



**Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 4/2022 z dnia 14 lutego 2022 r.
o projekcie programu polityki zdrowotnej
pn. „Wsparcie par, a w szczególności mężczyzn, wymagających
wysokospecjalistycznej opieki oraz diagnostyki immunologicznej
i genetycznej niepłodności wraz ze wsparciem inseminacji dla
mieszkańców miasta Szczecina na lata 2022-2026”
(woj. zachodniopomorskie)**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości, pozytywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej pn. „Wsparcie par, a w szczególności mężczyzn, wymagających wysokospecjalistycznej opieki oraz diagnostyki immunologicznej i genetycznej niepłodności wraz ze wsparciem inseminacji dla mieszkańców miasta Szczecina na lata 2022-2026”, pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag.

Uzasadnienie

Program polityki zdrowotnej dotyczy istotnego problemu zdrowotnego, jakim jest niepłodność. Opiniowany program polityki zdrowotnej jest skierowany do par nieskutecznie starających się o potomstwo. Choć bezpłodność w sensie fizycznym nie powoduje bólu, nie prowadzi do kalectwa i nie zagraża życiu, to ma poważne konsekwencje psychologiczne i ekonomiczne, zarówno na poziomie indywidualnym, jak i społecznym. Przedstawiony program polityki zdrowotnej dzięki swoim założeniom, może stanowić wartość dodaną do obecnie funkcjonujących świadczeń gwarantowanych.

W celu zapewnienia realizacji programu o możliwie najwyższej jakości sugeruje się dokonanie zmian w projekcie polegających m. in. na:

- uzupełnieniu opisu celu głównego, celów szczegółowych, mierników efektywności interwencji, procedury monitorowania i ewaluacji w taki sposób, aby możliwa była ocena efektów uzyskiwanych dzięki realizacji programu;
- uszczegółowieniu planowanych interwencji, a także niektórych kryteriów kwalifikacji, aby były one spójne z wytycznymi;
- dodaniu szczegółowych warunków realizacji, wymagań dla personelu, wyposażenia czy warunków lokalowych ponieważ w programie przedstawiono je w sposób ogólnikowy;
- w ramach planowanego budżetu (ponad 13% środków finansowych) przewiduje się zakup sprzętu medycznego (ultrasonograf), którego posiadanie de facto powinno być jednym z wymagań stawianych realizatorowi. W programie brak jest wyjaśnień dotyczących zasadności tego zakupu z budżetu Szczecina, zamiast sformułowania odpowiedniego zapisu



w warunkach w zakresie niezbędnego wyposażenia stawianych potencjalnym realizatorom. W programie nie wskazuje się także kto będzie właścicielem zakupionego sprzętu, czy realizator będzie mógł go wykorzystywać także do celów komercyjnych ani co się z tym wyrobem stanie po zakończeniu realizacji programu.

- uwzględnieniu zapisów, które wyeliminują ryzyko podwójnego finansowania świadczeń.

Przedmiot opinii

Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności zaplanowany do realizacji przez miasto Szczecin w latach 2022-2026. Koszty całkowite programu zostały oszacowane na kwotę 1 523 960 zł. Program finansowany będzie z budżetu miasta Szczecin.

Opinia Prezesa Agencji została przygotowana w oparciu o ocenę technologii medycznej proponowanej w ramach programu polityki zdrowotnej zgodnie z kryteriami zawartymi w art. 31a ust. 1 i art. 48 ust. 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.) wraz z oceną założeń projektu programu polityki zdrowotnej, które wspierają efektywność kliniczną i kosztową technologii medycznej planowanej w programie.

Ocena projektu programu polityki zdrowotnej

Znaczenie problemu zdrowotnego

Oceniany projekt programu dotyczy istotnego problemu zdrowotnego jakim jest niepłodność. W treści projektu przedstawiono definicję niepłodności, a także przyczyny niepłodności, postępowanie diagnostyczne oraz metody jej leczenia. Wskazano na uznanie przez WHO niepłodności jako choroby społecznej.

Projekt programu zawiera referencje bibliograficzne, na podstawie których przygotowana została treść problemu zdrowotnego. Nie budzą one zastrzeżeń.

W opisie sytuacji epidemiologicznej przedstawiono dane światowe, europejskie, ogólnopolskie oraz regionalne. Podkreślono, że „według danych Światowej Organizacji Zdrowia około 60-80 mln par na świecie dotkniętych jest stale lub okresowo problemem niepłodności”. Wskazano również, że „według raportu Ministerstwa Zdrowia dotyczy ona w Polsce ok. 20% partnerów (około 1,5 mln par) w wieku rozrodczym, czyli w wieku maksymalnej aktywności zawodowej, rodzinnej i społecznej”. W opiniowanym dokumencie nawiązano do nieaktualnych danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) co wymaga skorygowania.

W MP na lata 2022-2026 nie odniesiono się bezpośrednio do omawianego problemu zdrowotnego. Wskazano, jednak że w woj. zachodniopomorskim „współczynnik dzietności kobiet określający przeciętną liczbę dzieci, które urodziłyby w ciągu całego okresu rozrodczego, zmalał w stosunku do roku poprzedniego i wyniósł 1,3 (1,33 w 2018 r.). Uplasowało to województwo na trzeciej od końca pozycji w kraju”. W ramach wyzwań systemu opieki zdrowotnej zaznaczono, że „wartości współczynnika między 2,10 a 2,15 zapewniają prostą zastępowalność pokoleń, oznacza to, że w województwie nie została ona osiągnięta.”.

Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest „zwiększenie dostępności do wysokiej jakości świadczeń z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności oraz obniżenie odsetka bezdzietności w populacji mieszkańców Szczecina”. Należy podkreślić, że cel główny powinien być wyraźnie zdefiniowany, precyzyjnie sformułowany i wytyczony w czasie. Jego osiągnięcie powinno stanowić potwierdzenie skuteczności planowanych działań, czyli prowadzić do wykrywania i realizowania określonych potrzeb zdrowotnych oraz do poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców. Zaproponowany cel główny składa się z dwóch odrębnych założeń, a mianowicie zwiększenia dostępności do świadczeń co nie odnosi się do efektu zdrowotnego oraz obniżenia odsetka bezdzietności co wydaje się możliwe

do zrealizowania ze względu na zaplanowane interwencje, jednak nie wskazano wartości docelowej do jakiej należy dążyć.

W treści projektu programu zaproponowano następujące cele szczegółowe:

- (1) „diagnostyka przyczyn niepłodności u ok. 70% par – uczestników programu”,
- (2) „wzrost dostępności do świadczeń z zakresu kompleksowej diagnostyki niepłodności, w szczególności diagnostyka przyczyn niepłodności męskiej u ok. 10% badanych mężczyzn”,
- (3) „wzrost dostępności dla ok. 60% par – uczestników programu, do jednej z prostych metod leczenia niepłodności, która charakteryzuje się stosunkowo wysoką skutecznością w stosunku do poniesionych nakładów, jaką jest inseminacja (AIH)”
- (4) „obniżenie odsetka bezdzietności w populacji mieszkańców Szczecina – uzyskanie 15-20% ciąż po wykonanych procedurach AIH”.

Warto podkreślić, że cel szczegółowy powinien odnosić się do skutków zastosowania interwencji, stanowić uzupełnienie celu głównego, zaś jego osiągnięcie powinno być elementem warunkującym osiągnięcie celu głównego. Podobnie jak cel główny, powinien być mierzalny i możliwy do osiągnięcia w okresie realizacji programu polityki zdrowotnej. W przedłożonym projekcie wszystkie cele szczegółowe zostały sformułowane w nieprawidłowy sposób cel nr 1 jako działanie, cele 2 i 3 nie odnoszą się do efektu zdrowotnego, a cel nr 4 jest powieleniem założenia głównego. Należy podkreślić, że konstruując cel należy pamiętać o wskazaniu wartości docelowej do jakiej należy dążyć.

W treści projektu programu zaproponowano mierniki efektywności interwencji:

- (1) „uzyskanie wyniku pozytywnego, to jest ciąży u co najmniej 15% par zakwalifikowanych do programu, które skorzystały z procedury inseminacji”.

W przedłożonym dokumencie mierniki nie zostały sformułowane poprawnie. Należy zauważyć, że mierniki efektywności powinny umożliwiać obiektywną i precyzyjną ocenę stopnia realizacji wyznaczonych celów oraz powinny być istotnym odzwierciedleniem zdarzeń lub faktów występujących w danym programie, wyrażonych w odpowiednich jednostkach miary. Mierniki muszą dotyczyć rezultatów, nie zaś podjętych działań. Wartości mierników powinny być określane według stanu przed realizacją programu polityki zdrowotnej i po zakończeniu realizacji.

Podsumowując, element projektu dotyczący celów i mierników efektywności wymaga doprecyzowania zgodnie z powyższymi uwagami.

Populacja docelowa

Populację docelową programu stanowią będą pary mieszkające w Szczecinie (wiek kobiety: 25-41 lat, wiek mężczyzny: 25-55 lat) ze stwierdzoną przyczyną niepłodności i/lub nieskutecznym leczeniem niepłodności w okresie 12 miesięcy poprzedzających zgłoszenie do programu.

Na podstawie danych z GUS, Wydziału Informatyki Urzędu Miasta Szczecina, a także biorąc pod uwagę statystyki niepłodności w Polsce, oszacowano, że niepłodność może dotyczyć 24 000 mieszkańców Szczecina. W dokumencie populację docelową określono na poziomie 100 par rocznie, tj. 500 par w czasie trwania 5-letniego programu, jednak nie wskazano szczegółów dotyczących tego szacunku, co wymaga uzupełnienia.

Kryterium włączenia *problem niemożności uzyskania ciąży przez okres co najmniej 12 miesięcy*, a także *stwierdzona przyczyna niepłodności i nieskuteczne leczenie niepłodności w okresie 12 miesięcy poprzedzających zgłoszenie do programu*, są niespójne z odnalezionymi rekomendacjami. Wytyczne wskazują, że u pacjentek młodych (poniżej 35 roku życia) bez obciążeń w wywiadzie, rozpoczęcie diagnostyki w kierunku niepłodności wskazane jest po roku regularnego współżycia, u kobiet po 35 roku życia – po 6 miesiącach, zaś u pacjentek po 40 roku życia – jeszcze wcześniej, nawet bezpośrednio po zadeklarowaniu planów prokreacyjnych. Wszelkie nieprawidłowości w badaniu podmiotowym lub przedmiotowym kobiety lub mężczyzny, niezależnie od wieku pacjentów, usprawiedliwiają wcześniejsze rozpoczęcie diagnostyki niepłodności (PTMRIE/PTG 2018). W związku z tym biorąc pod

uwagę planowany wiek włączenia do udziału w programie a także wskazane kryteria medyczne, zasadnym wydaje się dokonanie korekty projektu w tym zakresie.

W programie zostały określone także kryteria wyłączenia z udziału, które nie wzbudzają zastrzeżeń.

Interwencja

W projekcie programu zaplanowano następujące interwencje:

- działania informacyjno-edukacyjne;
- kwalifikacja par do programu;
- badania diagnostyczne;
- procedura inseminacji.

Działania informacyjno-edukacyjne

Wnioskodawca zaplanował działania informacyjno-edukacyjne w formie spotów reklamowych, ulotek i materiałów informacyjnych na stronie realizatora adresowane do par zamieszkujących miasto Szczecin. Wskazano również, że będą prowadzone działania edukacyjne w ramach poradni leczenia niepłodności. Należy jednak zaznaczyć, że nie przedstawiono szczegółowych informacji dot. realizacji ww. interwencji. Ponadto w projekcie w części dotyczącej budżetu zapisano, „*opieka nad parą w trakcie realizacji programu i monitorowanie w trakcie diagnostyki i leczenia*” jednak w dokumencie nie odniesiono się do działań, jakie będą wchodzić w zakres takiej opieki. Powyższa kwestia wymaga uzupełnienia.

Należy zaznaczyć, że leczenie niepłodności powinno być uzupełnione odpowiednim poradnictwem (co częściowo zostało uwzględnione w programie) obejmującym m.in.:

- kwestię ryzyka okołoporodowego wynikającego ze stosowania techniki wspomaganego rozrodu (ART., ang. *assisted reproductive technology*) oraz ryzyka wynikającego z zachodzenia w ciążę mnogie (ACOG 2016, IFFS 2015A, IFFS 2014, SOGC 2014),
- wyjaśnianie dostępnych opcji terapeutycznych, rezultatów leczenia, możliwość przedyskutowania wątpliwości w celu podjęcia świadomej decyzji (NHMRC 2017, ESHRE 2015, EBCOG 2014, NICE 2013),
- specjalistyczną opiekę psychologiczną lub informacje o sposobach uzyskania tego typu opieki (NHMRC 2017, ESHRE 2015, NICE 2013),
- informacje o stylu życia i innych czynnikach, które mogą negatywnie wpłynąć na zdrowie reprodukcyjne (np. wiek, BMI, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu itp.) (ESHRE 2015, ACOG/ASRM 2014, SOGC 2014, NICE 2013).

Zgodnie z rekomendacjami, osoby, które doświadczają problemów dotyczących płodności powinny otrzymywać wsparcie, ponieważ problemy z płodnością, diagnostyka oraz leczenie samo w sobie dostarczają psychologicznego stresu. Wsparcie powinno być zaoferowane przed, w trakcie oraz po zakończonej diagnostyce i leczeniu, niezależnie od wyniku procedury i powinno być udzielane przez kogoś, kto nie jest bezpośrednio zaangażowany w postępowanie z problemem niepłodności u danej pary i/lub danej osoby (NICE 2013). Informacje powinny być przekazywane w sposób dostosowany do potrzeb pacjentów (NHMRC 2017, ESHRE 2015), ponadto zaleca się stosowanie formy ustnej w połączeniu z pisemną (NHMRC 2017, ESHRE 2015, IFFS 2015A, NICE 2013).

Eksperci kliniczni podkreślają, że w ramach programów polityki zdrowotnej powinna być prowadzona edukacja dotycząca tematyki psychologicznych aspektów niepłodności, psychoprophylaktyki doświadczanych trudności psychologicznych w przebiegu stresu i choroby psychosomatycznej oraz psychologicznych strategii radzenia sobie ze stresem, kryzysem i trudnościami towarzyszącymi leczeniu niepłodności. Edukacja powinna obejmować również działania wspierające specjalistyczną opiekę medyczną. W ocenie ekspertów do tego typu działań należy zaangażować personel wspomagający działania medyczne, m.in. dietetyków.

Kwalifikacja do programu i diagnostyka

W ramach kwalifikacji par do programu zaplanowano przeprowadzenie lekarskiej wizyty kwalifikacyjnej z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wyłączenia. Podczas wizyty ma zostać ustalony plan opieki nad parą w trakcie realizacji programu.

W projekcie zaznaczono, że przed wykonaniem procedury inseminacji u pacjentki i jej partnera wykonane zostaną badania, które są wymagane w ustawie z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. 2020 poz. 442). Wskazano, że są to badania w kierunku HIV, HCV, HBsAg, VDRL, chlamydia trachomatis – ocena przeciwciał IgG/IgA lub ocena metodą PCR.

W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w badaniu nasienia i konieczności pogłębienia diagnostyki w ramach programu oferowane będzie: rozszerzone badanie nasienia, oceniające fragmentację DNA plemników (DFI), badania genetyczne (ocena kariotypu, analiza mikrodelecji regionu AZF chromosomu Y, mutacji genu CFTR) oraz diagnostyka immunologiczna (ocena przeciwciał przeciwplemnikowych)

Zgodnie z rekomendacjami w diagnostyce kobiety zasadniczym badaniem jest badanie podmiotowe, przedmiotowe wraz z badaniem ginekologicznym, wybrane badania dodatkowe, w tym hormonalne i obrazowe. Diagnostyka powinna obejmować wywiad, ze szczególnym uwzględnieniem regularności krwawień miesięcznych i jajczkowania. U kobiet niemiesiączkujących lub miesiączkujących nieregularnie rekomendowane są badania hormonalne: oznaczenie stężenia FSH, LH, estradiolu i prolaktyny. W klinicznie uzasadnionych sytuacjach, w celu wykluczenia niskiej rezerwy jajnikowej, należy dodatkowo wykonać badanie stężenia AMH. Badaniami obrazowymi o ustalonym znaczeniu w ocenie stanu anatomicznego narządu rodnego są: ultrasonografia, ultrasonografia 3D, histerosalpingografia i kontrastowa/żelowa histerosalpingosonografia (PTMRIE/PTG 2018).

Według wytycznych, niezbędne minimum diagnostyczne u mężczyzny obejmuje zebranie wywiadu lekarskiego ukierunkowanego na zaburzenia rozrodu oraz co najmniej jedno badanie seminologiczne. Badanie nasienia jest podstawowym badaniem diagnostycznym. Wykonywane jest ono po 2-7 dniowym okresie abstynencji seksualnej. Rekomenduje się przeprowadzenie oceny nasienia metodą komputerową (CASA) lub manualną przez diagnostów z odpowiednim przygotowaniem do wykonywania tego rodzaju badań. W badaniu diagnostycznym nasienia należy odnosić się do aktualnych standardów dotyczących jakości nasienia, ustalonych przez WHO (AUA/ASRM 2020, PTMRIE/PTG 2018, SOGC 2014).

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami, przeprowadzenie oceny endokrynologicznej pacjenta oraz badanie USG rekomendowane są po stwierdzeniu nieprawidłowości w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i/lub badaniu nasienia (PTMRIE/PTG 2018). Posiew bakteriologiczny nasienia nie jest zalecanym rutynowym badaniem, natomiast badanie autoprzeciwciał w nasieniu, w którym stwierdza się aglutynację plemników powinno być wykonywane (PTMRIE/PTG 2018, BFS 2013).

Badanie fragmentacji DNA plemników nie jest rekomendowane w rutynowym, podstawowym postępowaniu diagnostycznym (AUA/ASRM 2020, PTMRIE/PTG 2018, ASRM 2013, BFS 2013). Pacjentom z obustronnym lub jednostronnym brakiem lub niedrożnością nasieniowodów należy zlecić badania w kierunku obecności mutacji genu CFTR. Badanie kariotypu oraz testy w kierunku mikrodelecji w regionie AZF są zalecane u pacjentów z azoospermią, lub u których koncentracja plemników w nasieniu nie przekracza 5 mln/ml (AUA/ASRM 2020, PTMRIE/PTG 2018, IFFS 2017, SOGC 2014).

Eksperci kliniczni wskazują, że badanie nasienia, oceniające fragmentację DNA plemników (DFI), badania genetyczne (ocena kariotypu, analizę mikrodelecji regionu AZF chromosomu Y, mutacji genu CFTR) oraz diagnostyka immunologiczna (ocena przeciwciał przeciwplemnikowych) powinny być oferowane w konkretnych wskazaniach.

Procedura inseminacji

W projekcie przedstawiono warunki przystąpienia do inseminacji w ramach programu, są to:

- stwierdzenie w badaniu oceny drożności jajowodów (metodą HSG, HyCoSy-Sono-Hsg lub laparoskopii) lub drożności przynajmniej jednego jajowodu;
- badanie nasienia, którego parametry wskazują na możliwą skuteczność procedury inseminacji;
- potwierdzenie w wykonanych badaniach hormonalnych u pacjentki stężenia hormonu folikulotropowego – FSH poniżej 15 mIU/mL (w 2-3 dniu cyklu) i hormonu antymüllerskiego AMH powyżej 1 ng/mL;
- wiek (kobieta: 25-41 lat, mężczyzna: 25-55 lat);
- prawidłowe (ujemne) wyniki badań w kierunku HIV, zapalenia wątroby typu B i C, kiły oraz *chlamydia trachomatis*;
- brak przeciwwskazań do przeprowadzenia procedury.

W dokumencie zaznaczono, że program będzie obejmował dofinansowanie kosztów co najmniej jednej i nie więcej niż trzech procedur inseminacji. Koszt ewentualnych kolejnych prób inseminacji domacicznej z wykorzystaniem nasienia od męża/partnera (AIH ang. *Artificial Insemination by Husband*) ma być ponoszony przez pacjentów.

Zgodnie z rekomendacjami, klasyczne wskazania do inseminacji domacicznej obejmują: zaburzenia upłynnienia nasienia, zaburzenia ejakulacji (w tym ejakulację wsteczną), problemy ze współżyciem, czynnik szyjkowy oraz korzystanie z nasienia dawcy z uwagi na czynnik męski niepłodności (PTMRIE/PTG 2018). Leczenie niepłodności metodą inseminacji domacicznej powinno być proponowane w maksymalnie 3 cyklach (CFAS 2019, PTMRIE/PTG 2018). Wykonywanie kolejnych inseminacji może być przeprowadzane na prośbę pacjenta (PTMRIE/PTG 2018).

W leczeniu niepłodności o niewyjaśnionej przyczynie nie zaleca się wykonywania inseminacji domacicznej (IUI, ang. *intrauterine insemination*) w przebiegu cykli naturalnych. Metoda ta jest mniej skuteczna niż IUI połączona ze stymulacją jajników (OS-IUI) i prawdopodobnie nie wykazuje większej skuteczności od postępowania wyczekującego. Zaleca się, aby pary z niepłodnością o niewyjaśnionej przyczynie najpierw przeszły OS-IUI z użyciem leków doustnych (zazwyczaj 3 lub 4 cykle). W przypadku niepowodzenia takiego postępowania zaleca się przeprowadzenie IVF zamiast OS-IUI z gonadotropinami (wiarygodność danych: B; siła zalecenia: umiarkowane). (ASRM 2020A, CFAS 2019, NICE 2013).

Wśród osób, u których występuje łagodna endometrioza lub łagodny czynnik męski niepłodności, które regularnie współżyją nie stosując przy tym jakichkolwiek środków antykoncepcyjnych: nie należy rutynowo proponować stosowania inseminacji domacicznej z lub bez stymulacji jajeczkowania (wyjątek stanowią np. osoby mające obiekcyjne przeciwwskazania do zastosowania IVF ze względów społecznych lub religijnych) (NICE 2013).

Podsumowując należy dostosować zapisy programu w zakresie planowanych interwencji do zaleceń zgodnie z powyższymi uwagami. Ponadto przy realizacji programu zaleca się aby mieć na uwadze także wytyczne i inne dowody naukowe wskazane w rozdziale „Ocena technologii medycznej” niniejszej opinii.

Monitorowanie i ewaluacja

Monitorowanie i ewaluacja są istotnymi elementami programu, które umożliwiają bieżącą ocenę jego przebiegu oraz określenie wpływu programu na sytuację społeczną i zdrowotną w perspektywie wieloletniej. W przypadku programów wieloletnich zaleca się, aby proces zbierania i analizy danych podzielić na etapy określone w czasie (np. dane zbierane co kwartał, pół roku, rok). Każdy z okresów powinien być zakończony raportem okresowym. Monitorowanie jest procesem zbierania danych o realizacji programu i służy kontrolowaniu ich przebiegu i postępu. Ewaluacja programu jest analizą danych realizowaną po jego zakończeniu w celu oceny efektów prowadzonych działań.

W przedłożonym dokumencie wskazano, że do oceny zgłaszalności będą wykorzystane wskaźniki „liczba par biorących udział w programie (liczba par zakwalifikowanych oraz zdyskwalifikowanych z programu”, „liczba wykonanych procedur” oraz „liczba zgłaszających się do programu par”. Ponadto w projekcie należy uwzględnić także: liczbę osób, które nie zostały objęte działaniami programu polityki zdrowotnej z przyczyn zdrowotnych lub z innych powodów (ze wskazaniem tych powodów) oraz liczbę osób, które z własnej woli zrezygnowały z udziału w programie w trakcie jego realizacji.

Ocena jakości świadczeń prowadzona będzie w oparciu o anonimowe ankiety satysfakcji co nie budzi zastrzeżeń, jednak do projektu nie załączono wzoru takiej ankiety, zatem nie było możliwości jej weryfikacji.

Ewaluacja programu ma zostać przeprowadzana poprzez analizę mierników efektywności. Należy jednak zaznaczyć, że w projekcie nie przedstawiono prawidłowo sformułowanych mierników efektywności. Wskazano również następujące wskaźniki: „liczba zgłaszających się do programu par”, „liczba zakwalifikowanych i niezakwalifikowanych do programu par”, „liczba par, u których na podstawie przeprowadzonych procedur diagnostycznych w programie znaleziono przyczynę niepłodności jaką jest istotny klinicznie czynnik męski”, „liczba przeprowadzonych procedur inseminacji, jakości i efektywności wykonywanych świadczeń” oraz „liczba cięż”. Należy zaznaczyć, że dwa pierwsze wymienione wskaźniki odnoszą się bardziej do oceny zgłaszalności. W części dot. monitorowania przedstawiono wskaźnik mający zastosowanie w ocenie efektywności tj. „liczba (odsetek) cięż, w tym pojedynczych i wielopłodowych”. Należy zaznaczyć, że ewaluacja programu powinna opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu, co także nie zostało uwzględnione w projekcie.

Podsumowując, element projektu dotyczący monitorowania i ewaluacji został zaprojektowany nieprawidłowo i wymaga korekty zgodnie z powyższymi uwagami.

Warunki realizacji

Projekt zawiera opis etapów i działań podejmowanych w ramach programu, a także sposobu zakończenia udziału w programie.

W projekcie w sposób zdawkowy odniesiono się do informacji nt. warunków dotyczących personelu, wyposażenia i warunków lokalowych. Przedstawione opisy mogą być niewystarczające dla uzyskania wysokiej efektywności świadczeń, w związku z tym zaleca się ich doprecyzowanie.

W projekcie wskazano, że realizator programu wybrany zostanie w drodze konkursu ofert, co jest zgodne z zapisami ustawowymi.

W projekcie podano, że akcja informacyjna będzie prowadzona w formie spotów reklamowych, ulotek i materiałów informacyjnych na stronie realizatora adresowanych. Wykorzystane zostaną również lokalne media, strona internetowa, biuletyn informacji publicznej lub inne, stosowne kanały informacyjne. Zapisy nie budzą zastrzeżeń.

W projekcie programu przedstawiono koszty jednostkowe poszczególnych interwencji, wynagrodzenia koordynatora programu, koszty administracyjne (w tym akcja informacyjna) – 2% rocznego budżetu na realizację programu oraz koszt zakupu ultrasonografu. W dokumencie nie oszacowano średniego kosztu na jednego uczestnika jak również nie odniesiono się do kosztów monitorowania i ewaluacji, co powinno zostać uzupełnione.

Całkowity koszt programu oszacował na 1 523 960 zł. (ok. 304 792 zł rocznie), z którego na zakup ultrasonografu zostanie przeznaczony ponad 13%.

Program będzie finansowany ze środków budżetu miasta Szczecin.

Wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję

Problem zdrowotny

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) określiła niepłodność jako chorobę społeczną. Ma ona poważne konsekwencje psychologiczne i ekonomiczne, zarówno na poziomie indywidualnym, jak i społecznym.

Choć w sensie fizycznym nie powoduje bólu, nie prowadzi do kalectwa i nie zagraża życiu to WHO apeluje, aby problem ten zaliczać do chorób społecznych (grupy chorób szeroko rozpowszechnionych, przewlekłych, trudnych do wyleczenia, wymagających długiej, regularnej opieki lekarskiej, ograniczających człowiekowi możliwość wykonywania podstawowych zadań życiowych). Powszechnie przyjęto definicję niepłodności jako brak ciąży pomimo regularnych stosunków płciowych (4-5 w tyg.), utrzymywanych powyżej 12 miesięcy, bez stosowania jakichkolwiek metod antykoncepcyjnych.

Do żeńskich czynników niepłodności można zaliczyć: szybkowy czynnik niepłodności, maciczny czynnik niepłodności, jajowodowy czynnik niepłodności, endometriozę, jajnikowy czynnik niepłodności, wiek, zaburzenia endokrynologiczne.

Na płodność męską wpływają następujące wady narządów płciowych: anorchia, monorchia, poliorchia, dysgeneza jądra, wnetrostwo, stulejka, krótkie wędzidełko, wierzchniactwo, spodziectwo, wrodzony brak nasieniowodów i najądrzy, stwardnienie włókniste prącia, wodniak jądra, żylaki powrózka nasiennego, a także stany zapalne narządów płciowych, zapalenia gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych i leukocytospermia.

Alternatywne świadczenia

Zasady leczenia niepłodności zostały określone w ustawie z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz. U. z 2020 r. poz. 442). Jak precyzuje ta ustawa, metody leczenia niepłodności dzieli się na: poradnictwo medyczne; diagnozowanie przyczyn niepłodności; zachowawcze leczenie farmakologiczne; leczenie chirurgiczne; procedury medycznie wspomaganej prokreacji, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganej prokreacji; zabezpieczenie płodności na przyszłość.

Z wymienionych technik część dostępna jest w ramach świadczeń gwarantowanych na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2021 r. poz. 290, z późn. zm.) oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357). Ze środków publicznych jest także finansowane poradnictwo i testy genetyczne służące diagnostyce ryzyka wystąpienia wad rozwojowych lub chorób i zaburzeń dla osób mających wskazania medyczne do ich wykonania.

Ocena technologii medycznej

Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Wytyczne w zakresie diagnostyki zaburzeń płodności u kobiet

- W diagnostyce kobiety zasadniczym badaniem jest badanie podmiotowe, przedmiotowe wraz z badaniem ginekologicznym, wybrane badania dodatkowe, w tym hormonalne i obrazowe. Diagnostyka powinna obejmować wywiad, ze szczególnym uwzględnieniem regularności krwawień miesięcznych i jajczkowania. U kobiet niemiesiączkujących lub miesiączkujących nieregularnie rekomendowane są badania hormonalne: oznaczenie stężenia FSH, LH, estradiolu i prolaktyny. W klinicznie uzasadnionych sytuacjach, w celu wykluczenia niskiej rezerwy jajnikowej, należy dodatkowo wykonać badanie stężenia AMH. Badaniami obrazowymi o ustalonym znaczeniu w ocenie stanu anatomicznego narządu rodowego są: ultrasonografia, ultrasonografia 3D, histerosalpingografia i kontrastowa/żelowa histerosalpingosonografia (PTMRiE/PTG 2018).
- W celu potwierdzenia braku owulacji stosowana jest ocena ultrasonograficzna cyklu. Owulacja jest prawdopodobna przy stwierdzeniu stężenia progesteronu w surowicy krwi powyżej 5 ng/ml na 7 dni przed spodziewaną miesiączką (PTMRiE/PTG 2018).

- W przypadku niepłodności niewyjaśnionego pochodzenia (nieokreślonej) postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne powinno być uzależnione od rezerwy jajnikowej, wieku pacjentki i czasu trwania niepłodności, a przede wszystkim od woli pacjentki (PTMRiE/PTG 2018).

Wytyczne w zakresie zaburzeń płodności u mężczyzn

- Niezbędne minimum diagnostyczne u pacjenta obejmuje zebranie wywiadu lekarskiego ukierunkowanego na zaburzenia rozrodu oraz co najmniej jedno badanie seminologiczne. Badanie nasienia jest podstawowym badaniem diagnostycznym. Wykonywane jest ono po 2-7 dniowym okresie abstynencji seksualnej. Rekomenduje się przeprowadzenie oceny nasienia metodą komputerową (CASA) lub manualną przez diagnostów z odpowiednim przygotowaniem do wykonywania tego rodzaju badań. W badaniu diagnostycznym nasienia należy odnosić się do aktualnych standardów dotyczących jakości nasienia, ustalonych przez WHO (AUA/ASRM 2020, PTMRiE/PTG 2018, SOGC 2014).
- Przeprowadzenie oceny endokrynologicznej pacjenta oraz badanie USG rekomendowane są po stwierdzeniu nieprawidłowości w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i/lub badaniu nasienia (PTMRiE/PTG 2018).
- Posiew bakteriologiczny nasienia nie jest zalecanym rutynowym badaniem, natomiast badanie autoprzeciwciał w nasieniu, w którym stwierdza się aglutynację plemników powinno być wykonywane (PTMRiE/PTG 2018, BFS 2013).
- Badanie fragmentacji DNA plemników nie jest rekomendowane w rutynowym, podstawowym postępowaniu diagnostycznym (AUA/ASRM 2020, PTMRiE/PTG 2018, ASRM 2013, BFS 2013). Pacjentom z obustronnym lub jednostronnym brakiem lub niedrożnością nasieniowodów należy zlecić badania w kierunku obecności mutacji genu CFTR. Badanie kariotypu oraz testy w kierunku mikrodelecji w regionie AZF są zalecane u pacjentów z azoospermią, lub u których koncentracja plemników w nasieniu nie przekracza 5 mln/ml (AUA/ASRM 2020, PTMRiE/PTG 2018, IFFS 2017, SOGC 2014). Badanie pod kątem mikrodelecji chromosomu Y nie powinno być stosowane jako rutynowe badanie przed zastosowaniem ICSI. Niemniej jednak, u znaczącej większości mężczyzn niepłodność jest spowodowana nieprawidłowościami w obrębie chromosomu Y, w miejscach odpowiedzialnych za regulację spermatogenezy (NICE 2013).
- Test integralności DNA plemników można wykonać u mężczyzn z oligo-astenoteratozoospermią (OAT) jako uzupełnienie standardowej analizy nasienia, m.in. gdy rozważa się inseminację domaczną plemnikami partnera, standardowe zapłodnienie in vitro (IVF) lub docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika (ICSI) (EAA 2018).
- Biopsja jądra (mikroekstrakcja tkanek jądra) stanowi najbardziej dokładną metodę ustalenia podłoża zaburzeń spermatogenezy. Powinna zostać przeprowadzana jako biopsja diagnostyczno-terapeutyczna i wykonywana tylko wtedy, gdy możliwa jest jednoczesna kriokonserwacja bioptatu (PTMRiE/PTG 2018).
- U mężczyzn z azoospermią nieobstrukcyjną (NOA), poddawanych pobieraniu nasienia, należy pobrać plemniki z jądra drogą mikrosekcji (TESE). U mężczyzn z azoospermią spowodowaną niedrożnością, poddawanych chirurgicznemu pobraniu nasienia, nasienie może zostać pobrane z jądra albo z najądrza (AUA/ASRM 2020, IFFS 2017).

Wytyczne w zakresie inseminacji domacicznej (IUI)

- Klasyczne wskazania do inseminacji domacicznej obejmują: zaburzenia upłynnienia nasienia, zaburzenia ejakulacji (w tym ejakulację wsteczną), problemy ze współżyciem, czynnik szyjkowy oraz korzystanie z nasienia dawcy z uwagi na czynnik męski niepłodności (PTMRiE/PTG 2018). Leczenie niepłodności metodą inseminacji domacicznej powinno być proponowane

w maksymalnie 3 cyklach (CFAS 2019, PTMRIE/PTG 2018). Wykonywanie kolejnych inseminacji może być przeprowadzane na prośbę pacjenta (PTMRIE/PTG 2018).

- W leczeniu niepłodności o niewyjaśnionej przyczynie nie zaleca się wykonywania IUI w przebiegu cykli naturalnych. Metoda ta jest mniej skuteczna niż IUI połączona ze stymulacją jajników (OS-IUI) i prawdopodobnie nie wykazuje większej skuteczności od postępowania wyczekującego. Zaleca się, aby pary z niepłodnością o niewyjaśnionej przyczynie najpierw przeszły OS-IUI z użyciem leków doustnych (zazwyczaj 3 lub 4 cykle). W przypadku niepowodzenia takiego postępowania zaleca się przeprowadzenie IVF zamiast OS-IUI z gonadotropinami (wiarygodność danych: B; siła zalecenia: umiarkowane). (ASRM 2020 A, CFAS 2019, NICE 2013).
- Wśród osób, u których występuje łagodna endometrioza lub łagodny czynnik męski niepłodności, które regularnie współżyją nie stosując przy tym jakichkolwiek środków antykoncepcyjnych:
 - nie należy rutynowo proponować stosowania inseminacji domacicznej z lub bez stymulacji jajczkowania (wyjątek stanowią np. osoby mające obiekcyjne co do zastosowania IVF ze względów społecznych lub religijnych) (NICE 2013),
 - należy doradzać 2-letnie próby poczęcia przed rozważeniem zastosowania IVF (okres 2 lat może również to obejmować do 1 roku przed badaniem płodności) (Uwaga analityka: rekomendacja została dodana przez NICE w 2016 r.).
- Zastosowanie niestymulowanej inseminacji domacicznej należy rozważyć w przypadku:
 - osób, które: nie są zdolne lub mają duże trudności ze współżyciem w sposób naturalny, ze względu na klinicznie zdiagnozowaną niepełnosprawność fizyczną lub problem psychoseksualny; którzy stosują nasienie partnera lub dawcy,
 - osób, ze stanami wymagającymi szczegółowego rozpatrzenia w stosunku do metod poczęcia (np. po płukaniu nasienia u mężczyzn HIV pozytywnych),
 - osób będących w związkach homoseksualnych (NICE 2013).
- Wśród osób z ww. populacji, u których nie doszło do zapłodnienia po 6 cyklach inseminacji (partnerskiej lub nasieniem dawcy), pomimo dowodów na prawidłową owulację, drożność jajowodów oraz po analizie nasienia, należy zaoferować przeprowadzenie kolejnych 6 cykli niestymulowanej inseminacji przed rozważeniem zapłodnienia metodą in vitro (IVF) (NICE 2013).

Wytyczne dotyczące poradnictwa w zakresie problemów z zajściem w ciążę i opieki psychospołecznej

- Leczenie niepłodności powinno być uzupełnione odpowiednim poradnictwem obejmującym m.in.:
 - kwestię ryzyka okołoporodowego wynikającego ze stosowania ART oraz ryzyka wynikającego z zachodzenia w ciążę mnogie (ACOG 2016, IFFS 2015A, IFFS 2014, SOGC 2014),
 - wyjaśnianie dostępnych opcji terapeutycznych, rezultatów leczenia, możliwość przedyskutowania wątpliwości w celu podjęcia świadomej decyzji (NHMRC 2017, ESHRE 2015, EBCOG 2014, NICE 2013),
 - specjalistyczną opiekę psychologiczną lub informacje o sposobach uzyskania tego typu opieki (NHMRC 2017, ESHRE 2015, NICE 2013),
 - informacje o stylu życia i innych czynnikach, które mogą negatywnie wpłynąć na zdrowie reprodukcyjne (np. wiek, BMI, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu itp.) (ESHRE 2015, ACOG/ASRM 2014, SOGC 2014, NICE 2013).
- Informacje powinny być przekazywane w sposób dostosowany do potrzeb pacjentów (NHMRC 2017, ESHRE 2015), ponadto zaleca się stosowanie formy ustnej w połączeniu z pisemną (NHMRC 2017, ESHRE 2015, IFFS 2015A, NICE 2013).

- Zgodnie z rekomendacjami NICE, pary powinny być przyjmowane razem, gdyż decyzje w zakresie diagnostyki i leczenia niepłodności dotyczą obojga partnerów (NICE 2013).
- Personel zajmujący się płodnością powinien oferować pacjentom możliwość oceny ich potrzeb oraz zdobycia informacji nt. swojego nastawienia emocjonalnego przed rozpoczęciem leczenia niepłodności (ESHRE 2015).
- Personel zajmujący się płodnością, przed wdrożeniem leczenia niepłodności, powinien stosować narzędzie SCREENIVF do oceny ryzyka wystąpienia problemów emocjonalnych po przeprowadzeniu leczenia (ESHRE 2015).
- Osoby, które doświadczają problemów dotyczących płodności powinny otrzymywać wsparcie, ponieważ problemy z płodnością, diagnostyka oraz leczenie samo w sobie dostarczają psychologicznego stresu. Wsparcie powinno być zaoferowane przed, w trakcie oraz po zakończonej diagnostyce i leczeniu, niezależnie od wyniku procedury i powinno być udzielane przez kogoś, kto nie jest bezpośrednio zaangażowany w postępowanie z problemem niepłodności u danej pary i/lub danej osoby (NICE 2013).
- Należy poinformować pacjentów, że korzyści płynące ze stosowania suplementów (np. przeciwutleniaczy, witamin) są ograniczone, a ich użyteczność w leczeniu męskiej niepłodności jest wątpliwa. Obecne dane naukowe są niewystraszające, by rekomendować którykolwiek z tych środków w leczeniu niepłodności (AUA/ASRM 2020, IFSS 2016).
- Kobiety z otyłością powinny być poinformowane, że ich ryzyko niepłodności bezowulacyjnej jest ponad dwukrotnie większe niż kobiety nieotyłych. Kobiety z otyłością powinny być też poinformowane, że nawet w przypadku prawidłowej owulacji owulacyjne ich naturalne wskaźniki płodności są zmniejszone (CFAS 2018, NICE 2013).
- Kobiety z BMI poniżej 19 kg/m², u których menstruacje występują nieregularnie bądź nie występują wcale, należy poinformować, że zwiększenie masy ciała prawdopodobnie wpłynie na zwiększenie szans na poczęcie (NICE 2013).
- Przed rozpoczęciem leczenia bezpłodności kobietom z otyłością należy zalecić wykonanie badań przesiewowych w kierunku i właściwego postępowania w chorobach współistniejących, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia. Kobietom z otyłością należy zalecać modyfikacje stylu życia (dietę + ćwiczenia) jako postępowanie pierwszego rzutu pozwalające na zmniejszenie masy ciała (CFAS 2018).
- Kobiety palące tytoń powinny zostać poinformowane, że palenie zmniejsza płodność, wiąże się z niekorzystnymi skutkami ciąży oraz zwiększa ryzyko raka i chorób układu krążenia. Należy poinformować kobiety, że naturalna płodność i szanse na skuteczne leczenie niepłodności maleją wraz z wiekiem kobiet. Należy poinformować kobiety o szkodliwym wpływie nadmiernego spożycia alkoholu na rozwijające się dziecko (IFFS 2016, NICE 2013). Osoby zaniepokojone stanem swojej płodności powinny być informowane o tym, że nie ma spójnych dowodów na związek między spożywaniem napojów kofeinowych (herbata, kawa, cola) a problemami z płodnością (NICE 2013).
- Mężczyźni powinni być informowani, że istnieje związek między podwyższoną temperaturą moszny a obniżoną jakością nasienia, jednak nie jest pewne, czy noszenie luźnej bielizny wpływa na poprawę płodności (NICE 2013).
- Parom, w których mężczyzna jest wieku >50 lat, należy udzielić porady w zakresie istnienia nieznacznie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka ze względu na wiek genomu ojca (IFFS 2015 B).

Wytyczne w zakresie redukcji ryzyka ciąży mnogich

- Wszystkim pacjentkom należy przekazać ustne i pisemne informacje o prawdopodobieństwie wystąpienia ciąży mnogiej po leczeniu niepłodności, o ryzyku ciąży mnogiej zarówno dla matki, jak i dziecka oraz o tym, jak można zmodyfikować leczenie w celu zmniejszenia częstości występowania ciąży mnogiej (IFFS 2019).
- Ze względu na nieprzewidywalność odpowiedzi i wynikające z tego ryzyko ciąży mnogiej, optymalnym monitorowaniem jest ultrasonografia przezpochwowa (IFFS 2019).
- Kobiety (i ich partnerzy) poddające się IUI za pomocą stymulacji jajników powinny być poinformowane o możliwości zajścia w ciążę mnogą, w tym w ciążę mnogą wysokiego rzędu (IFFS 2019).

Wnioski z odnalezionych dowodów naukowych

Dot. technik wspomaganego rozrodu (ART)

- Wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy 20 badań klinicznych (Abbas 2020) sugerują brak różnic między ICSI i IVF pod względem ich wpływu na wskaźnik zapłodnień w przeliczeniu na liczbę oocytów (RR 0,94 [95% CI (0,82-1,07)]), wskaźnik implantacji (RR 1,25 [95% CI (0,92-1,68)]) oraz wskaźnik żywych urodzeń (RR 1,08 [95% CI (0,79-1,49)]) w leczeniu niepłodności niezwiązanej z czynnikiem męskim. Stwierdzono też, że IVF wiąże się ze istotnym wzrostem wskaźnika ciąż klinicznych (RR 1,28 [95% CI (1,11-1,49)]), a ICSI zwiększa ryzyko niepowodzeń zapłodnienia (RR 3,07 [95% CI (1,50-6,30)]). Biorąc pod uwagę obawy dotyczące kosztów i bezpieczeństwa związanego z ICSI, uzyskane wyniki nie wskazują na zasadność rutynowego stosowania tej procedury w leczeniu niepłodności niezwiązanej z czynnikiem męskim. Zastosowanie ICSI w tego rodzaju niepłodności nie poprawia wyników ART w porównaniu z IVF.
- Metaanaliza 31 badań o wysokiej jakości (Sha 2018) wykazała, że transfer mrożonych zarodków (FET) wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań porodowych, takich jak: łożysko przednie (RR 0,61 [95% CI (0,43-0,88)]), odklejenie łożyska (RR 0,63 [95% CI (0,47-0,85)]), niska masa urodzeniowa (RR 0,74 [95% CI (0,69-0,79)]), bardzo niska masa urodzeniowa (RR 0,78 [95% CI (0,72-0,84)]), bardzo przedwczesny poród (RR 0,81 [95% CI (0,75-0,87)]), mała masa ciała w stosunku do wieku ciążowego (RR 0,63 [95% CI (0,60-0,66)]) i śmiertelność okołoporodowa (RR 0,88 [95% CI (0,79-0,99)]) w porównaniu ze stosowaniem transferu zarodków świeżych. Procedura FET wiązała się jednak ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia ciążowego (RR 1,44 [95% CI (1,16-1,78)]), krwotoku poporodowego (RR 1,28 [95% CI (1,14-1,44)]) i dużej masy ciała w stosunku do wieku ciążowego (RR 1,58 [95% CI (1,31-1,90)]), co budzi obawy dotyczące bezpieczeństwa kriokonserwacji zarodków, zwłaszcza że procedura ta jest coraz częściej stosowana. Mimo stałego rozwoju kriotechnologii na obecnym etapie rozsądnym wydaje się podejście polegające na kompleksowej analizie sytuacji podczas rozważenia zastosowania FET lub fET. Wybór FET lub transferu zarodków świeżych powinien zależeć od indywidualnej charakterystyki pacjentek, z uwzględnieniem np. wieku, diagnozy i historii.

Niepłodność niewyjaśniona

- Obecne dowody naukowe nie wykazują w sposób jednoznaczny różnic między stosowaniem inseminacji wewnątrzmacicznej (IUI), a stosunkiem płciowym o czasie (TI) w zakresie wskaźnika żywych urodzeń (LBR) (OR 1,60 [95% CI (0,92-2,78)] lub ciąż mnogich (MP) (OR 0,50 [95% CI (0,04-5,53)]) wśród par, u których stwierdzona została niepłodność niewyjaśniona, niezależnie od tego czy w protokole zastosowano hiperstymulację jajników, czy też nie (Verhulst 2016).
- W przypadku par o niewyjaśnionej niepłodności, zapłodnienie pozaustrojowe metodą in vitro (IVF) wydają się być bardziej skuteczne od ciąży spontanicznej (SP) (OR 22,00 [95% CI (2,56-189,37)]), w zakresie wskaźnika LBR. W opinii autorów nie ma jednak wystarczających dowodów naukowych na to, by wniosek ten mógł być uznany za konkluzyjny (Pandian 2015).
- W opinii większości autorów odnalezionych publikacji dostępna badania pozwalają wnioskować, iż procedura IVF wykazuje istotne statystycznie korzyści nad brakiem leczenia oraz metodą IUI

w uzyskiwaniu takich punktów końcowych jak: wskaźnik ciąży oraz wskaźnik LBR, wśród par ze zdiagnozowaną endometriozą lub niepłodnością niewyjaśnioną (Pandian 2015, Farquhar 2015, Nardelii 2014).

- Wśród kobiet leczonych wcześniej metodą IUI wraz ze stymulacją owulacji klonidyną (IUI+K) wydaje się, że metoda IVF jest bardziej skuteczna niż metoda IUI wraz ze stymulacją owulacji gonadotropinami (IUI+G) (OR 3.90 [95% CI (2.32-6.57)]). Niemniej jednak, u kobiet, które nie były dotychczas leczone na niepłodność nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków w zakresie przewagi skuteczności metody IVF nad metodą IUI+G lub IUI+K (Pandian 2015).
- Wskaźnik ciąży jest wyższy podczas stosowania gonadoliberyn w ramach protokołu długiego, w porównaniu z protokołem krótkim lub bardzo krótkim. Jednocześnie stwierdzić można, iż wszystkie dostępne gonadotropiny stosowane podczas ART, są równie skuteczne oraz bezpieczne (Farquhar 2016).
- Co więcej, to progesteron wydaje się najlepszym sposobem wsparcia fazy lutealnej, ponieważ wiąże się z wyższymi wskaźnikami LBR, jak również niższym wskaźnikiem niepożądanego hiperstymulacji jajników (Farquhar 2015).
- Obecnie odnajduje się także dowody na istotny wzrost klinicznych ciąży przy monitorowaniu przenoszenia zarodków metodą ultrasonograficzną, a także na wzrost wskaźnika LBR powiązany z użyciem w hodowli embrionalnej niskiego stężenia tlenu (Farquhar 2015).
- Dostępne dowody naukowe pozwalają wnioskować, iż śródplazmatyczna iniekcja plemnika (ICSI) zwiększa wskaźnik zapłodnień (RR 1,49; 95%CI:1,35-1,65). Inseminacja konwencjonalna wiązała się ze znamienym wzrostem ryzyka nieudanego zapłodnienia (TFF) vs ICSI (RR 8.22 [95% CI (4.44-15.23)]) wśród par, u których stwierdzono niepłodność niewyjaśnioną (Johnson 2013).

Niepłodność męska

- Obecne dowody naukowe są z kolei niewystarczające do tego, aby stwierdzić czy istnieje jakakolwiek różnica w skuteczności między różnymi metodami ART (dot. IUI, IVF, ICSI, TI oraz ciąży spontanicznej) mierzonej wskaźnikiem LBR, w leczeniu niepłodności męskiej. Nie wykazano różnic w zakresie wskaźnika żywych urodzeń (OR 1,34 [95% CI (0,77-2,33)]), jak również w zakresie wskaźnika ciąży (OR 1,68 [95% CI (1,00-2,82)]). Nie stwierdzono też różnic w zakresie wskaźnika żywych urodzeń między metodą IVF a IUI w cyklu naturalnym (OR 0,77 [95% CI (0,25-2,35)]) oraz w cyklu stymulowanym (OR 1,03 [95% CI (0,43-2,45)]) (Cissen 2016).
- Niemniej jednak odnalezione badania pozwalają stwierdzić, iż stosowanie metody docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (IMSI) zwiększa szansę na implantację zarodka o 50% oraz ciążę o 60% u par, u których stwierdzono męski czynnik niepłodności. W porównaniu z śródplazmatyczną iniekcją plemnika (ICSI) metoda docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (IMSI) przyczyniła się do istotnego wzrostu częstości implantacji (OR 2,88 [95% CI (2,13-3,89)]), wskaźnika ciąży (RR 2,07 [95% CI (1,22-3,50)]), jak również znacznego spadku częstości poronień (RR 0,31 [95% CI (0,14-0,00)] wśród par, u których nie powiodła się wcześniejsza próba ICSI (Setti 2014).

Niepłodność żeńska

- Obecnie nie odnajduje się dowodów naukowych, które jednoznacznie wskazałyby na jakąkolwiek różnicę w skuteczności klinicznej między metodami IUI, a dojajowodową perfuzją plemników (FSP) w leczeniu niepłodności innej, niż jajowodowa. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy metodą IUI a FSP w zakresie urodzeń żywych (OR 0.94 [95% CI (0.59-1.49)]) lub potwierdzonych klinicznie ciąży (OR 0.75 [95% CI (0.49-1.12)]). Nie wykazano także istotnej statystycznie różnicy między metodą IUI a FSP w zakresie ciąży mnogich (OR 0.96 [95% CI (0.44-2.07)]), poronień (OR 1,23 [95% CI (0,60-2.53)] lub ciąży pozamacicznych (OR 1,71 [95% CI (0.42-6,88)]) (Cantineau 2013).

Wpływ interwencji psychospołecznych na wynik leczenia ART

- Metaanaliza 15 RCT (Katyal 2021) wykazała, że niemedyczne, нефизыkalne interwencje psychospołeczne (takie jak: muzykoterapia, terapia oparta na ekspresywnym pisaniu, terapia poznawczo-behawioralna i interwencje umysł-ciało), w tym w szczególności długoterminowe interwencje o minimalnym czasie trwania 15 dni, wykazują umiarkowany, znamieny statystycznie korzystny wpływ na wskaźnik ciąży u niepłodnych kobiet i par leczonych za pomocą ART (RR 1,12 [95%CI (1,01-1,24)]). Uzyskane dane nie pozwalają jednak na wskazanie konkretnych interwencji o szczególnej skuteczności.
- Doradztwo psychologiczne zwiększa szanse pacjentów leczonych metodami ART na zajście w ciążę. Badania naukowe wykazują istotny statystycznie pozytywny efekt doradztwa psychologicznego na wskaźniki ciąży zarówno w zakresie szacowanego ilorazu szans (OR 3,85 [95% CI (2,49-5,96)]), jak i różnicy ryzyka (Maleki-Saghooni 2017)
- Z kolei wpływ interwencji psychologicznych, takich jak integracja stanu ciała i umysłu, a także interwencji edukacyjnych, w tym np. informacje o zabiegu, na zdrowie psychiczne pacjentów niepłodnych (depresja, lęk) jest wysoce niepewny ze względu na niską jakość oraz znaczącą heterogeniczność dostępnych danych (Verkuijlen 2016, Ying 2016)

Bezpieczeństwo

- Zapłodnienie metodami technik wspomaganego rozrodu (ART) wiąże się z występowaniem zwiększonego ryzyka powikłań ciążowych, niż ma to miejsce w przypadku ciąży naturalnych (Thomopoulos 2017, Palomba 2016, Qin-Wang 2015, Nardelli 2014). Wykazano wzrost ryzyka dla takich punktów końcowych, jak nadciśnienie ciążowe (+79% [95% CI (24%-157%)]), stan przedrzucawkowy PE (+75% [95% CI (50%-103%)]), oraz związanych z ciążą fenotypów nadciśnienia (+54% [95% CI:39%-70%]) niezależnie od tego, czy w wyniku zastosowanego leczenia potwierdzona została ciąża mnoga, czy pojedyncza.
- U dzieci poczętych metodami ART istnieje większe ryzyko wystąpienia wad wrodzonych w porównaniu z dziećmi poczętymi drogą naturalną. Niemniej jednak wnioski dostępnych metaanaliz w tym zakresie muszą być traktowane z dużą ostrożnością, ze względu na heterogeniczność dostępnych danych (Lacamara 2017, Qin_Sheng 2015, Hansen 2013).
- Ponadto, u dzieci poczętych w wyniku zapłodnienia wybranymi metodami ART wykazuje się niewielki, choć istotny statystycznie wzrost ciśnienia tętniczego krwi o 1,88 mm Hg ([95% CI (0,27-3,49)]) dla ciśnienia skurczowego oraz o 1,51 mm Hg [95% CI (0,34-2,70)] dla ciśnienia rozkurczowego, bez jednoczesnego wzrostu wartości BMI czy zaburzeń gospodarki lipidowej w okresie wczesnej młodości (Guo 2017).
- Dostępne dowody naukowe nie wskazują na to, aby wybrane metody ART zwiększały ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet (RR 0,91 [95% CI (0,74-1,11)]) (Sergentanis 2013).
- W porównaniu do kobiet, które zaszły w ciążę w sposób naturalny, kobiety korzystające z ART doświadczają większego poczucia niepokoju oraz gorszej jakości życia. Dotyczy to szczególnie kobiet, po nieudanych próbach leczenia metodą ART. Niemniej jednak, ze względu na ograniczenia metodologiczne dostępnych badań, jak również znaczne różnice między samymi badaniami, wnioski te muszą być traktowane z ostrożnością (Milazzo 2016, Gourounti 2015).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, opiniuję, jak na wstępie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.115.2021 „Wsparcie par, a w szczególności mężczyzn, wymagających wysokospecjalistycznej opieki oraz diagnostyki immunologicznej i genetycznej niepłodności wraz ze wsparciem inseminacji dla mieszkańców miasta Szczecina na lata 2022-2026” realizowany przez: Miasto Szczecin, Warszawa, luty 2022 oraz Aneksu „Programy z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności – wspólne podstawy oceny” z lutego 2022 r. oraz opinii Rady Przejrzystości nr nr 18/2022 z dnia 14 lutego 2022 roku o projekcie programu „Wsparcie par, a w szczególności mężczyzn, wymagających wysokospecjalistycznej opieki oraz diagnostyki immunologicznej i genetycznej niepłodności wraz ze wsparciem inseminacji dla mieszkańców miasta Szczecina na lata 2022-2026”.