

Analiza kosztów leczenia niezamierzonej bezdzietności metodą zapłodnienia pozaustrojowego. Porównanie terapii w różnych modelach prawnych

Cost-effectiveness of IVF infertility treatment in different legislative settings

Kurzawa Rafał¹, Kuczyński Waldemar², Pawelczyk Leszek³, Wołczyński Sławomir⁴

¹ Klinika Medycyny Rozrodu i Ginekologii, Pomorska Akademia Medyczna, Police

² Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³ Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴ Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Na podstawie doświadczeń trzech dekad, współczesna medycyna wypracowała zaawansowane technologicznie i wysoce skuteczne metody wspomagające poczęcie potomstwa (assisted reproductive technology – ART) parom, którym nie udaje się to w sposób naturalny. Jesteśmy świadkami ogólnopolskiej debaty na temat możliwości stosowania metod wspomaganego rozrodu oraz obwarowań prawnych, którymi powinny być one objęte.

Niniejszy artykuł stanowi głos w dyskusji na temat ART osób zajmujących się na co dzień leczeniem niepłodności, przedstawia definicję niepłodności jako choroby, opisuje jej sferę psychologiczną, wagę społeczno-ekonomiczną, tłumaczy dlaczego ART stanowią metodę leczenia niepłodności a także przedstawia najczęstsze powikłania.

Autorzy artykułu wyjaśniają dlaczego ewentualne wprowadzenie w Polsce niektórych konserwatywnych rozwiązań prawnych zmniejszy prawdopodobieństwo i zwiększy koszt uzyskania ciąży oraz narazi pacjentki na zwiększone ryzyko powikłań leczenia niezamierzonej bezdzietności.

Zostaje także opisane postępowanie pozwalające na uzyskanie wysokiej skuteczności ART przy niskim ryzyku powikłań – model ograniczający liczbę zarodków przenoszonych do jamy macicy, dopuszczający możliwość kriokonserwacji zarodków i narzucający konieczność konsekwentnego wykorzystywania zarodków zamrożonych.

Słowa kluczowe: **niepłodność / regulacje prawne / koszty leczenia /
/ zapłodnienie pozaustrojowe – ICSI / techniki wspomaganego rozrodu /**

Adres do korespondencji:

Rafał Kurzawa
Klinika Medycyny Rozrodu i Ginekologii PAM
72-010 Police, ul. Siedlecka 2;
Tel./fax +48 91 425 6960
e-mail: kurzawa@sci.pam.szczecin.pl

Otrzymano: 20.11.2009
Zaakceptowano do druku: 15.01.2010

Summary

Over three decades of experience enabled contemporary medicine to develop an advanced and highly efficient assisted reproductive technology (ART). Currently, we are witnesses to a nationwide debate in Poland concerning recommendation and law regulations for ART.

This article expresses an opinion of medicine doctors who are specialists in the field of reproductive medicine in Poland. The authors explain why infertility is a wide and important socio-economic problem and why legislative proposals of the conservative members of the Polish Parliament expose patients to lower pregnancy rate, higher procedure cost and higher risk of complications.

Authors also make analysis of different law regulations in Europe, concluding that the efficient ART model should limit the number of transferred embryos, allow cryopreservation of the embryos and impose the obligation to use the frozen embryos.

Key words: infertility legislation / health care costs / in vitro fertilization – ICSI / assisted reproductive technology /

Wprowadzenie

25 lipca 1978 roku o godzinie 11:57 w małym szpitalu w Oldham w północnej części przemysłowej Anglii urodziła się Lousie Brown – pierwsze dziecko „z próbówki”. Od tego czasu upłynęło już ponad 30 lat. Informacja o narodzinach pierwszego dziecka po zapłodnieniu pozaustrojowym (*in vitro fertilisation* – IVF) stała się w tamtych dniach olbrzymim wydarzeniem medialnym i źródłem nadziei dla tysięcy bezdzietnych par na całym świecie. Pojawił się sygnał, że nieplodne pary dotychczas pozbawione jakichkolwiek szans na własne potomstwo, mogą zrealizować swoje pragnienia o własnych dzieciach. Opracowana wtedy przez zespół prof. Roberta Edwardsa metoda zapłodnienia, określana obecnie klasycznym zapłodnieniem *in vitro*, jest stosowana do dzisiaj.

Metoda polega na pobraniu komórek jajowych od kobiety (po wcześniejszej hormonalnej stymulacji kilku pęcherzyków jajnikowych), umieszczeniu ich w warunkach laboratoryjnych w sąsiedztwie plemników partnera w celu zapłodnienia a następnie obserwacji rozwoju zarodka. Samo zapłodnienie oraz pierwsze etapy rozwoju zarodka mają więc miejsce poza organizmem matki. W kwestii samego poczęcia rola lekarza czy embriologa sprowadza się w tej metodzie do umożliwienia „spotkania” plemników i komórek jajowych, które ma miejsce w warunkach pozaustrojowych. Głównym wskazaniem do zastosowania tej techniki było uszkodzenie jajowodów, które są odpowiedzialne za kilkudniowy transport rozwijającego się zarodka do macicy. Warunkiem zastosowania klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego były prawidłowe parametry nasienia mężczyzny. W przypadkach, kiedy przyczyną niepłodności małżeńskiej był tzw. czynnik męski, związany z nieprawidłową produkcją plemników, medycyna nadal pozostawała bezradna [1].

W latach 90-tych ubiegłego wieku wprowadzono technikę docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (*intracytoplasmic sperm injection* – ICSI), która polega na wprowadzeniu pojedynczego plemnika bezpośrednio do cytoplazmy komórki jajowej. Metoda łączy w sobie najnowocześniejsze zdobycze optyki, biotechnologii i mechaniki precyzyjnej. Od tego czasu ośrodki leczenia niepłodności dysponują narzędziem mogącym dopomóc również parom, u których przyczyna problemu leży po stronie partnera. A ma to miejsce, co najmniej tak samo często jak niepłodność kobiety. Technika ICSI jest znacznie bardziej zaawansowana technologicznie i w większym stopniu ingeruje w sam proces zapłodnienia komórki jajowej plemnikiem, jednocześnie jest znacznie bardziej skuteczna niż klasyczne zapłodnienie pozaustrojowe.

Dlatego też jest ona obecnie metodą najpowszechniej stosowaną w ośrodkach wspomaganego rozrodu na całym świecie nie tylko w przypadkach par, u których przyczyną niepłodności jest czynnik męski, ale również w niepłodności kobiecej oraz w sytuacjach, kiedy nie udaje się znaleźć przyczyny, i które nazywamy niepłodnością o nieustalonej etiologii [2].

Aspekty społeczne niepłodności

Współczesna medycyna dysponuje więc zaawansowanymi technologicznie metodami wspomagającymi poczęcie potomstwa u tych par, którym nie udaje się to w sposób naturalny. W Polsce pojawiają się natomiast pytania czy w ogóle stosować te metody, a jeśli tak, to jakimi obwarowaniami prawnymi powinny być one objęte. W trwającej obecnie powszechnej debacie na temat metody zapłodnienia pozaustrojowego pojawiają się w mediach głosy poddające w wątpliwość niepłodność jako chorobę. Stoją one w sprzeczności ze stanowiskiem Światowej Organizacji Zdrowia, która nie tylko umieściła niepłodność jako jednostkę chorobową w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, ale wręcz traktuje ją jako chorobę społeczną dostrzegając jej społeczne i zdrowotne konsekwencje [3].

Chęć posiadania potomstwa jest często u nieplodnej kobiety tak silna, że dążenie do osiągnięcia tego celu staje się nadrzędnym celem, przesłaniając inne aspekty życia takie jak nauka, kariera zawodowa, pozyskiwanie dóbr materialnych czy życie towarzyskie. Dla specjalistów na całym świecie zajmujących się niepłodnością nie ma wątpliwości, że osoba, a zwłaszcza kobieta cierpiąca na niepłodność jest osobą chorą i nie chodzi tu jedynie o schorzenie macicy czy jajowodów, ale o złożony zespół obejmujący sferę psychologiczną (niska samoocena, obniżenie nastroju) oraz wynikające z niej objawy i schorzenia somatyczne. Problem niepłodności ma dodatkowy wymiar społeczno-ekonomiczny gdyż dotyczy grupy o największej aktywności zawodowej. Należy zatem podkreślić, że decyzje dotyczące możliwości leczenia niepłodnych par przy użyciu metody zapłodnienia pozaustrojowego, dotyczą najaktywniejszej grupy społeczeństwa.

IVF jako forma leczenia niepłodności

Pojawiają się również głosy mówiące o tym, że metoda zapłodnienia pozaustrojowego w zasadzie nie jest metodą leczenia niepłodności, ponieważ nie przywraca na stałe zdolności płodzenia potomstwa. Takie podejście wydaje się być nie do końca trafne, ponieważ w medycynie bardzo wiele metod nie przywraca uszkodzonej funkcji narządu a tylko ją wspomaga.

Bez wątpienia można uznać, że o ile zapłodnienie pozaustrojowe rzeczywiście nie przywraca płodności w sposób trwały, o tyle znosi podstawowy objaw choroby niepłodnościowej – brak dziecka, a tym samym poprawia w niewyobrażalnym stopniu jakość życia, co z kolei jest nierozdzielnie związane z szeroko pojętą definicją zdrowia. Jest zatem w sensie medycznym taką samą metodą leczenia jak szkła korekcyjne, dializa, stosowanie insuliny itd. Nikt nie poddaje w wątpliwość ich stosowania, chociaż nie usuwają one przyczyny choroby, a jedynie poprawiają komfort życia pacjenta umożliwiając mu normalne funkcjonowanie.

Ograniczenia i powikłania IVF

Punktami krytycznymi rozrodu wspomaganego medycznie metodą zapłodnienia pozaustrojowego są [4]:

- Ograniczona skuteczność procedury. Decyduje o tym:
 - wiek kobiety,
 - niski potencjał rozwojowy zarodków.
- Powikłania leczenia:
 - ciąża wielopłodowa,
 - zespół hiperstymulacji jajników.
- Powstawanie zarodków nadliczbowych.

Pomiędzy wymienionymi punktami kryją się problemy o przeciwstawnych zależnościach. Zwiększenie skuteczności leczenia często prowadzi do zwiększenia częstości występowania powikłań oraz generowania zarodków nadliczbowych. Ma to wymiar medyczny (skuteczność) i ekonomiczny (koszty leczenia bezdzietności, ale i ich powikłań) oraz etyczny (generowanie zarodków nadliczbowych i konieczność ich zamrażania).

Skuteczność technik wspomaganego rozrodu (*assisted reproductive technology* – ART) zależy od wieku kobiety i ograniczonego potencjału rozwojowego zarodków człowieka. *In vivo* (wewnątrz organizmu) przeciętnie tylko co piąta komórka jajowa jest prawidłowa i nawet do 80% zarodków obumiera w okresie przedimplantacyjnym. Odsetek ten uzależniony jest w pewnym stopniu od wieku kobiety, warunkowany jest także genetycznie. Niestety, nie mamy obecnie wiarygodnych metod przyżyciowej oceny jakości komórek jajowych. Wybranie do procedury komórki jajowej z gwarantowanym potencjałem rozwojowym jest więc niemożliwe. Dostępne są za to dobre metody oceny potencjału rozwojowego zarodków.

Zatem potwierdzeniem prawidłowości komórki jajowej jest dopiero prawidłowy rozwój zarodka a prawdopodobieństwo uzyskania prawidłowego zarodka wzrasta wraz z liczbą zapładnianych komórek. Liczba przenoszonych zarodków do jamy macicy zależy od wieku kobiety oraz czynników klinicznych (który z kolei jest to cykl leczenia) i laboratoryjnych (jaka jest morfologia zarodków). Zwiększanie liczby zarodków transferowanych powoduje wzrost wystąpienia poważnego powikłania – ciąży wielopłodowej.

Ciąża wielopłodowa jest problemem położniczym, neonatologicznym i pediatrycznym. W ciąży wielopłodowej powikłania położnicze występują częściej niż w ciąży pojedynczej. Najpoważniejszym jest poród przedwczesny. Poród przedwczesny jest najistotniejszą przyczyną śmiertelności okołoporodowej noworodków.

Inną konsekwencją porodu przedwczesnego jest wcześniactwo, które wiąże się z zespołami niewydolności oddechowej noworodków, krwawieniami do ośrodkowego układu nerwowego, martwiczym zapaleniem jelit, retinopatią oraz następstwami

odległymi – encefalopatią, ślepotą i przewlekłą chorobą obturacyjną. Przypuszcza się, że rozwój psychoruchowy dzieci urodzonych przedwcześnie może przebiegać nieprawidłowo w zależności od stopnia wcześniactwa. Generuje to znaczne koszty związane z opieką medyczną i rehabilitacją. Ograniczanie liczby przenoszonych zarodków skutecznie przeciwdziała zwiększaniu wystąpienia ciąży wielopłodowej. Pomaga w tym mrożenie zarodków i wykorzystywanie ich w kolejnych cyklach leczenia.

Ostatnio w europejskim prawie i rekomendacjach często łączy się w funkcjonalną całość cykle bezpośrednie („świeże”) z cyklami odroczone (z kriokonserwacją). Dopelnienie wszystkich warunków świadczących o zakończeniu procedury („funkcjonalnej” całości) uzależnia refinansowanie kolejnych procedur. Zmniejsza to liczbę ciąż wielopłodowych, a jednocześnie sprzyja „wykorzystywaniu” zarodków nadliczbowych. Model ten wprowadzono m.in. w Belgii [5].

Ciąże wielopłodowe powstają częściej w dwóch sytuacjach: próżni prawnej oraz w przypadku prawa nadmiernie restrykcyjnego. Sytuacja braku regulacji prawnych i rekomendacji sprzyja przenoszeniu nadmiernej liczby zarodków w celu zwiększenia skuteczności leczenia, bez liczenia się z konsekwencjami takiego postępowania. Z drugiej strony prawo zbyt restrykcyjne działa podobnie, nie dając możliwości zamrażania zarodków. Prawny nakaz transferu wszystkich embryonów również przyczynia się do wysokiego odsetka powstawania ciąż wielopłodowych. Nawet ciąża bliźniacza u niektórych pacjentek może być niedonożona do terminu gwarantującego przeżycie dzieci.

W celu uzyskania komórek jajowych do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego, hormonalnie stymuluje się jajniki kobiety do ich produkcji. Zwykle uzyskuje się około 8-12 pęcherzyków. Na tym etapie dochodzić może do kolejnego po ciąży wielopłodowej powikłania leczenia – zespołu hiperstymulacji jajników. Problem ten pozostaje jednak bez związku z regulacjami prawnymi. Mówią natomiast o nim rekomendacje, sugerujące konieczność łagodzenia protokołów stymulacji jajczkowania. Jest to postępowanie skuteczne.

Analiza skuteczności IVF w różnych wariantach prawnych

Poniżej przedstawiono modele kosztów związanych z przeprowadzeniem procedury IVF w różnych sytuacjach prawnych: model włoski (zapłodnienie 3 komórek jajowych, zakaz kriokonserwacji, transfer wszystkich zarodków), model wynikający z propozycji konserwatywnej części Zespołu ds. Konwencji Bioetycznej (tzw. projekt posła Jarosława Gowina – obejmujący możliwość zapłodnienia 2 komórek jajowych, zakaz kriokonserwacji i konieczność transferu wszystkich zarodków), model polski obecnie obowiązujący (zapłodnienie dowolnej liczby komórek jajowych, możliwość kriokonserwacji, transfer liczby zarodków dostosowany do wskazań) [6].

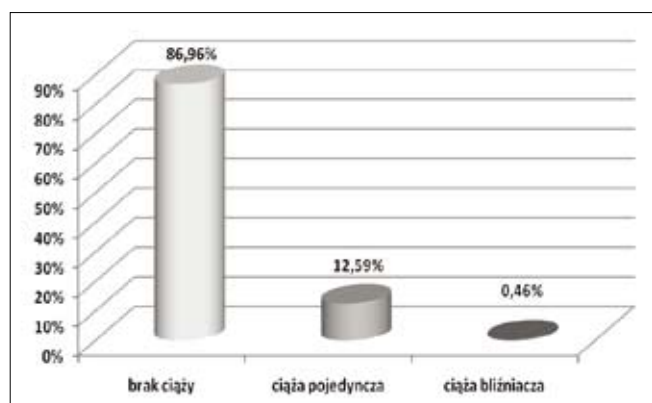
W tej części analizy przyjęto następujące założenia:

- przeciętne prawdopodobieństwo zapłodnienia komórki jajowej – 75%,
- przeciętne prawdopodobieństwa rozwoju do stadium prawidłowej blastocysty – 30%,
- przeciętne prawdopodobieństwo implantacji zarodka w stadium blastocysty – 40%,
- przeciętne prawdopodobieństwo uzyskania ciąży klinicznej po stwierdzeniu dodatniego testu ciążowego – 75%,

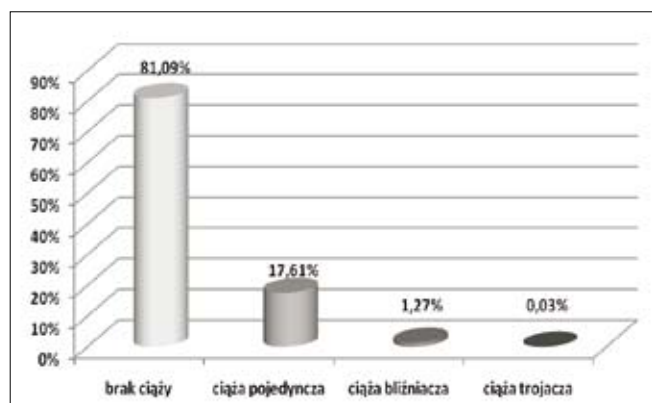
- koszt jednego cyklu leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego (łącznie z lekami) około 12 000 PLN.

Powyższe założenia dotyczą statystycznej komórki jajowej (wybranej przypadkowo z grupy komórek pozyskanych po punkcji jajników) – przeciętnie około 20% komórek jajowych ma prawidłowy potencjał rozwojowy (co piąta komórka jajowa) – o czym wspomniano już wcześniej. Przedstawione dane dotyczą kobiet w wieku rozrodczym o teoretycznie prawidłowym potencjale reprodukcyjnym tj. do 35 roku życia i dotyczą ciąży klinicznych (tzn. potwierdzone w USG), w przeliczeniu na cykl leczenia (wykonane punkcje jajników). Parametry te są znacznie gorsze dla pacjentek w bardziej zaawansowanym wieku reprodukcyjnym. Wszystkie dane dotyczą ciąży klinicznych [7, 8, 9].

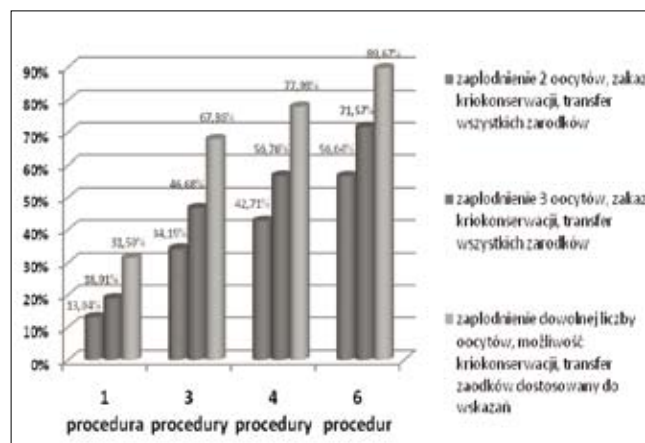
Prawdopodobieństwo uzyskania ciąży klinicznej po zapłodnieniu pojedynczej komórki jajowej u kobiety z prawidłowym potencjałem reprodukcyjnym nie przekracza 7% ($p=0,75*0,3*0,4*0,75*100\%$). W przypadku zapłodnienia dwóch komórek jajowych i przeniesienia dwóch zarodków, prawdopodobieństwo to wzrasta do około 13,1%, w tym prawdopodobieństwo ciąży pojedynczej wynosi około 12,6% a bliźniaczej około 0,5%. (Wykres 1).



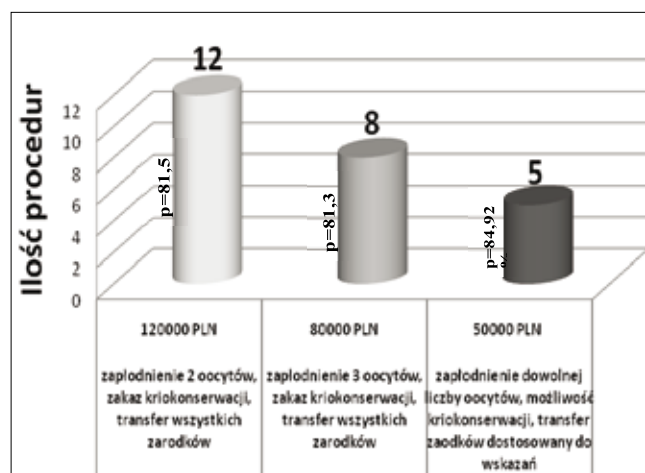
Wykres 1. Teoretyczne prawdopodobieństwo uzyskania ciąży klinicznej przy zapłodnieniu dwóch losowo wybranych komórek jajowych i przeniesieniu wszystkich powstałych zarodków.



Wykres 2. Teoretyczne prawdopodobieństwo uzyskania ciąży klinicznej przy zapłodnieniu trzech losowo wybranych komórek jajowych i przeniesieniu wszystkich powstałych zarodków.



Wykres 3. Kumulatywne prawdopodobieństwo zajścia w ciążę i urodzenia dziecka z ciąży pojedynczej lub wielopłodowej po przeprowadzeniu odpowiednio 1, 3, 4 lub 6 procedur zapłodnienia pozaustrojowego.



Wykres 4. Liczba procedur potrzebna do wykonania i związane z tym koszty niezbędne aby uzyskać ciążę z co najmniej 80% prawdopodobieństwem (p).

Przy zapłodnieniu trzech komórek jajowych i konieczności przeniesienia trzech zarodków, prawdopodobieństwo ciąży wzrasta do 19,1% w tym prawdopodobieństwo ciąży pojedynczej wynosi około 17,6%, bliźniaczej około 1,3%, a trojaczej 0,03%. (Wykres 2).

Interesujące, że w analizie modelu włoskiego, dane teoretyczne odbiegają od praktycznych, tzn. oficjalnie opublikowanych (w danych tych skuteczność procedury 21,2%, odsetek ciąży wielopłodowych – 24,3%, w tym trojacznych – 2,7%). Może to być spowodowane kilkoma faktami:

- Przy zapłodnieniu 3 komórek znacznie bardziej wzrasta prawdopodobieństwo wyboru do procedury komórki jajowej o dobrym potencjale rozwojowym, i przedstawione na wstępie założenia embriologiczne są prawdopodobnie zbyt restrykcyjne.
- Możliwe są interakcje między zarodkami, które nie są uwzględnione w modelu teoretycznym.
- W praktyce prawo we Włoszech nie jest przestrzegane (do transferu wybierane są prawdopodobnie trzy najlepsze zarodki, z grupy zarodków uzyskanych po zapłodnieniu większej niż trzy liczby komórek jajowych).

Analiza kosztów leczenia niezamierzonej bezdzietności metodą zapłodnienia pozaustrojowego.

Tę ostatnią hipotezę wspiera także wyższy od teoretycznego odsetek wszystkich ciąży klinicznych.

Powyższe dane pozwalają na wyliczenie kumulatywnego prawdopodobieństwa zajścia w ciążę i urodzenia dzieci z ciąży pojedynczej lub wielopłodowej po przeprowadzeniu 3, 4 lub 6 procedur zapłodnienia pozaustrojowego. Takie liczby procedur są najczęściej refundowane w krajach Wspólnoty Europejskiej. (Wykres 3).

Dane te można przedstawić także w inny sposób. Można postawić pytanie, ile procedur należy wykonać aby uzyskać ciążę z co najmniej 80% prawdopodobieństwem (p). Na tej podstawie można wyliczyć przeciętny koszt uzyskania ciąży w zależności od stosowanej metody, przy założeniu że jeden cykl leczenia kosztuje (łącznie z lekami) około 12 000 PLN. (Wykres 4).

Z powyższych danych wynika, że wprowadzenie w Polsce rozwiązań prawnych zaproponowanych przez konserwatywną część Zespołu ds. Konwencji Bioetycznej, dwu i półkrotnie zmniejszy prawdopodobieństwo uzyskania ciąży w przeliczeniu na cykl leczenia, dwu i półkrotnie zwiększy koszty uzyskania ciąży oraz w takim samym stopniu zwiększy częstość narażenia pacjentek na ryzyko powikłań anestetycznych, ginekologicznych i konsekwencji psychologicznych leczenia niezamierzonej bezdzietności.

Kriokonserwacja zarodków

Prawo dotyczące zapłodnienia pozaustrojowego nie powinno ograniczać możliwości kriokonserwacji ale powinno zabezpieczyć przed narażeniem na główne powikłanie procedury, którym są ciążę wielopłodowe. Paradoksalnie głównym sprzymierzeńcem w walce z ciążami wielopłodowymi jest kriokonserwacja zarodków.

Poniżej przedstawiono wyniki rozwiązań służących do realizacji tego celu, które znalazły zastosowanie w Belgii oraz krajach skandynawskich [10]. Punktem odniesienia jest sytuacja polegająca na przeniesieniu dwóch zarodków, taki system obowiązuje obecnie w Wielkiej Brytanii oraz w pewnym uproszczeniu, obecnie w Polsce. (Tabela I).

Z danych tych wynika, że elektywny (z wyboru) transfer pojedynczego, najlepszego zarodka jest mniej skuteczny od transferu dwóch zarodków (28,0% vs 42,4% porodów), jednak w tym drugim wariancie znacząco częściej występują ciążę wielopłodowe (2,0% vs 34,9% ciąż po IVF).

Powstaje pytanie, czy można tak przeprowadzić procedurę, aby jej skuteczność była wysoka, a ryzyko ciąż wielopłodowych niskie. Rozwiązaniem jest model polegający na połączeniu cyklu bezpośredniego („świeżego”) z cyklem wykorzystującym zarodki zamrożone („funkcjonalna” całość). Z danych przedstawionych w tabeli II wynika, że połączona skuteczność cyklu bezpośredniego z cyklem wykorzystującym zarodki zamrożone przynosi porównywalne wyniki ze skutecznością osiąganą przy przenoszeniu dwóch zarodków (badania randomizowane – 38,8% vs 42,9%; badania obserwacyjne – 29,2% vs 28,2% porodów). Jednak w tym pierwszym wariancie stwierdza się znacząco mniej ciąż wielopłodowych (badania randomizowane – 2,0% vs 33,0%; badania obserwacyjne – 1,0% vs 31,4% wszystkich ciąż po IVF).

Dane te można wykorzystać do dalszych analiz.

Warto na przykład porównać dane dotyczące zarówno skuteczności, częstości ciąż wielopłodowych i kosztów związanych z leczeniem niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego, jak i następstw leczenia ciąż wielopłodowych w modelu belgijskim (elektywny transfer pojedynczego, najlepszego zarodka)

Tabela I. Porównanie elektywnego transferu pojedynczego zarodka (eSET) z transferem dwóch zarodków (Det) – modelu belgijskiego z brytyjskim, w systemie w którym możliwy jest wybór zarodków do transferu oraz nie ma ograniczeń w liczbie zapładnianych komórek jajowych i ich tworzeniu (wybór najlepszych zarodków). Bergh C. Single embryo transfer: a mini-review [10].

Badanie	n	eSET			Det		
		Ciąże	Porody	Bliźnięta	Ciąże	Porody	Bliźnięta
RCT	906	142/453 (31,3%)	113/404 (28,0%)	3 (2,0%)	218/453 (48,1%)	170/401 (42,4%)	73/209 (34,9%)

n – liczba pacjentek, eSET – elektywny transfer pojedynczego zarodka, Det – transfer dwóch zarodków
RCT – badania randomizowane,

Tabela II. Porównanie elektywnego transferu pojedynczego zarodka (eSET) przy połączeniu cyklu bezpośredniego z cyklem wykorzystującym zarodki zamrożone z transferem dwóch zarodków (Det) – modelu belgijskiego z brytyjskim, w systemie w którym możliwy jest wybór zarodków do transferu oraz nie ma ograniczeń w liczbie zapładnianych komórek jajowych i ich tworzeniu (wybór najlepszych zarodków). Bergh C. Single embryo transfer: a mini-review [10].

Badanie	n	eSET			Det		
		Ciąże	Porody	Bliźnięta	Ciąże	Porody	Bliźnięta
RCT	661	131/330 (39,7%)	128/330 (38,8%)	6/330 (2,0%)	145/331 (43,8%)	142/331 (42,9%)	47/142 (33,1%)
OBS	8263	691/2047 (33,8%)	309/1058 (29,2%)	6/626 (1,0%)	2118/6176 (34,3%)	334/1185 (28,2%)	551/1756 (31,4%)

n – liczba pacjentek, eSET – elektywny transfer pojedynczego zarodka, Det – transfer dwóch zarodków
RCT – badania randomizowane, OBS – badania obserwacyjne,

Tabela III. Symulacja dla Polski (zakładając ok. 10 000 cykli leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego rocznie) na podstawie danych z Belgii i Włoch.

	Model belgijski	Model włoski	Różnica
Prawdopodobieństwo porodu po procedurze u kobiety przed 35 rokiem życia	Okolo 29%	Okolo 23%	6%
Ciąże bliźniacze	3%	21,6%	18,6%
Ciąże trojacze	0%	2,7%	2,7%
Przeciętna liczba cykli leczenia potrzebna do uzyskania ciąży zakończonej porodem noworodka (z ok. 80% prawdopodobieństwem)	ok. 4 prób	ok. 6 prób	2 próby
Koszt uzyskania ciąży (z ok. 80% prawdopodobieństwem)	48 000 PLN	72 000 PLN	24 000 PLN/parę
Liczba porodów przedwczesnych po ciążyach wielopłodowych	Bliźniaczych: 175/rok Trojaczych: 0/rok	Bliźniaczych: 500/rok Trojaczych: 60/rok	Bliźniaczych: 325/rok Trojaczych: 60/rok
Koszt opieki neonatologicznej nad noworodkami po porodach z ciąży wielopłodowych	Bliźniaczych: 80 000 000 PLN Trojaczych: 0 PLN RAZEM: 80 000 000 PLN	Bliźniaczych: 230 000 000 PLN Trojaczych: 40 000 000 PLN RAZEM: 270 000 000 PLN	Bliźniaczych: 150 000 000 PLN Trojaczych: 40 000 000 PLN RAZEM: 190 000 000 PLN

i włoskim (zapłodnienie 3 komórek jajowych, zakaz kriokonserwacji, transfer wszystkich zarodków). Porównania można dokonać o dane oficjalne z obu krajów. Symulacja ta mogłaby dotyczyć Polski, przy założeniu, że rozwiązania te zostałyby wprowadzone w naszym kraju. (Tabela III).

W tej części analizy przyjęto następujące założenia:

- Koszt jednego cyklu leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego (łącznie z lekami) wynosi około 12 000 PLN.
- Koszty opieki neonatologicznej nad wcześniakami:
 - koszt dzienny pobytu na oddziale:
 - intensywnej opieki medycznej: 8 000 PLN,
 - patologii noworodka: 5 000 PLN.
 - okres pobytu w szpitalu noworodków z masą urodzeniową:
 - 1500g 30 dni,
 - 1200g 45-60 dni,
 - poniżej 1000g 90 dni.

Całkowity, przeciętny koszt hospitalizacji jednego noworodka może wynosić zatem od 150 000 do 250 000 PLN. Dane te jednak są przybliżone, brakuje bowiem rzetelnych analiz przeprowadzonych w Polsce. Na stronie internetowej NFZ znajduje się jednak informacja mówiąca, że koszt opieki po porodowej nad noworodkiem urodzonym z ekstremalnie niską masą urodzeniową (VLBW – od 500 do 1000g) może sięgać 600 000 PLN.

Z danych tych wynika, że wprowadzenie w Polsce modelu zbliżonego do obecnie funkcjonującego we Włoszech wiązać się może z mniejszą skutecznością leczenia (około półtora raza), większymi kosztami uzyskania ciąży (około 72 000 PLN w przeliczeniu na parę) oraz znaczącymi kosztami leczenia powikłań związanych z występowaniem ciąży wielopłodowych (około 190 000 000 PLN rocznie przy wykonaniu około 10 000 procedur rocznie). Ważne jest również to, że w przedstawionym modelu nie uwzględniono kosztów i następstw opieki przedporodowej, śmiertelności okołoporodowej i odległych następstw wcześniactwa. W opracowaniu nie uwzględniono także powikłań medycznych będących następstwem wielokrotnego wykonywania procedur zapłodnienia pozaustrojowego (zespoły bólowe miednicy

mniejszej, zrosty, infekcje, krwawienia, powikłania anestezyjologiczne). Z powodu braku dostępnych informacji nie uwzględniono także aspektu psychologicznego uporczywego, nieskutecznego leczenia. W tym miejscu nie sposób pominąć również wysokiej częstości zdarzeń prowadzących do utraty ciąży. We Włoszech, na skutek wprowadzonych regulacji prawnych wzrósł odsetek ciąży kończących się poronieniami, martwymi urodzeniami i ciążami pozamacicznymi (odpowiednio 23,4% vs 26,4% po wprowadzeniu regulacji).

Podsumowanie

Najlepsze rozwiązanie stanowi model dopuszczający możliwość kriokonserwacji zarodków, ograniczający liczbę zarodków przenoszonych do jamy macicy i narzucający konieczność konsekwentnego wykorzystywania zarodków zamrożonych.

Podziękowania

Autorzy dziękują Doktorom Przemysławowi Ciepeli i Wojciechowi Głębowskiemu za pomoc w przygotowaniu publikacji.

Piśmiennictwo

1. Fauser B, Edwards R. The early days of IVF. *Hum Reprod Update*. 2005, 11, 437-438.
2. Kuczyński W, Pietrewicz P, Grygoruk C, [i wsp.]. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI): the Białystok experience. *Ginekol Pol*. 2001, 72, 841-846.
3. Infections, pregnancies, and infertility: perspectives on prevention. *World Health Organization. Fertil Steril*. 1987, 47, 964-968.
4. Szamatowicz M. The role and place of the assisted reproductive technology (ART) in treatment of infertility. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 175-179.
5. Gordts S, Campo R, Rittemans P, [et al.]. Belgian legislation and the effect of elective single embryo transfer on IVF outcome. *Reprod Biomed Online*. 2008, 16, Suppl 1, 5-9.
6. Turillazzi E, Fineschi V. Assisted reproductive technology: official data on the application of the Italian law. *RBM Online* 2008; 16 Suppl. 1: 5-9.
7. El-Toukhy T, Khalaf Y, Braude P. IVF results: optimize not maximise. *Am J Obstet Gynecol*. 2006, 194, 322-331.
8. The European IVF - monitoring (EIM) Consortium; for European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2008, 23, 756-771.
9. Grochowski D. Assisted reproductive medicine in the next age. *Ginekol Pol*. 2001, 72, 36-43.
10. Bergh C. Single embryo transfer: a mini-review. *Hum Reprod*. 2005, 20, 323-327.