisywano również w sytuacjach, gdy zabieg CVS wykonywano w okresie od 10. do 12. tygodnia ciąży.<sup>2</sup> Opisy te dotyczą zabiegów CVS wykonywanych z dostępu przezbrzusznego i przeszzyjkowego. W jednym badaniu dotyczącym porodów w populacji ogólnej wykazano częstość występowania OM/LD równą około 5,4 przypadków na 10 000 zdrowych urodzeń (0,054%).<sup>3</sup>

W badaniu klinicznym z zastosowaniem zestawu Cook CVC dystrofię OM/LD obserwowano w 3 z 4363 (0,068%) ciąż o znanym zakończeniu.

Te trzy przypadki kliniczne zostały po raz pierwszy opisane w literaturze przez Burtona i wsp.<sup>4</sup> Drugi artykuł tych samych autorów<sup>5</sup> przedstawiał czwarty przypadek OM/LD, który wystąpił po zastosowaniu zestawu Cook CVS. Jednakże, po przeprowadzeniu dochodzenia wykazano, że zabieg CVC u opisanej pacjentki *nie* został wykonany zestawem Cook CVS, a opublikowany raport był błędny.<sup>6</sup>

**Ze względu na ryzyko OM/LD, nadrzędne znaczenie ma wykonanie szczegółowego badania ultrasonograficznego pęcherza płodowego i macicy przed przeprowadzeniem zabiegu celem właściwej oceny wieku ciążowego płodu i zależności anatomicznych płodu i macicy oraz ograniczenia ilości prób uzyskania próbek tkankowych**

- Liczba prób uzyskania próbek tkankowych

Badania kliniczne wykazały, że całkowita częstość utraty płodów zwiększa się proporcjonalnie z liczbą przejść cewnikiem przez ujście szyjki macicy w celu pobrania próbek tkankowych.

**W celu pobrania próbek tkanek stanowczo zaleca się wykonywanie nie więcej, niż dwóch przejść cewnikiem przez ujście szyjki macicy w czasie jednej ciąży.** W badaniu klinicznym z zastosowaniem zestawu Cook CVS odsetek utraty płodów po zabiegu CVS wynosił 4,2% przy jednej próbie, 7,0% po dwóch próbach i 10,4% po trzech próbach wprowadzenia cewnika.

- Cewnik jednorazowego użytku

**Każda próba przejścia przez ujście szyjki macicy w celu pobrania próbek** musi być podejmowana przy użyciu nowego, jałowego cewnika.

- Objawy występujące po zabiegu

Obowiązkowe jest poinformowanie pacjentki o konieczności natychmiastowego zgłoszenia swojemu lekarzowi wszystkich nieprawidłowości występujących w ostrym okresie pozabiegowym, takich jak skurcze brzucha, objawy grypopodobne, gorączka, wydzielina z pochwy lub ciężkie krwawienie.

## ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Cięża mnogie

Dostępne dane kliniczne, dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności zabiegu w ciążach mnogich (np. bliźniaczych), są niewystarczające. Z tego względu nie zaleca się wykonywania zabiegu w takiej sytuacji.

- Wkładki wewnątrzmaciczne

Dane kliniczne, dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności biopsji kosmówki w obecności wkładki wewnątrzmacicznej, są niewystarczające. Z tego względu nie zaleca się wykonywania tego zabiegu u pacjentek z wkładką wewnątrzmaciczną.

## INFORMACJA DLA PACJENTKI

- Informowanie pacjentki

Lekarz, pielęgniarka, specjalista ds. poradnictwa genetycznego lub inny wyszkolony pracownik służby zdrowia musi przedstawić pacjentce przed zabiegiem dokument pt. „Informacja dla pacjentki: biopsja kosmówki w czasie ciąży”. Ponadto, pacjentka powinna uzyskać szczegółową poradę genetyczną, zostać zachęcona do zadawania pytań i mieć możliwość przeglądu innych dostępnych zabiegów wykonywanych w ramach diagnostyki genetycznej płodu. Przed zabiegiem należy dokładnie omówić stosunek korzyści do ryzyka w przypadku danej pacjentki.

- Ocena pacjentki i uwagi kliniczne

- a. Technika biopsji kosmówki wymaga wspólnego wysiłku zespołu: ultrasonografisty do naprowadzania pod kontrolą USG, położnika do wykonania biopsji kosmówki i genetyka do przeprowadzenia analizy chromosomalnej i biochemicznej. Rola każdego ze specjalistów w uzyskaniu zadowalających wyników jest kluczowa. Osoby te, wspólnie z pielęgniarkami i personelem ds. poradnictwa genetycznego, tworzą zespół, który musi posiadać umiejętności omówienia u pacjentką ryzyka i korzyści zabiegu.
- b. Przed wykonaniem zabiegu konieczne jest przeprowadzenia badania przedmiotowego pacjentki w kierunku ostrego zapalenia narządów miednicy mniejszej. Zaleca się wykonanie wymazu z szyjki macicy i posiewu w kierunku *Neisseria gonorrhoeae*. Zabiegu nie wolno wykonywać u pacjentek z objawami ostrego zapalenia narządów miednicy mniejszej. Ponadto, zaleca się wykonanie wstępnego badania ultrasonograficznego w celu określenia żywotności płodu, wieku ciążowego, liczby płodów, stosunku łożyska do kanału szyjki, obecności włóknaków, guzów przydatków lub jakichkolwiek innych odchyłań.
- c. Ze względu na dane z badań klinicznych, które sugerują zwiększone ryzyko dystrofii ustno-żuchwowych/kończyn związanych z zabiegami CVS wykonywanymi **przed 10. tygodniem ciąży**, kluczowe znaczenie ma wykonanie **w dniu zabiegu** szczegółowego badania ultrasonograficznego pęcherza płodowego i macicy celem powtórnej oceny wieku ciążowego płodu oraz położenia płodu i macicy.
- d. Należy poinformować pacjentkę, że w ciągu pierwszych dwóch tygodni po zabiegu może spodziewać się niewielkiego krwawienia i/lub skurczów. Natomiast, **jeśli te objawy będą utrzymywać się lub ulegną nasileniu**, należy je **natychmiast** zgłosić swojemu lekarzowi podstawowej opieki zdrowotnej.
- e. U wszystkich pacjentek należy przeprowadzić staranne przesiewowe badanie ultrasonograficzne pod kątem wad rozwojowych (np. dystrofii ustno-żuchwowej/kończyn) w **16.-18. tygodniu ciąży**.

- Literatura zawierająca informacje dla pacjentek

Pacjentkom należy przedstawić dokument pt. „Informacje dla pacjentki: biopsja kosmówki w czasie ciąży”. Dostarczana literatura ma na celu ułatwienie lekarzowi omówienia u pacjentką ryzyka i korzyści zabiegu CVS oraz dokonanie przeglądu danych z badań klinicznych. **Jednakże, w celu wyjaśnienia pacjentce wszystkich zagrożeń i korzyści związanych z tą złożoną kwestią nie należy polegać wyłącznie na literaturze informacyjnej dla pacjentek.**

## PODSUMOWANIE WYNIKÓW BADAŃ KLINICZNYCH Z ZASTOSOWANIEM ZESTAWU COOK® CVS

- Dane uzyskane od 4537 pacjentek wskazują na większe ogólne powodzenie zabiegu przy większym doświadczeniu zespołu. Zaleca się, aby **biopsja była wykonywana przez lekarzy z odpowiednim doświadczeniem i przeszkolenym w zakresie CVS.**
- Badania kliniczne wykazały, że w celu zminimalizowania ryzyka dla pacjentki nie wolno wykonywać **więcej niż dwóch przejść przez ujście szyjki macicy w czasie jednej ciąży**, używając **nowego, jałowego cewnika** przy każdym przejściu, ze względu na związane z tym potencjalne zwiększenie ryzyka zakażenia i poronienia samoistnego.
- Najlepszym okresem do wykonania zabiegu CVS jest **okres pomiędzy 10. a 12. tygodniem po ostatniej miesiączce.**
- Najczęstszymi przyczynami wykonywania zabiegu CVS w populacji badania z zastosowaniem zestawu Cook CVS (4537 pacjentek) były:

- a. Wiek matki 33 lata lub więcej (protokół tego badania umożliwił włączanie pacjentek w wieku 33 lat lub więcej);
- b. Urodzenie w przeszłości płodu lub noworodka z nieprawidłową liczbą chromosomów;
- c. Rodzic będący nosicielem translokacji chromosomowej lub
- d. Związane z matką ryzyko przeniesienia choroby sprzężonej z chromosomem X lub choroby dziedziczonej autosomalnie recesywnie.

**PRZESTROGA: Zgodnie z przepisami prawa federalnego (USA) niniejsze urządzenie może być sprzedawane, dystrybuowane i używane przez lekarza z odpowiednim wykształceniem i doświadczeniem lub na jego zlecenie.**

## PIŚMIENNICTWO

1. Firth, H.V., et al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P., et al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
3. Froster-Iskenius, U.G., et al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
4. Burton, B.K., et al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

## WSKAZANIA

### NALEŻY STOSOWAĆ ZASADY ASEPTYKI

1. **Zasadnicze znaczenie ma dostateczne poinformowanie pacjentek o potencjalnym ryzyku i korzyściach zabiegu CVS. Przed zabiegiem** pacjentka powinna uzyskać obszerną poradę, w tym poradę genetyczną, dogłębne wyjaśnienie zagrożeń i korzyści związanych z zabiegiem CVS oraz pełen opis zdarzeń, których należy się spodziewać w trakcie zabiegu i po jego zakończeniu.
2. Bezpośrednio przed zabiegiem należy przeprowadzić dokładne badanie ultrasonograficzne łożyska, płodu i macicy celem ponownej oceny wieku ciążowego oraz położenia macicy, szyjki i łożyska, aby ułatwić wprowadzenie cewnika. **Badanie ultrasonograficzne powinno określić odległość od ujścia wewnętrznego szyjki macicy do miejsca biopsji; ponadto, powinno ono ułatwić określenie optymalnej krzywizny (w odpowiednich przypadkach) wymaganej dla zmontowanego zespołu cewnika i mandrynu, które zostaną użyte do biopsji.**
3. Po ułożeniu pacjentki w pozycji litotomijnej oczyścić zewnętrzne narządy płciowe odpowiednim roztworem antyseptycznym.
4. Strzykawkę o pojemności 20 ml wypełnić częściowo pożywką o objętości 5 ml.
5. Wykonać czyszczenie wewnętrznej powierzchni pochwy, używając kleszczyków pierścieniowych, wacików i odpowiedniego roztworu antyseptycznego.
6. Wprowadzić jałowy wziernik i uwidocznić szyjkę macicy.
7. Oczyścić szyjkę macicy odpowiednim roztworem antyseptycznym, a następnie wysuszyć nadmiar roztworu w szyjce.
8. Szyjkę można uchwycić jałowym haczykiem chirurgicznym, aby w razie potrzeby zastosować niewielki nacisk.
9. Wyjąć zestaw Cook CVS z opakowania, używając jałowych rękawiczek i stosując zasady aseptyki. Zdjąć z cewnika osłonkę ochronną. Pozostawiając mandryn na miejscu, ręcznie zakrzywić cewnik na podstawie wyniku badania ultrasonograficznego (według potrzeby) w celu kontrolowania jego wprowadzania.
10. Pod kontrolą ultrasonograficzną wprowadzić powoli cewnik przez kanał szyjki macicy do miejsca biopsji. **Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wejścia do worka owodniowego.**
11. Powoli wycofać mandryn, nie przemieszczając cewnika.
12. Zamocować wstępnie wypełnioną strzykawkę do łącznika Luer cewnika.
13. Używając strzykawki, zastosować niewielkie przerywane ssanie w miejscu biopsji, jednocześnie powoli wycofując cewnik. Wymaganą wielkość podciśnienia i szybkość ruchu należy określić na podstawie obserwacji przebiegu zabiegu na monitorze ultrasonografu. Gdy cewnik znajduje się na samej błonie kosmówki, stosowane podciśnienie powinno być bardzo łagodne. Nieco większe podciśnienie (do -5 ml) można zastosować, jeśli badanie ultrasonograficzne potwierdza, że cewnik znajduje się **wyraźnie w centrum kosmówki.**
14. Wycofać cewnik, utrzymując nieznaczne podciśnienie w strzykawce.
15. Stosując aseptyczną technikę, wstrzyknąć zawartość strzykawki do jałowej szalki Petriego.
16. Próbkę należy szybko ocenić pod mikroskopem sekcyjnym w celu określenia jej przydatności. Zazwyczaj do dalszej analizy genetycznej nadaje się próbka wielkości od 10 do 30 mg (próbka o objętości około 0,1 ml zawiera 1 mg tkanki).
17. Drugi jałowy cewnik można wprowadzić do ujścia szyjki macicy **tylko**, jeśli ocena poprzednio pobranej próbki wykazała, że zawiera ona zbyt małą ilość kosmków do wykonania wymaganych badań.

**UWAGA: Ważne jest, aby nie przeprowadzać cewnika przez ujście szyjki macicy więcej niż raz i aby nie wprowadzać cewnika więcej niż dwa razy przez ujście szyjki macicy w czasie jednej ciąży. Wykonywanie trzech lub więcej przejść przez ujście szyjki macicy wiązało się z istotnie większym ryzykiem utraty ciąży.**

## CONJUNTO DE COLHEITA DE AMOSTRA DE VILOSIDADE CORIÓICA COOK®

### ROTULAGEM PROFISSIONAL E INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO CONJUNTO DE COLHEITA DE AMOSTRA DE VILOSIDADE CORIÓICA COOK® ESTÉRIL PARA UMA ÚNICA UTILIZAÇÃO/DESCARTÁVEL

#### DESCRIÇÃO

O conjunto de colheita de amostra de vilosidade coriónica (CVS) Cook foi concebido com o objectivo de fornecer ao médico um meio para obter uma amostra de córion frondoso transcervicalmente.

O conjunto CVS Cook é um conjunto estéril e descartável, constituído por um tubo plástico flexível. O cateter tem uma ponta distal moldada e um conector Luer montado proximalmente. O cateter contém um estilete em aço inoxidável intrínseco amovível, que é visível na ecografia.

#### INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

O conjunto CVS Cook está indicado para obtenção de amostras de tecido coriónico transcervicalmente para fins de diagnóstico pré-natal de anomalias genéticas, **entre a 10.ª e a 12.ª semana de gravidez.**

**ATENÇÃO: Estéril desde que a embalagem não esteja aberta nem danificada. Não utilize caso a embalagem esteja danificada.**

#### CONTRA-INDICAÇÕES

A utilização do conjunto CVS Cook está contra-indicada quando se verifica uma ou mais das seguintes condições:

- sinais de infecção intra-uterina ou gonorreia pélvica;
- anatomia atípica do colo do útero ou do útero, que torne improvável o êxito de colheita de amostra ou situações que exijam uma flexão extrema do útero;
- existência ou suspeita de tumor maligno uterino ou do colo do útero, incluindo um esfregaço de Papanicolau anormal não resolvido.

#### EFEITOS ADVERSOS AGUDOS DO DISPOSITIVO

Os efeitos adversos referidos na primeira semana após o procedimento com o conjunto CVS Cook, num estudo que envolveu 4537 pacientes, incluíram:

1. **Hemorragia materna:** foi referido um sangramento ligeiro e/ou hemorragia em 439 das 4537 pacientes submetidas a colheita de amostras (9,7%). Este efeito pode ser possivelmente minimizado pela passagem **não mais do que duas vezes em cada gravidez** de um cateter através do orifício cervical, pela utilização de um cateter novo em cada passagem e pela passagem cuidadosa do cateter guiado por ecografia.
2. **Cólicas:** 26 das 4537 pacientes (0,6%)
3. **Perda de líquido:** 6 das 4537 pacientes (0,1%)
4. **Dor:** 43 das 4537 pacientes (0,9%)
5. **Sintomas semelhantes a gripe:** 3 das 4537 pacientes (0,07%)
6. **Descolamento da placenta:** 3 das 4537 pacientes (0,07%)
7. **Convulsões por hipoglicemia:** 1 em 4537 pacientes (0,02%) sofreu uma convulsão por hipoglicemia aguda após o procedimento. A paciente era diabética e pensa-se que a convulsão não esteve directamente relacionada com o procedimento.

#### EFEITOS ADVERSOS A LONGO PRAZO APÓS PROCEDIMENTO CVS

Os efeitos adversos que ocorreram no estudo clínico do conjunto CVS Cook realizado em 4363 pacientes com dados de seguimento a longo prazo incluíram:

1. **Aborto espontâneo:** foi referido aborto espontâneo em 163 das 4363 pacientes disponíveis para seguimento (3,7%). Este efeito adverso pode ser possivelmente minimizado através da realização de um exame ecográfico imediatamente antes do procedimento, para garantir a viabilidade da gravidez, e da utilização de técnicas de colheita de amostras seguras.  
Além disso, este risco pode ser minimizado utilizando um novo cateter estéril para cada passagem pelo orifício cervical e fazendo no máximo duas passagens através deste orifício em cada gravidez para tentar colher a amostra de tecido.
2. **Distrofias oromandibular/dos membros:** a distrofia oromandibular/dos membros é uma condição em que uma criança nasce com dedos ou membros mais curtos e/ou em falta e/ou com malformação da mandíbula e da boca. Alguns autores sugeriram a existência de uma ligação entre o procedimento CVS e a distrofia oromandibular/dos membros (consultar na secção Advertências uma descrição mais pormenorizada).

A distrofia oromandibular/dos membros foi observada em 3 de 4363 (0,068%) gravidezes durante a investigação clínica.

#### POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS

Regra geral, o procedimento CVS pode causar os efeitos abaixo indicados. Contudo, nenhuma destas potenciais reacções adversas foi observada durante a investigação clínica do conjunto CVS Cook em 4537 pacientes.

1. **Infecção:** o potencial risco de infecção pode ser minimizado pelo cumprimento de técnicas assépticas adequadas, pela limpeza vaginal adequada antes do procedimento e pela esterilização do equipamento usado no procedimento. O risco de infecção pode ainda ser potencialmente reduzido pela utilização de um novo cateter para cada passagem pelo orifício cervical e não passando mais do que duas vezes através do orifício cervical em cada gravidez.

2. **Choque séptico:** há um potencial risco de morbidade, e mesmo de morte, decorrente de choque séptico secundário a uma infecção introduzida pelo procedimento CVS. Esta possibilidade pode ser minimizada pelo cumprimento de técnicas assépticas adequadas, pela limpeza vaginal adequada antes do procedimento e pela esterilização do equipamento usado no procedimento. De igual modo, a utilização de um novo cateter estéril para cada passagem pelo orifício cervical e não passando mais do que duas vezes através do orifício cervical em cada gravidez minimizará potencialmente o risco.
3. **Sensibilização ao factor Rh:** há um risco de sensibilização ao factor Rh em mulheres Rh negativas. Esta possibilidade pode ser minimizada administrando uma injeção de RhoGAM após o procedimento a todas as mulheres Rh negativas.
4. **Hemorragia fetal:** este potencial risco pode ser minimizado através de um exame ecográfico cuidadoso antes do procedimento e de uma passagem cautelosa do cateter guiada por ecografia durante o procedimento.
5. **Perfuração uterina:** este potencial risco pode ser minimizado mediante uma passagem cuidadosa do cateter guiada por ecografia.
6. **Atraso do crescimento intra-uterino:** há um risco teórico de atraso do crescimento intra-uterino resultante do procedimento CVS.
7. **Morte intra-uterina:** Sabe-se que existe um risco aumentado de morte intra-uterina associado à interrupção significativa do suprimento de sangue fetal provocada por danos coriônicos (placentários) ou por infecção intra-uterina. O cumprimento dos procedimentos de segurança respeitantes ao procedimento CVS minimizará o potencial risco do procedimento.

## ADVERTÊNCIAS

- Risco de distrofias oromandibulares/dos membros

A distrofia oromandibular/dos membros é uma condição em que uma criança tem dedos ou membros mais curtos e/ou em falta e/ou malformação da mandíbula e boca. Alguns autores sugeriram a existência de uma ligação entre CVS e a distrofia oromandibular/dos membros.

Existem dados de estudos clínicos que sugerem um risco aumentado de distrofia oromandibular/dos membros associada a procedimentos CVS efectuados **antes das 10 semanas de gestação**.<sup>1</sup>

Foram igualmente descritos incidentes de distrofia oromandibular/dos membros quando o procedimento CVS foi realizado entre a 10.<sup>a</sup> e a 12.<sup>a</sup> semana de gestação.<sup>2</sup> Estas descrições englobam procedimentos CVS feitos transabdominalmente e transcervicalmente. Um estudo de nascimentos na população em geral demonstrou que a distrofia oromandibular/dos membros ocorre numa taxa de aproximadamente 5,4 por 10 000 nados vivos (0,054%).<sup>3</sup>

A distrofia oromandibular/dos membros foi observada em 3 de 4363 (0,068%) gravidezes com resultados conhecidos durante a investigação clínica do conjunto CVS Cook.

Os três casos do estudo clínico foram publicados pela primeira vez por Burton et al.<sup>4</sup> Um segundo artigo dos mesmos autores<sup>5</sup> referia a observação de um quarto caso de distrofia oromandibular/dos membros após a utilização do conjunto CVS Cook. Todavia, após investigação, constatou-se que esta paciente em particular *não* tinha feito o procedimento CVS com o conjunto CVS Cook e que o artigo publicado continha, por isso, um erro.<sup>5</sup>

**Devido ao risco de distrofia oromandibular/dos membros, é essencial realizar um estudo ecográfico detalhado do saco gestacional e do útero antes do procedimento, de modo a avaliar correctamente a idade gestacional do feto, bem como as localizações anatómicas fetal e uterina, e restringir o número de tentativas de colheita de amostra por gravidez.**

- Número de tentativas para obter uma amostra de tecido

Os estudos clínicos demonstraram que a taxa total de perda fetal aumentava directamente com o número de passagens do cateter através do orifício cervical para obtenção de uma amostra de tecido. **Recomenda-se veementemente que não se passe mais de duas vezes através do orifício cervical em cada gravidez na tentativa de obter uma amostra de tecido.** No estudo clínico do conjunto CVS Cook, a taxa de perda após o procedimento CVS foi de 4,2% com uma tentativa, 7,0% após duas tentativas e 10,4% após três tentativas.

- Cateter de utilização única

**Cada tentativa de passagem para colheita de amostra através do orifício cervical** tem de ser feita com *um novo cateter estéril*.

- Sintomas pós-procedimento

No período agudo pós-procedimento, a paciente deve ser aconselhada a informar **imediatamente** o seu profissional de saúde de todas as situações anormais, tais como cólicas abdominais, sintomas semelhantes a gripe, febre, corrimento vaginal ou hemorragia grave.

## PRECAUÇÕES

- Gestações múltiplas

Não estão disponíveis dados clínicos suficientes relativos à segurança e à eficácia do procedimento em gestações múltiplas (ex., gémeos). O procedimento não é, por este motivo, recomendado nesta circunstância.

- Dispositivos intra-uterinos

Não existem dados clínicos suficientes relativos à segurança e à eficácia da colheita de amostra de vilosidade coriônica na presença de um dispositivo intra-uterino. Portanto, este procedimento não é recomendado para pacientes com dispositivos intra-uterinos.

## INFORMAÇÕES PARA A PACIENTE

- Aconselhamento da paciente

Antes do procedimento, o médico, o enfermeiro, o especialista na área genética ou outro profissional de saúde treinado deve entregar à paciente o documento intitulado "Colheita de amostra de vilosidade coriônica durante a gravidez". *Além disso*, a paciente deve receber aconselhamento genético abrangente, deve ser encorajada a fazer perguntas e a analisar as opções

de procedimentos disponíveis para o diagnóstico genético fetal. Os riscos/benefícios para cada paciente devem ser exaustivamente explicados antes do procedimento.

- Avaliação da paciente e considerações clínicas
  - a. A técnica de colheita de amostra de vilosidade coriônica exige um esforço de equipa concertado: um imagiologista para realizar a ecografia que guia a colheita, um obstetra para colher a amostra de vilosidade e um geneticista para realizar as análises cromossómica e bioquímica. Cada um tem importantes responsabilidades para que se obtenham resultados satisfatórios. Estes indivíduos, em conjunto com o pessoal de enfermagem e especialistas na área genética, formam uma equipa que tem de ser capaz de discutir os riscos e os benefícios do procedimento com a paciente.
  - b. Antes do procedimento é necessário um exame físico para despistagem de doença inflamatória pélvica aguda. Aconselha-se uma cultura do colo de útero para pesquisa de *Neisseria gonorrhoeae*. As pacientes que demonstrem sinais de infecção pélvica activa não podem ser submetidas a este procedimento. Paralelamente, aconselha-se uma avaliação ecográfica inicial para determinar a viabilidade da gravidez, a idade gestacional, o número de fetos presente, a relação da placenta com o canal cervical, a presença de tumores fibróides, massas nos anexos do útero ou quaisquer outras anomalias.
  - c. Devido a dados de estudos clínicos que sugerem um risco aumentado de distrofias oromandibulares/dos membros associada a procedimentos CVS realizados **antes das 10 semanas de gestação**, a realização de um estudo ecográfico detalhado do saco gestacional e do útero **no dia do procedimento** é fundamental para reconfirmar a idade gestacional do feto, bem como as posições fetal e uterina.
  - d. A paciente deve ser informada de que poderão ocorrer pequenas hemorragias e/ou cólicas nas duas semanas após o procedimento. Contudo, **se estes sintomas persistirem ou se a sua gravidade aumentar** a paciente deve informar **imediatamente** o seu profissional de cuidados de saúde primários.
  - e. Em todas as pacientes deve ser efectuado um exame ecográfico cuidadoso para despistagem de anomalias do desenvolvimento (ex., distrofias oromandibular/dos membros) entre a **16.ª e a 18.ª semana de gestação**.
- Documentação informativa para a paciente

Tem de ser entregue à paciente o documento "Informações para a paciente: colheita de amostra de vilosidade coriônica durante a gravidez". A documentação é fornecida para ajudar a paciente e o profissional de saúde a discutir os riscos e os benefícios do procedimento CVS e a analisar os dados do estudo clínico. **Não obstante, não deve depender exclusivamente desta documentação para conseguir explicar todos os riscos e benefícios deste assunto complexo à paciente.**

## **RESUMO DOS RESULTADOS CLÍNICOS DO CONJUNTO CVS COOK®**

- Os dados de 4537 pacientes demonstraram haver um maior sucesso global com o aumento da experiência. Recomenda-se que o **procedimento de colheita de amostra seja feito por médicos com formação e experiência adequadas no procedimento CVS**.
- Os estudos clínicos demonstraram que para minimizar os riscos da paciente **não se deve passar mais de duas vezes através do orifício cervical em cada gravidez** e deve utilizar-se um **cateter estéril novo** em cada passagem devido ao aumento dos potenciais riscos de infecção e de aborto espontâneo associados.
- **A melhor altura para realizar** o procedimento CVS é **entre a 10.ª e a 12.ª semana pós-menstruação**.
- As razões mais frequentes para a realização do procedimento CVS na população do estudo do conjunto CVS Cook (4537 pacientes) foram:
  - a. idade materna de 33 ou mais anos (neste protocolo de estudo foi permitida a participação de pacientes com 33 ou mais anos);
  - b. parto anterior de um feto ou bebé aneuplóide;
  - c. um dos pais é portador de translocação cromossómica ou;
  - d. risco materno de doença associada ao cromossoma X ou de doença autossómica recessiva.

**ATENÇÃO: A lei federal restringe a venda, distribuição e utilização deste dispositivo a um médico com formação e experiência adequadas ou por orientação deste.**

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Firth, H.V., et al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P., et. al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
3. Froster-Iskenius, U.G., et. al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
4. Burton, B.K., et. al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et. al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

## **INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

### **DEVE EMPREGAR-SE UMA TÉCNICA ASSÉPTICA**

1. **É fundamental que as pacientes sejam devidamente informadas acerca dos potenciais riscos e benefícios decorrentes de um procedimento CVS.** Antes do procedimento, a paciente deve receber um aconselhamento abrangente, que inclua aconselhamento genético, bem como

uma explicação detalhada dos riscos e benefícios do procedimento CVS, e ainda uma descrição completa dos eventos que poderão ocorrer durante e após o procedimento.

2. Deve ser efectuado um estudo ecográfico metuculoso da placenta, do feto e do útero imediatamente antes do procedimento para reavaliar a idade gestacional e a posição do útero, do colo do útero e da placenta, de modo a facilitar a inserção do cateter. **A medição ecográfica deve fornecer a distância do orifício interno do colo do útero ao local da colheita de amostra e ajudar a determinar a curva ideal, caso haja alguma, necessária para o cateter e estilete montados que serão usados para a colheita de amostra.**
3. Depois de a paciente ser posicionada na posição de litotomia, limpe os órgãos genitais externos com uma solução anti-séptica adequada.
4. Encha parcialmente uma seringa de 20 ml com 5 ml de meio nutritivo.
5. Esfregue a vagina internamente com uma pinça em anel, bolas de algodão e uma solução anti-séptica adequada.
6. Insira um espéculo estéril e visualize o colo do útero.
7. Limpe o colo do útero com uma solução anti-séptica adequada e retire o excesso de solução do colo do útero.
8. Pode segurar no colo do útero com uma pinça de garras estéril para aplicar uma ligeira tracção, conforme for necessário.
9. Usando luvas estéreis e empregando uma técnica asséptica, remova o conjunto CVS Cook da embalagem. Retire a bainha protectora do cateter. Com o estilete *in situ*, curve manualmente o cateter conforme necessário para dirigir a inserção com base nos dados ecográficos.
10. Insira lentamente o cateter através do endocérvis até ao local de colheita da amostra, guiado por ecografia. **Deve ter cuidado para evitar a entrada no saco amniótico.**
11. Retire lentamente o estilete sem deslocar o cateter.
12. Adapte a seringa pré-cheia ao conector Luer do cateter.
13. Aspire suave e intermitentemente, com a seringa, o local de biopsia enquanto recua lentamente o cateter. O grau de pressão negativa e os movimentos necessários devem ser determinados por visualização do procedimento no monitor ecográfico. Quando o cateter estiver mesmo encostado à membrana coriônica deve aspirar-se muito suavemente. Pode aplicar uma aspiração ligeiramente superior (até 5 ml de pressão negativa) quando o cateter estiver **nitidamente no centro do córion**, de acordo com a imagem visualizada na ecografia.
14. Recue o cateter enquanto mantém uma ligeira pressão negativa na seringa.
15. Continuando a empregar uma técnica asséptica, expulse o conteúdo da seringa para uma placa de Petri estéril.
16. A amostra deve ser rapidamente avaliada sob um microscópio de dissecação para determinar se é ou não adequada. Uma amostra de 10 mg a 30 mg (*aproximadamente 0,1 ml de amostra contém 1 mg de tecido*) é, regra geral, adequada para a análise genética subsequente.
17. Introduza um segundo cateter estéril dentro do orifício do colo do útero *somente* se for considerado que a passagem prévia para colheita de amostras não contém uma quantidade suficiente de vilosidades para realização dos testes pretendidos.

**NOTA: É importante que nenhum cateter passe mais do que uma vez pelo orifício do colo do útero e que não sejam feitas mais de duas passagens de cateter através do orifício do colo do útero em cada gravidez. A realização de três ou mais passagens através do orifício cervical foi associada a um aumento significativo do risco de interrupção da gravidez.**

## SVENSKA

### COOK® PROVTAGNINGSSSET FÖR CHORIONVILLI

#### PROFESSIONELL MÄRKNING OCH BRUKSANVISNING

#### COOK® PROVTAGNINGSSSET FÖR CHORIONVILLI

#### STERIL, FÖR ENGÅNGSBRUK

#### BESKRIVNING

Cook provtagningsset för chorionvilli är konstruerat så att läkaren kan erhålla ett transcervikalt vävnadsprov från chorion frondosum.

Cook provtagningsset för chorionvilli är sterilt och avsett för engångsbruk och består av ett böjligt plaströr. Katetern har en formad distal spets och en proximalt monterad Luer-anslutning. Katetern har en integrerad avtagbar mandräng av rostfritt stål, som syns under ultraljud.

#### AVSEDD ANVÄNDNING

Cook provtagningsset för chorionvilli är avsett för transcervikal vävnadsprovtagning i fosterhinnan, vid prenatal diagnostik av genetiska abnormiteter **under vecka 10 - 12 av graviditeten.**

**VAR FÖRSIKTIG: Steril såvida förpackningen är oöppnad och oskadad. Får inte användas om förpackningen är skadad.**

#### KONTRAIKATIONER

Användningen av Cook provtagningsset för chorionvilli är kontraindicerat när ett eller flera av följande tillstånd förekommer:

- Tecken på intrauterin infektion eller gonorroisk bäckeninfektion
- Avvikande anatomi av cervix eller uterus, vilket medför att framgångsrik provtagning förmodligen inte kan utföras, eller situationer då extrem uterusflexion krävs
- Känd eller misstänkt malignitet i uterus eller cervix, inklusive avvikande outrett gynekologiskt cellprov.

## AKUTA BIVERKNINGAR VID ANVÄNDNING AV ANORDNINGEN

De biverkningar som rapporterades inom första veckan efter ingreppet vid användning av Cook provtagningsset för chorionvilli under en studie av 4 537 patienter inkluderade följande:

1. **Maternell blödning:** Maternell spotting och/eller blödning rapporterades för 439 av de 4 537 provtagna patienter (9,7 %). Detta tillstånd kan eventuellt minimeras om kateterpassage utförs genom cervix **högst två gånger per graviditet**, om en ny kateter används vid varje försök om katetern försiktigt förs fram under ultraljudsvägledning.
2. **Kramper:** 26 av 4 537 patienter (0,6 %)
3. **Vätskeläckage:** 6 av 4 537 patienter (0,1 %)
4. **Smärta:** 43 av 4 537 patienter (0,9 %)
5. **Influensaliknande symptom:** 3 av 4 537 patienter (0,07 %)
6. **Placentaavlossning:** 3 av 4 537 patienter (0,07 %)
7. **Hypoglykemiskt anfall:** 1 av 4 537 patienter (0,02 %) upplevde akut hypoglykemiskt anfall efter ingreppet. Patienten var känd diabetiker och anfallat ansågs inte vara direkt relaterat till ingreppet.

## LÅNGTIDSBIVERKNINGAR EFTER PROVTAGNING AV CHORIONVILLI

De biverkningar som uppstod vid den kliniska studien av Cook provtagningsset för chorionvilli hos 4 363 patienter, med långtidsuppföljningsdata, inkluderade följande:

1. **Spontanabort:** Spontanabort rapporterades hos 163 av de 4 363 patienter som fanns tillgängliga för uppföljning (3,7 %). Denna biverkning kan eventuellt minimeras om ultraljudsundersökning utförs direkt innan ingreppet, för att säkerställa att fostret är viabelt, samt om säkra provtagnings tekniker tillämpas.

Dessutom kan denna risk minimeras om en ny steril kateter används för varje passage genom cervix, och om max. två passager per graviditet utförs genom cervix vid varje försök till vävnadsprovtagning.

2. **Oromandibulär/extremitetsdystrofi:** Oromandibulär/extremitetsdystrofi är ett tillstånd då barnet föds med fingrar eller extremiteter som är förkortade och/eller saknas, och/eller med missbildning i underkäke och mun. Några forskare har föreslagit ett samband mellan provtagning av chorionvilli och oromandibulär/extremitetsdystrofi (se varningar för vidare diskussion).

Oromandibulär/extremitetsdystrofi observerades vid 3 av 4 363 (0,068 %) graviditeter under den kliniska undersökningen.

## EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Proceduren med provtagning av chorionvilli kan eventuellt leda till följande tillstånd. Inga av dessa eventuella biverkningar observerades dock under den kliniska undersökningen av Cook provtagningsset för chorionvilli hos 4 537 patienter.

1. **Infektion:** Den eventuella infektionsrisken kan minimeras genom att lämpliga aseptiska tekniker följs samt att lämplig vaginal rengöring och sterilisering av utrustningen som ska användas i ingreppet utförs. Dessutom kan infektionsrisken eventuellt reduceras om en ny kateter används för varje passage genom cervix, och om max. två passager per graviditet utförs genom cervix.
2. **Septisk chock:** Det finns en möjlig risk för morbiditet, inklusive dödsfall, från septisk chock sekundärt till infektion som introducerats via provtagning av chorionvilli. Denna risk kan minimeras genom att lämpliga aseptiska tekniker efterföljs samt att lämplig vaginal rengöring och sterilisering av utrustning utförs innan ingreppet. Dessutom kan risken eventuellt reduceras om en ny steril kateter används för varje passage genom cervix, och om max. två passager per graviditet utförs genom cervix.
3. **Rh-immunisering:** Det finns en risk för Rh-immunisering hos Rh-negativa kvinnor. Denna risk kan minimeras om en RhoGAM-injektion administreras till alla Rh-negativa kvinnor efter ingreppet.
4. **Fetal blödning:** Denna eventuella risk kan minimeras om försiktig ultraljudsundersökning utförs innan ingreppet, och om katetern försiktigt förs in med hjälp av ultraljudsvägledning under ingreppet.
5. **Uterusperforation:** Denna eventuella risk kan minimeras om katetern försiktigt förs in under ultraljudsvägledning.
6. **Intrauterin tillväxthämning:** Det finns en teoretisk risk för intrauterin tillväxthämning till följd av proceduren med provtagning av chorionvilli.
7. **Intrauterin död:** En ökad risk för intrauterin död är känd för att vara associerad med en signifikant störning av den fetala blodförsörjningen på grund av skada på placenta eller intrauterin infektion. Om du följer säkerhetsförfarandena för provtagning av chorionvilli minimeras den eventuella risken med förfarandet.

## VARNINGAR

- Risk för oromandibulär/extremitetsdystrofi

Oromandibulär/extremitetsdystrofi är ett tillstånd då barnet föds med fingrar eller extremiteter som är förkortade och/eller saknas, och/eller med missbildad underkäke och mun. Några forskare har föreslagit ett samband mellan provtagning av chorionvilli och oromandibulär/extremitetsdystrofi.

Det finns data från kliniska studier som antyder att en ökad risk för oromandibulär/extremitetsdystrofi är associerad med procedurer med provtagning av chorionvilli som utförs **före 10 veckors graviditet**.<sup>1</sup> Förekomst av oromandibulär/extremitetsdystrofi har även rapporterats när proceduren med provtagning av chorionvilli utfördes vecka 10 - 12 i graviditeten.<sup>2</sup> Dessa rapporter beskriver procedurer med provtagning av chorionvilli som har utförts transabdominellt och transcervikalt. En studie av födselar hos den allmänna befolkningen visade att missbildning med oromandibulär/extremitetsdystrofi förekommer ungefär 5,4 gånger per 10 000 levande födda (0,054 %).<sup>3</sup>

Oromandibulär/extremitetsdystrofi observerades vid 3 av 4 363 (0,068 %) graviditeter med kända resultat under den kliniska undersökningen med Cook provtagningsset för chorionvilli.

De tre fallen vid den kliniska studien publicerades först av Burton m.fl.<sup>4</sup> En andra artikel av samma författare<sup>5</sup> anger att ett fjärde fall av oromandibulär/extremitetsdystrofi hade observerats efter

användningen av Cook provtagningsset för chorionvilli. Efter undersökningen framkom det dock att provtagning av chorionvilli hade *inte* utförts med Cook provtagningsset för chorionvilli på denna särskilda patient, och den publicerade rapporten var därför felaktig.<sup>6</sup>

**På grund av risken för oromandibulär/extremitetsdystrofi är det väsentligt att en detaljerad ultraljudsundersökning av amnionsäcken och livmodern utförs innan förbandet, för att säkerställa korrekt bedömning av fostrets gestationsålder, fostrets och livmoderns anatomiska lägen samt för att begränsa antalet provtagningsförsök per graviditet.**

- Antal vävnadsprovtagningsförsök

Kliniska studier har visat att den sammanlagda frekvensen för fosterdöd ökade direkt i takt med antalet passager som utfördes med en kateter genom cervix för att erhålla vävnadsprov. **Vi rekommenderar starkt att högst två kateterpassager per graviditet utförs genom cervix för att få vävnad.** I den kliniska studien av Cook provtagningsset för chorionvilli var frekvensen fetal död efter proceduren med provtagning av chorionvilli 4,2 % vid ett försök, 7,0 % efter två försök och 10,4 % efter tre försök.

- Engångskateter

**Varje provtagningsförsök genom cervix** måste utföras med *en ny steril kateter*.

- Symptom efter ingreppet

Under tidsperioden direkt efter ingreppet uppmanas patienten att **omedelbart** rapportera till läkaren alla onormala tillstånd, som t.ex. bukkramper, influensaliknande symptom, feber, flytning från slidan eller allvarlig blödning.

## FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

- Multipla graviditeter

Det finns otillräckliga kliniska data angående förbandets säkerhet och effektivitet vid situationer med multipla graviditeter (t.ex. tvillingar). Förbandet rekommenderas därför inte under dessa situationer.

- Intrauterina preventivmedel

Det finns otillräckliga kliniska data angående säkerheten och effektiviteten vid provtagning av chorionvilli vid närvaro av ett intrauterint preventivmedel. Därför rekommenderas inte ingreppet för patienter med ett intrauterint preventivmedel.

## PATIENTINFORMATION

- Patientrådgivning

Före förbandet måste läkaren, sjuksköterskan, genetiska rådgivaren eller övrig utbildad sjukvårdspersonal ge patienten dokumentet "Patientinformation: Provtagning av chorionvilli under graviditet". Dessutom bör patienten få ingående genetisk rådgivning, uppmanas till att ställa frågor och granska de alternativ som finns tillgängliga för genetisk fosterdiagnostik. Situationen med risker och fördelar för individuella patienter måste förklaras noggrant innan förbandet sker.

- Patientutvärdering och kliniska överväganden

a. Tekniken för provtagning av chorionvilli kräver en gemensam insats av ett helt team: en ultraljudsexpert som utför ultraljudsundersökning, en obstetrikare som utför provtagning av chorionvilli samt en genetiker som utför kromosom- och biokemisk analys. Var och en av dessa personer har ett viktigt ansvar för att tillfredsställande resultat ska uppnås. Dessa individer bildar tillsammans med sjukvårdspersonal och genetisk rådgivningspersonal ett team som måste kunna diskutera ingreppets risker och fördelar med patienten.

b. En fysikalisk undersökning för akut PID (pelvic inflammatory disease) måste utföras innan ingreppet sker. Cervixodling för *Neisseria gonorrhoeae* rekommenderas. Ingreppet får inte utföras på patienter som visar tecken på aktiv bäckeninfektion. Dessutom rekommenderas en inledande ultraljudsundersökning för att fastställa fostrets viabilitet och gestationsålder, antalet foster, relationen mellan placenta och cervikalkanalen, förekomsten av fibroider, adnexa eller eventuella övriga abnormiteter.

c. Med tanke på kliniska studiedata som antyder en ökad risk för oromandibulär/extremitetsdystrofi i samband med provtagning av chorionvilli när ingrepp utförs **före 10 veckors graviditet**, är det väsentligt att en detaljerad ultraljudsundersökning av amnionsäcken och uterus utförs **samma dag som ingreppet**, för att bekräfta bedömningen av fostrets gestationsålder samt läge av foster och uterus.

d. Patienten bör informeras om att mindre blödningar och/eller kramper kan förväntas under två veckor efter ingreppet. Om  **dessa symptom dock fortsätter eller ökar i allvarlighetsgrad** bör de **omedelbart** rapporteras till läkaren.

e. Noggrann ultraljudsundersökning för utvecklingsabnormiteter (t.ex. oromandibulär/extremitetsdystrofi) bör utföras på samtliga patienter vid **16 - 18 veckors graviditet**.

- Litteratur för patientinformation

Patienten måste ges dokumentet "Patientinformation: Provtagning av chorionvilli under graviditet". Denna litteratur bifogas för att patienten och läkaren ska kunna diskutera riskerna och fördelarna med provtagning av chorionvilli, och granska kliniska studiedata. **Läkaren kan dock inte förlita sig på att patientlitteraturen i sig själv kan förklara alla risker och fördelar med denna komplicerade fråga för patienten.**

## SAMMANFATTNING AV KLINISKA RÖN FÖR COOK® PROVTAJNINGSET FÖR CHORIONVILLI

- Data från 4 537 patienter påvisade allmänt större framgång vid ökad erfarenhet. Vi rekommenderar att läkare med **lämplig utbildning i och erfarenhet av provtagning av chorionvill utför provtagningsingreppet**.
- Kliniska studier har påvisat att i ett försök att minimera riskerna för patienten ska **max. två passager per graviditet utföras genom cervix**, med en **ny steril kateter** för varje ny passage, p.g.a. de eventuella associerade ökade riskerna för infektion och spontanabort.

- Proceduren för provtagning av chorionvilli bör helst **utföras mellan 10:e och 12:e veckan efter den senaste menstruationsperioden.**
- De vanligaste orsakerna till att proceduren för provtagning av chorionvilli utfördes hos studiepopulationen (4 537 patienter) med Cook provtagningsset för chorionvilli var:
  - a. Maternell ålder 33 år eller äldre (i detta studieprotokoll fick patienter som var 33 år eller äldre delta)
  - b. Tidigare födsel av aneuploidi hos foster eller spädbarn
  - c. Förälder som är bärare av kromosomtranslokation eller
  - d. Maternell risk för X-bunden eller autosomal recessiv störning.

**VAR FÖRSIKTIG: Enligt amerikansk federal lagstiftning får denna produkt endast säljas, distribueras eller användas av läkare med tillräcklig utbildning och erfarenhet, eller på sådan läkares ordination.**

## REFERENSER

1. Firth, H.V., et.al., "Severe Limb Abnormalities After Chorion Villus Sampling at 55-66 Days' Gestation," *Lancet*, 1991;337:762-763.
2. Miny, P., et. al., "Limb-reduction Defects and Chorion Villus Sampling (Letter to Editor)," *Lancet*, 1991;337:1423-1424.
3. Froster-Iskenius, U.G., et. al., "Limb Reduction Defects in Over One Million Consecutive Live Births," *Teratology*, 1989;39:127-135.
4. Burton, B.K., et. al., "Limb Anomalies Associated With Chorionic Villus Sampling," *Obstetrics and Gynecology*, 1992 May;79(5):726-730.
5. Burton B.K., Schulz C.J., Burd L.I., "Spectrum of limb disruption defects associated with chorionic villus sampling," *Pediatrics*, 1993 May;91(5): 989-93.
6. Burton, B.K. Correspondence. June 11, 1993.
7. Blakemore K., Filkins K., Luthy D.A., Platt L.D., et. al. "Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993 Oct;169(4):1022-6.

## BRUKSANVISNING

### STERIL TEKNIK BÖR IAKTTAS

1. **Det är väsentligt att patienterna får tillräcklig information om de eventuella risker och fördelar som är förknippade med proceduren med provtagning av chorionvilli.** *Innan ingreppet utförs* bör patienten ha fått omfattande rådgivning, inklusive genetisk rådgivning, samt en noggrann beskrivning av de risker och fördelar som är förknippade med proceduren med provtagning av chorionvilli och en fullständig beskrivning av de händelser som man kan räkna med under och efter ingreppet.
2. En noggrann ultraljudsundersökning av placenta, foster och uterus bör utföras direkt före ingreppet, för att bekräfta fostrets gestationsålder samt läget av uterus, cervix och placenta så att kateterinföringen underlättas. **Ultraljudsmätningen bör visa avståndet från inre mynningen till provtagningsområdet och hjälpa till med att fastställa optimal böjning, om sådan finns, för den monterade kateter- och mandrängenheten som ska användas för provtagning.**
3. Sedan patienten har placerats i litotomiläge ska yttre genitalia rengöras med lämplig antiseptisk lösning.
4. Fyll en 20 ml-spruta delvis med 5 ml näringsämne.
5. Tvätta inre delen av vagina med en ringtång, bomullstuss och lämplig antiseptisk lösning.
6. För in ett sterilt spekulum för att visualisera cervix.
7. Rengör cervix med lämplig antiseptisk lösning och torka bort överflödigt lösning från cervix.
8. Fatta tag i cervix med en steril klotång, för att varsamt sträcka denna vid behov.
9. Använd sterila handskar och steril teknik samtidigt som Cook provtagningsset för chorionvilli tas ut ur förpackningen. Avlägsna skyddshöljet från katetern. Håll mandrängen *in situ* och böj manuellt katetern enligt behov för att styra dess införing baserat på resultaten från ultraljudsundersökningen.
10. För långsamt in katetern genom endocervix till provtagningsområdet under ultraljudsvägledning. **Var noga med att undvika att katetern förs in i amnionsäcken.**
11. Dra långsamt ut mandrängen utan att katetern rubbas.
12. Fäst den förfyllda sprutan vid kateterns Luer-fattning.
13. Tillämpa då och då varsam sugning med sprutan i biopsiområdet samtidigt som katetern långsamt dras tillbaka. Hur kraftigt undertryck och hur kraftig rörelse som krävs bör fastställas genom att ingreppet övervakas på ultraljudsmonitorn. Mycket varsam sugning bör tillämpas när katetern verkligen placeras på chorionhinnan. Något kraftigare sugning (upp till 5 ml undertryck) kan tillämpas när katetern **tydligt befinner sig mitt på chorion** enligt ultraljudsbilden.
14. Dra tillbaka katetern samtidigt som lätt undertryck tillämpas med sprutan.
15. Tillämpa steril teknik och spola ut sprutans innehåll i en steril petriskål.
16. Provet bör snabbt undersökas under ett dissektionsmikroskop för att fastställa om det är tillfredsställande. En provvolym på 10 mg till 30 mg (*ett prov på ca 0,1 ml innehåller 1 mg vävnad*) är i allmänhet tillräckligt för senare genetisk analys.
17. En andra steril kateter bör *endast* föras in i cervix om tidigare provtagning ansågs innehålla otillräcklig mängd chorionvilli för att medge de önskade testerna.

**OBS! Det är viktigt att ingen kateter förs in i cervix mer än en gång och att max. två kateterpassager per graviditet utförs genom cervix. Passage av katetern tre eller fler gånger genom cervix har associerats med betydligt ökad risk för fosterdöd.**



**MANUFACTURER**

COOK INCORPORATED  
750 Daniels Way  
Bloomington, IN 47404 U.S.A.

[www.cookmedical.com](http://www.cookmedical.com)

© COOK 2012



**EC REPRESENTATIVE**

COOK IRELAND LTD.  
O'Halloran Road  
National Technology Park  
Limerick, Ireland

January 2012