

**Goserelina (Zoladex®)
w rozrodzie wspomaganym:
zahamowanie czynności przysadki
w przygotowaniu do superowulacji**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

maj 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 18

02-676 Warszawa

tel. +48 (22) 874 35 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Cytowanie:

[REDACTED] Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, maj 2013.

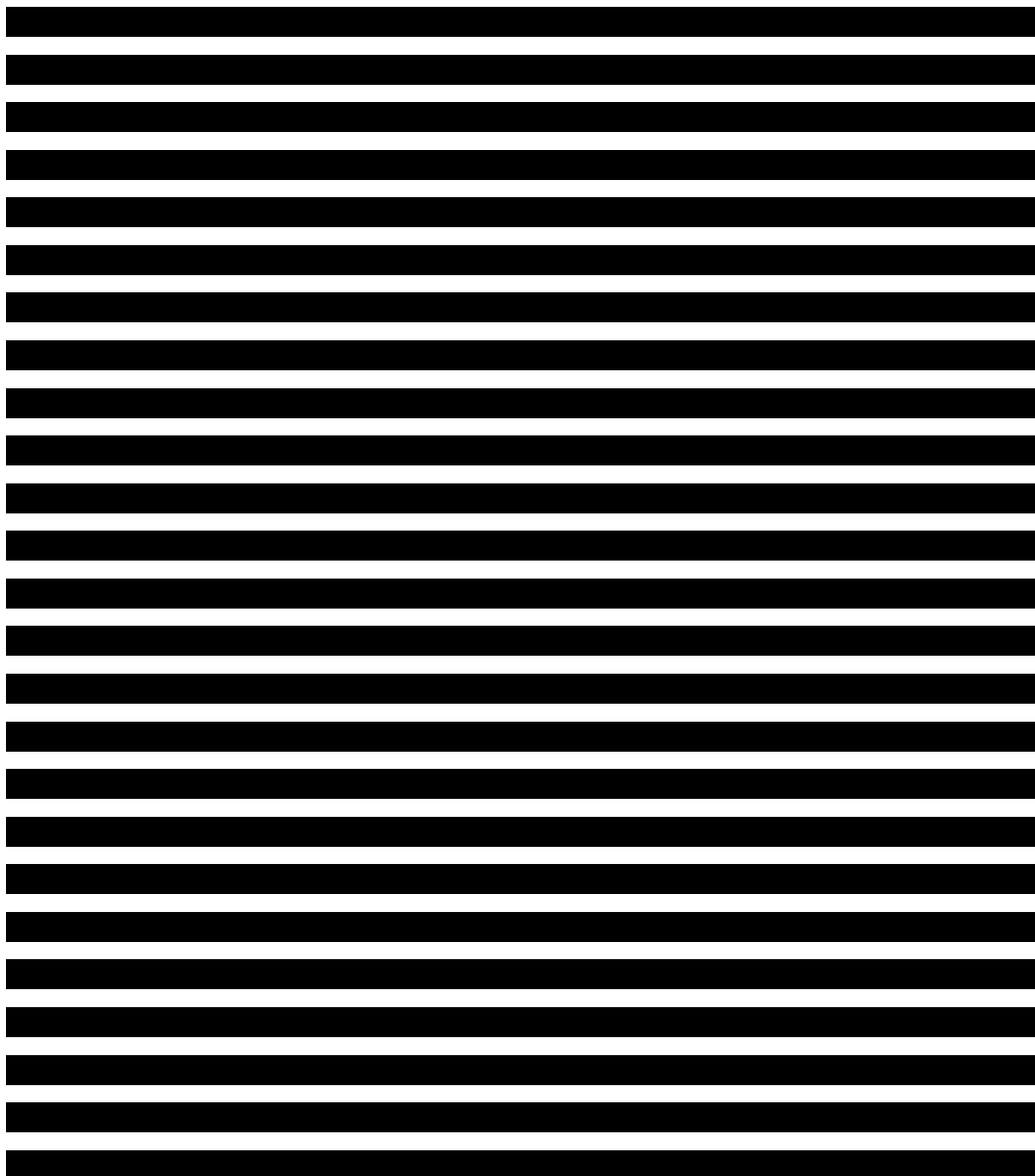
Słowa kluczowe

goserelina, agoniści gonadoliberyny, antagoniści gonadoliberyny, zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, rozród wspomagany, analiza problemu decyzyjnego

Spis treści

Słowa kluczowe	5
Spis treści	6
Skróty i akronimy	9
1 Cel analizy	10
2 Populacja (P)	11
2.1 Definicja jednostki chorobowej	11
2.2 Klasyfikacja	11
2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka	12
2.4 Objawy	14
2.5 Epidemiologia	14
2.6 Historia naturalna	17
2.7 Rokowanie	17
2.8 Rozpoznanie i diagnostyka	19
2.9 Leczenie niepłodności - zasady ogólne	20
2.9.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (2012 r.)	20
2.10 Postępowanie terapeutyczne w zahamowaniu czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym	23
2.10.1 Stymulacja owulacji	23
2.10.1.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (2012 r.)	24
2.10.1.2 Wytyczne European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE, 2008)	27
2.10.1.3 Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2004 r.)	28
2.10.1.4 Podsumowanie	30
2.10.2 Specyficzne rekomendacje dla gosereliny	32
3 Oceniana interwencja (I)	33
3.1 Dane produktu	33
3.2 Mechanizm działania	33
3.3 Zarejestrowane wskazania	34
3.4 Dawkowanie i sposób podania	35
3.5 Przeciwwskazania	35

3.6 Przedawkowanie..... 35
3.7 Działania niepożądane..... 36



5 **Efekty zdrowotne (0)**.....Error! Bookmark not defined.
6 **Aktualny status finansowania ze środków publicznych**..... 38
7 **Grupa limitowa**.....Error! Bookmark not defined.

8 Problem decyzyjny wg PICO	58
Aneks.....	58
Spis tabel.....	67
Spis rycin	68
Piśmiennictwo	Error! Bookmark not defined.

Skróty i akronimy

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AR	rozród wspomagany (ang. <i>assisted reproduction</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
GnRH	hormon uwalniający gonadotropinę (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
GOS	goserelina
HMG	ludzka gonadotropina menopauzalna (ang. <i>human menopausal gonadotrophin</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICSI	docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>)
IVF	zapłodnienie pozaustrojowe (ang. <i>in vitro fertilisation</i>)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing hormone releasing hormone</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OHSS	zespół nadmiernej stymulacji owulacji (ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych gosereliny (Zoladex® GOS, AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.) podawanej kobietom w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym (ang. *assisted reproduction, AR*).

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO w odniesieniu do zastosowania preparatu Zoladex® w rozrodzie wspomaganym*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

*PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja (P)

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Niepłodność to niezdolność do poczęcia dziecka. Wg *World Health Organization* (WHO) para może zostać uznana za bezpłodną, jeżeli po dwóch latach regularnego współżycia bez stosowania antykoncepcji kobieta nie zajdzie w ciążę (jeśli nie istnieją inne przyczyny, takie jak karmienie piersią lub brak miesiączki po porodzie).¹ Wg Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu niepłodność definiuje się jako niemożność zajścia w ciążę po roku utrzymywania stosunków płciowych bez użycia środków antykoncepcyjnych.²

Pragnienie posiadania potomstwa to podstawowy instynkt, umożliwiający kontynuację gatunku. Niepłodność dotyka około 60-80 mln par na świecie (według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia), stanowiąc rosnący problem zdrowotny i społeczny, mający istotne konsekwencje psychologiczne oraz ekonomiczne na poziomie osobistym i społecznym.³⁹

Rodzina i macierzyństwo podlegają szczególnej ochronie Państwa. Wynika to z przepisu art. 71 Konstytucji RP.³ Poza tym Art. 16 Deklaracji Praw Człowieka stanowi, iż prawo do posiadania potomstwa[†] jest podstawowym prawem człowieka.⁴

2.2 Klasyfikacja

Niepłodność dzieli się na pierwotną i wtórną. Niepłodność pierwotna występuje u pary, która nigdy nie miała dziecka. Niepłodność wtórna to niezdolność do poczęcia dziecka po poprzedniej ciąży.¹

Ze względu na duży zasięg problemu niepłodność została uznana przez WHO za chorobę społeczną o kodach ICD-10: N46 (niepłodność męska), N97 (niepłodność kobieca).²

Pod względem klinicznym można wyróżnić:⁴⁰

- niepłodność bezwzględna, występująca w od 7 do 15% przypadków, stanowiącą bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- ograniczenie sprawności rozrodczej o różnym stopniu nasilenia, które występuje w pozostałych przypadkach. Możliwe jest tu zastosowanie metod leczenia zachowawczego lub operacyjnego, a w przypadkach ich niepowodzenia, technik rozrodu wspomaganego medycznie.

[†] Poprzez odniesienie do małżeństwa i rodziny.

2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Według *European Society of Human Reproduction and Embryology* 20-30% przypadków niepłodności można wyjaśnić przyczynami fizjologicznymi u mężczyzn, 20-35% – przypadkami fizjologicznymi u kobiet, natomiast 25-40% – problemami obojga partnerów. W 10-20% przypadków przyczyna niepłodności nie jest znana.^{5,6}

Najczęstszymi przyczynami niepłodności kobiecej są problemy z owulacją, uszkodzenie jajowodów lub macicy oraz problemy z szyjką macicy. Wiek może być związany z niepłodnością, gdyż wraz z wiekiem kobiety spada jej naturalna płodność.⁷

Problemy z owulacją mogą być spowodowane przez następujące czynniki:

- brak równowagi hormonalnej;
- nowotwór lub torbiel;
- zaburzenia odżywiania, takie jak anoreksja i bulimia;
- spożywanie alkoholu lub narkotyków;
- problemy z funkcjonowaniem tarczycy;
- nadwaga;
- stres;
- intensywne ćwiczenia fizyczne, które powodują znaczną utratę tkanki tłuszczowej;
- niezwykle krótkie cykle miesięczne.⁷

Uszkodzenie jajowodów lub macicy może być spowodowane przez następujące czynniki:

- zapalenie narządów miednicy;
- wcześniejsze infekcje (uszkodzenie jajowodów po infekcji jest odpowiedzialne za 30-40% przypadków niepłodności u kobiet)⁸
- polipy w macicy;
- endometrioza lub mięśniak macicy;
- blizny lub zrosty;
- przewlekłe choroby medyczne;
- wcześniejsza ciąża pozamaciczna;
- wada wrodzona;
- stosowanie dietylostilbestrolu (może powodować problemy z płodnością u dzieci osoby stosującej).⁷

Niepłodność mogą powodować także nieprawidłowości w śluzie szyjki macicy.

Niepłodność męska występuje zwykle z powodu nieprawidłowości nasienia, nieprawidłowej liczby plemników lub problemów z ejakulacją. Nieprawidłowości nasienia obejmują wyjątkowo krótką żywotność plemników i/lub niską ich ruchliwość. Nieprawidłowości nasienia mogą być spowodowane przez następujące czynniki:

- zapalenie jąder;
- obrzęk żył w mosznie;
- nieprawidłowo rozwinięte jądra.⁹

Przyczyny niskiej liczby plemników lub braku plemników obejmują:

- wcześniejszą chorobą genetyczną;
- spożywanie alkoholu, tytoniu lub narkotyków;
- ciężkie zakażenie świnką po okresie dojrzewania;
- leczenie przepukliny;
- zaburzenia hormonalne;
- ekspozycję na trujące chemikalia;
- ekspozycję na promieniowanie;
- niedrożność jajowodów spowodowaną wcześniejszą infekcją;
- noszenie obcisłej bielizny;
- urazy okolic pachwin.⁹

Problemy z ejakulacją obejmują: przedwczesny wytrysk, wytrysk wsteczny, zaburzenia erekcji oraz komplikacje po radioterapii lub chirurgii. Pozostałe przyczyny niepłodności męskiej to: choroby przenoszone drogą płciową, infekcje układu moczowego i stosowanie niektórych rodzajów leków.⁹

Zmiany społeczne, czynniki socjoekonomiczne przyczyniają się do przesunięcia wieku kobiet i mężczyzn planujących pierwsze dziecko i wiążą się z ryzykiem narastania problemu niepłodności. Wiek kobiety jest najsilniejszym czynnikiem wpływającym na płodność, w nieco mniejszym stopniu dotyczy to mężczyzn.^{10,11} W populacji kobiet poniżej 30. roku życia ryzyko niepłodności nie przekracza 10%, wyraźny wzrost zauważalny jest po 35 roku życia, kiedy wynosi ono ponad 15%. W grupie 40-letnich kobiet niepłodność dotyczy ponad 30%.^{12,13}

Niepłodność związana jest także z czynnikami związanymi ze stylem życia, takimi jak palenie papierosów,¹⁴ masa ciała i stres. Do niepłodności prowadzić może także endometrioza, nosicielstwo chorób zakaźnych, przyczyny psychogenne i jatrogenne.³⁹ Wiek partnerki jest jednym z najczęściej występujących obecnie wyjaśnień niepłodności.⁵

Postęp w zakresie diagnostyki i leczenia niepłodności daje obecnie szanse na potomstwo parom, które jeszcze dwie dekady temu nie mogły doświadczyć rodzicielstwa.³⁹ Część z tych schorzeń bądź nieprawidłowości można wyeliminować poprzez odpowiednie leczenie farmakologiczne, leczenie zabiegowe oraz techniki rozrodu wspomaganego medycznie.²

2.4 Objawy

Objawem niepłodności jest brak zdolności do poczęcia dziecka. Para zmagająca się z trudnościami z zajściem w ciążę zwykle doświadcza kryzysu w związku, częściej obserwuje się zaburzenia nastroju. Niekiedy pary wymagają wsparcia psychologicznego już na początku procesu diagnostyczno-leczniczego. Aspekt psychologiczny niepłodności sam w sobie jest czynnikiem mogącym negatywnie wpływać na płodność i skuteczność stosowanych metod leczniczych oraz działa demotywująco na część par, przyczyniając się do odwlekania wdrażania kolejnych etapów leczenia.¹²

Pary objęte niepłodnością znacznie częściej dotknięte są depresją, zaburzeniami relacji społecznych i znacznie wyższym ryzykiem rozwodu w porównaniu do pełnych rodzin. Niepłodność może prowadzić do wystąpienia wielu innych problemów zdrowotnych, takich jak nerwica, bezsenność i choroby psychosomatyczne (powyższe zaburzenia psychiczno-emocjonalne mogą skutkować obniżoną samooceną oraz zmniejszoną produktywnością zawodową).⁴⁰

2.5 Epidemiologia

Ocenia się, że 60-80 mln par na świecie (wg danych WHO) dotkniętych jest stale lub okresowo problemem niepłodności. W społeczeństwach krajów wysoko rozwiniętych częstość niepłodności jest szacowana na 10 - 12% populacji.² Jedna na sześć par na całym świecie doświadcza problemów związanych z niepłodnością co najmniej raz w okresie rozrodczym życia. Według *European Society of Human Reproduction and Embryology* częstość występowania niepłodności szacuje się na 9% kobiet w wieku 20-44 lat na całym świecie.⁵

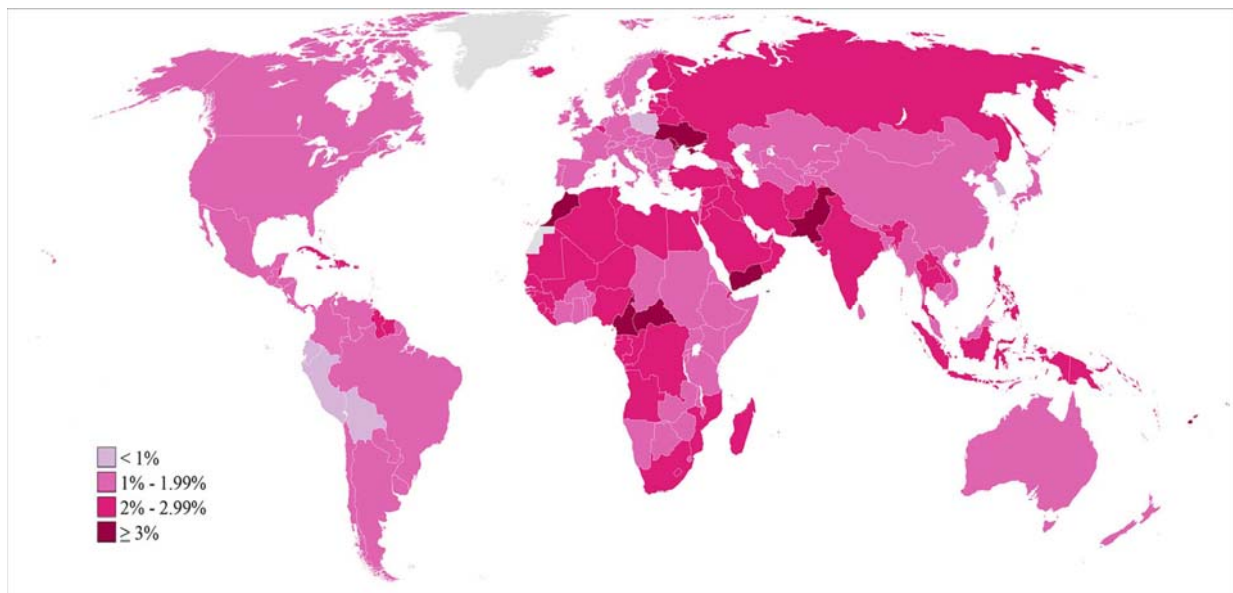
Częstość występowania niepłodności pierwotnej na podstawie badań przeprowadzonych w latach 1994-2000 w ponad 40 krajach wynosiła od 1,8% do 20,6% (odpowiednio w Gwatemali i Maroku), natomiast wtórnej – od 9,2% do 39,8% (odpowiednio w Wietnamie i Kambodży).¹⁵

W badaniu Mascarenhas 2012 oceniającym częstość występowania niepłodności w latach 1990-2010 w 101 krajach na podstawie 277 badań demograficznych i dotyczących reprodukcji (zarówno międzynarodowych, jak również narodowych i regionalnych) wykazano, że w 2010 roku 1,9% kobiet w wieku 20-44 lat, starających się o dziecko, nie było w stanie urodzić po raz pierwszy żywego dziecka (niepłodność pierwotna; 95%CI: 1,7%; 2,2%) oraz 10,5% kobiet starających się o dziecko po wcześniejszym urodzeniu żywego dziecka nie było w stanie urodzić kolejnego żywego dziecka (niepłodność wtórna; 95%CI: 9,5%; 11,7%). Poziomy niepłodności były podobne w latach 1990 i 2010. Obserwowano spadek częstości występowania niepłodności pierwotnej o 0,1 pkt procentowego (w roku 1990: 2,0% [95%CI: 1,9; 2,2]) oraz wzrost częstości występowania niepłodności wtórnej o 0,4 [95%CI: -0,8; 1,6] pkt procentowego (w roku 1990: 10,2% [95%CI: 9,3; 11,1]).¹⁶

Częstość występowania niepłodności pierwotnej jest wyższa wśród kobiet w wieku 20-24 lat (2,7% [95%CI: 2,4; 3,0] w 2010 roku) niż wśród kobiet w wieku 25-29 lat (2,0% [95%CI: 1,8; 2,2] w 2010 roku) oraz 30-44 lat (od 1,6% do 1,7% w 2010 roku). Częstość występowania niepłodności wtórnej gwałtownie wzrasta wraz z wiekiem, od 2,6% [95%CI: 2,3; 3,0] u kobiet w wieku 20-24 lat do 27,1% [95%CI: 24,7; 29,9] u kobiet w wieku 40-44 lat.¹⁶

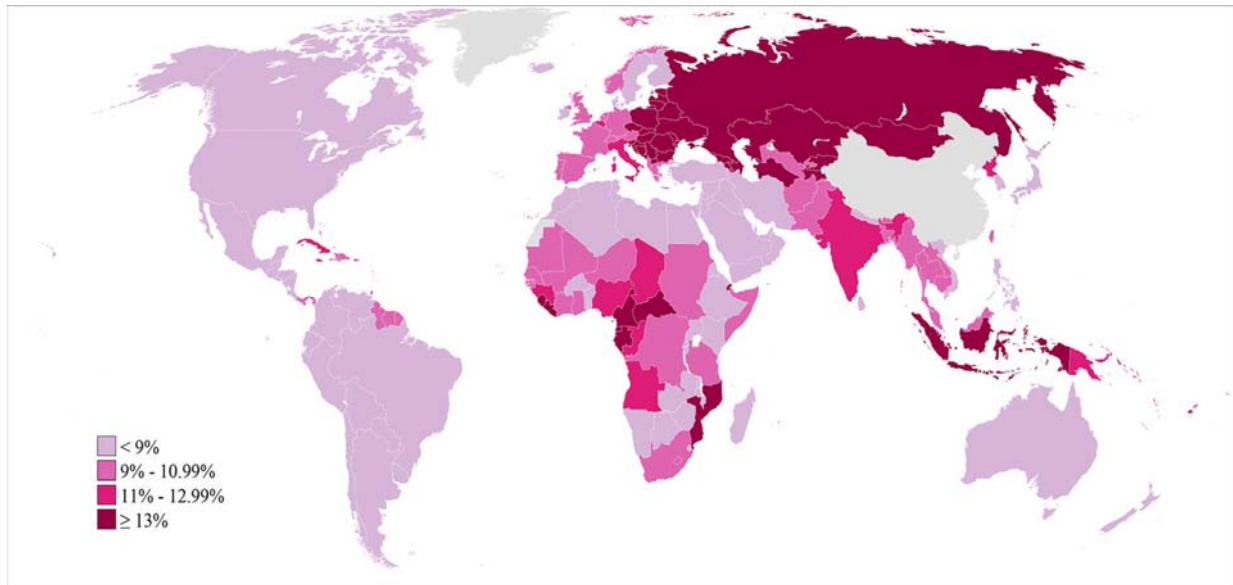
Częstość występowania niepłodności pierwotnej różni się w zależności od regionu świata. W 2010 roku najniższe szacunkowe częstości występowania niepłodności pierwotnej obserwowano w krajach o średnim dochodzie w Ameryce Łacińskiej (Peru, Boliwia, Ekwador, Salwador; 0,8-1,0%), a także w Polsce, Kenii i Korei (0,9-1,0%). Najwyższe częstości występowały w 13 krajach Europy wschodniej, Afryki północnej/bliskiego wschodu, oceanii i Afryki subsaharyjskiej ($\geq 3\%$; patrz poniższy rysunek).¹⁶

Ryc. 1. Częstość występowania niepłodności pierwotnej wśród kobiet starających się o dziecko w 2010 roku (źródło: Mascarenhas 2012).¹⁶



W 2010 roku częstości występowania niepłodności wtórnej $<6\%$ obserwowano w 8 krajach: Rwandzie, Jordanii, Peru, USA, Boliwii, Egipcie, Tunezji i Wietnamie. Częstości $>16\%$ obserwowano natomiast w 19 krajach w centralnej/wschodniej Europie i centralnej Azji oraz w 4 krajach w Afryce subsaharyjskiej (patrz poniższy rysunek).¹⁶

Ryc. 2. Częstość występowania niepłodności wtórnej wśród kobiet starających się o dziecko w 2010 roku (źródło: Mascarenhas 2012).¹⁶



Niepłodność dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym¹⁷ - zgodnie z czym wg Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w Polsce jest to około 1,5 mln par.¹⁸ W programie lekowym dla miasta Częstochowy wymienia się liczbę 1,2 - 1,3 mln par w Polsce.²

Za 40-60% przypadków odpowiada czynnik męski. W badaniu Bablok 2011 przeprowadzonym w 4 ośrodkach w Polsce (N=1 517) wykazano, że czynnik męski jest odpowiedzialny za 55,73% przypadków niepłodności wśród par z niepłodnością pierwotną.¹⁹

Jak podano w programie lekowym dla miasta Częstochowy,² wielkość populacji polskiej, wymagającej leczenia metodami IVF (zapłodnienie pozaustrojowe, ang. *in vitro fertilisation*)/ICSI (docytoplazmatyczna iniekcja plemnika, ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*) wynosi około 25 tysięcy par rocznie. Została ona obliczona na podstawie danych statystycznych [iloczyn wielkości populacji niepłodnej (1,3mln par) x odsetek par wymagających leczenia IVF/ICSI (2%)]² oraz danych porównawczych pochodzących z innych krajów i regionów (Czechy, Skandynawia), gdzie zapotrzebowanie na leczenie IVF/ICSI ocenia się na 600-800 cykli/mln mieszkańców.² W przypadku Częstochowy (238 tysięcy mieszkańców), wielkość niepłodnej populacji została oszacowana na około 8 000 par, zaś wielkość populacji wymagającej leczenia metodami IVF/ICSI - na około 160 par.²

Leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego może być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach, które zapewniają możliwość takiego leczenia oraz dysponują odpowiednią doświadczoną kadrą oraz odpowiednią aparaturą medyczną i w ostatnich latach wykonały co najmniej 200 programów zapłodnienia pozaustrojowego rocznie.²

2.6 Historia naturalna

Niepłodność jest chorobą szczególną. Dotyczy zawsze dwojga młodych osób i to w okresie ich największej aktywności życiowej. Brak możliwości realizacji jednego z najważniejszych pragnień każdego człowieka – posiadania potomka – wywiera silny wpływ na stan psychoemocjonalny pary. Chęć posiadania dziecka jest zwykle tak wielka, że często dominuje nad wszystkimi innymi problemami i ambicjami żywymi.²⁰ Niepłodność wywiera silnie negatywny wpływ na funkcjonowanie rodziny, stan emocjonalny pary, jej funkcjonowanie społeczne i zawodowe.²

Znaczne utrudnienie życia niepłodnych par stanowi dodatkowo ingerencja w ich problemy ze strony środowiska zewnętrznego. Często mało taktownie przejawiane zainteresowanie krewnych i znajomych wpływają niesłuchanie deprymująco. Dodatkowo negatywnie oddziałuje świadomość posiadania potomstwa w gronie rodziny czy przyjaciół, stając się przyczyną kompleksu niższości, budząc zazdrość i poczucie wstydu. Niepłodność partnerska jest czynnikiem indukującym przewlekły stres, co szczególnie negatywnie odciska się nie tylko na seksualności, ale i wszystkich innych pozapłciowych sferach codziennego życia, w tym pracy zawodowej, nauce, działalności twórczej czy rekreacji. Wśród niepłodnych par obserwuje się stany obniżonego nastroju o natężeniu proporcjonalnym do wydłużania się czasu nieskutecznego leczenia.²¹

Niepłodność jest poważnym problemem nie tylko młodych ludzi, ale także ogólnospołecznym i demograficznym.¹⁸

2.7 Rokowanie

Jak wykazują badania, u 84% par współżyjących regularnie, nie stosujących metod antykoncepcyjnych, współżycie doprowadzi do poczęcia dziecka w ciągu jednego roku; u dalszych 8% par do poczęcia dojdzie w ciągu drugiego roku starań.² Po upływie 2 lat regularnego współżycia 93% kobiet w wieku 18-32 lat zachodzi w ciążę. Najwyższa płodność kobiet przypada pomiędzy 20 a 25 rokiem życia, po czym następuje stopniowe jej obniżanie. Proces ten ulega wyraźnemu obniżeniu po ukończeniu 32 roku życia, zaś w wieku 45 lat jest bliskie zeru.²² W przodujących ośrodkach leczenia metodami rozrodu wspomaganego u kobiet powyżej 40 roku życia nie udaje się uzyskać wyniku wyższego niż 5% ciąż w przeliczeniu na cykl leczniczy. Jeszcze niżej oceniane jest prawdopodobieństwo urodzenia dziecka u kobiet po 45 roku życia, które kształtuje się na poziomie 2 - 3%.^{22†}

Na przełomie ostatnich lat zaburzenia płodności wykazują gwałtowną tendencję wzrostową i co roku na świecie przybywa około 2 milionów nowych niepłodnych par.

† Wiek 40 lat dla kobiet przyjęto jako wiek graniczny dla wykonywania procedury zapłodnienia pozaustrojowego finansowanej ze środków publicznych w ramach projektu programu „Leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2006 – 2008”.

Powyższy fakt wiąże się z wieloma czynnikami, które w znaczny sposób mogą wpływać na płodność: wzrost zachorowalności na choroby przenoszone drogą płciową (STD, *sexually transmitted diseases*) – głównie kraje rozwijające się, częsta zmiana partnerów seksualnych, wczesna inicjacja seksualna młodzieży, opóźnienie wieku planowania rodziny, narażenie na duży stres w życiu codziennym, jak również większa świadomość społeczna, z czym wiąże się wcześniejsze poszukiwaniem pomocy specjalistycznej przez pary małżeńskie.²³

Jest to poważny problem nie tylko młodych ludzi, ale także ogólnospołeczny i demograficzny. Dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym, w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej połowa z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego, prowadzonego przez przygotowaną do tego kadrę w ośrodkach stosujących właściwe metody diagnostyki i leczenia.¹⁸

Leczeniem niepłodności z wykorzystaniem metod rozrodu wspomaganego medycznie zajmuje się obecnie w Polsce ok. 47 podmiotów leczniczych, z czego około 30 prowadzi leczenie metodami zapłodnienia pozaustrojowego. Wysoki koszt przedmiotowych zabiegów czyni jednak świadczenia te niedostępnymi dla większości potrzebujących par.²

Zgodnie z pozytywnie zaopiniowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) ogólnopolskim programem „Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”, przy zakładanej skuteczności programu (szacunkowo 30%[§]), około 1 000 par nie zostanie rodzicami po zakończeniu 3 cykli leczenia (z czego wynika, że rodzicami zostanie ponad 400 par). Niemniej istnieją dane wskazujące na to, że część z nich doczeka się potomstwa w drodze adopcji bądź na skutek spontanicznej ciąży.³⁹ W przypadku programu dla Częstochowy prognozuje się, że w trakcie trwania jednego roku może się urodzić ok. 10 dzieci, ponieważ skuteczność IVF we wnioskowanej grupie wiekowej wynosi ok. 20%.⁴¹

Według danych *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) skuteczność zapłodnienia pozaustrojowego wynosi 20-40%. Skuteczność terapii zależy od wielu czynników, m.in. od wieku kobiety, jej masy ciała, towarzyszących chorób, odpowiedzi na stymulację hormonalną, jakości nasienia partnera i doświadczenia ośrodka w którym wykonywany jest zabieg.²⁴

[§] Średnia skuteczność tej metody sięga 30% porodów w przeliczeniu na transfer zarodków i jest zależna w głównym stopniu od wieku kobiety zgodnie z projektem Programu MZ.

2.8 Rozpoznanie i diagnostyka

Roczny okres oczekiwania na ciążę bez efektu jest wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki, która zawsze powinna dotyczyć obojga partnerów. W uzasadnionych medycznie przypadkach okres ten może ulec skróceniu. Wcześniejsze wdrożenie diagnostyki należy rozważyć, gdy wiek kobiety przekracza 35 lat, występują zaburzenia rytmu krwawień o charakterze oligo-, amenorrhea, istnieje podejrzenie endometriozy lub innej patologii narządu rodniego oraz gdy dodatkowo nakłada się czynnik męski niepłodności.²⁵

U kobiety powinno zostać przeprowadzone badanie podmiotowe, przedmiotowe z badaniem ginekologicznym, wybrane badania hormonalne oraz badania obrazowe.

Diagnostyka funkcji jajnika powinna obejmować wywiad dotyczący regularności krwawień miesięcznych i ocenę jajczkowania (pomiar stężenia progesteronu w środkowej fazie lutealnej oraz badanie ultrasonograficzne). Ze względu na trudności metodologiczne i/lub niską specyficzność nie rekomenduje się rutynowego stosowania metody wykrywania piku LH, badania śluzu szyjkowego ani pomiarów podstawowej temperatury ciała.

U kobiet regularnie miesiączkujących nie zaleca się także oznaczania stężeń prolaktyny ani wykonywania testu metoklopramidowego.

Badaniami obrazowymi o ustalonym znaczeniu w ocenie stanu anatomicznego narządu rodniego u kobiety (bez obciążeń w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i/lub badaniach dodatkowych) są ultrasonografia oraz histerosalpingografia (HSG) lub histerosalpingosonografia kontrastowa (HyCoSy). Przy klinicznym podejrzeniu zmian jajowodowych, celem ich weryfikacji, metodą z wyboru jest laparoscopia z badaniem drożności jajowodów, a przy podejrzeniu zmian macicznych - histeroscopia.

Test postkoitalny (PCT) jest badaniem trudnym do standaryzacji, jego rutynowe stosowanie nie zmienia postępowania i jako taki nie powinien być stosowany. Podobnie, brak jest dowodów potwierdzających celowość wykonywania biopsji i histologicznego datowania endometrium oraz wykonywania badań immunologicznych.^{18,25}

Stężenie progesteronu w surowicy krwi poniżej 2ng/ml w połowie fazy lutealnej (15-28 dzień) potwierdza brak owulacji w danym cyklu. Aby zdiagnozować przyczyny zaburzeń owulacji należy wykonać oznaczanie stężenia gonadotropin, AMH (hormon anty-Mülerowsk, który jest substancją produkowaną w jajnikach przez komórki ziarniste, które otaczają pęcherzyki zawierające niedojrzałe komórki jajowe), androgenów, prolaktyny i TSH (hormonu produkowanego przez przysadkę mózgową) w surowicy krwi.¹⁸

Endometrioza definiowana jest jako obecność ognisk endometrium położonych poza jamą macicy. Klasycznymi jej objawami są bóle podbrzusza, bolesne miesiączkowanie, bolesne stosunki płciowe oraz niepłodność. W badaniu ginekologicznym można spodziewać się tyłozgięcia macicy i jej ograniczonej ruchomości, obecności zmian w przydatkach oraz zgrubień i nierówności w sklepieniach pochwy. Metodą z wyboru w dia-

gnostyce endometriozy zlokalizowanej w miednicy mniejszej jest laparoscopia w połączeniu z badaniem histopatologicznym. Badania laboratoryjne nie mają większego znaczenia z powodu braku specyficznego markera biochemicznego endometriozy.²⁵

Diagnostyka płodności mężczyzn powinna obejmować podwójne badanie mikroskopijne nasienia wykonywane w odstępie 3 miesięcy. Do diagnozowania męskiej niepłodności nie są wymagane specjalistyczne metody badania nasienia.¹⁸

Ocena endokrynologiczna pacjenta i badanie USG powinny być wykonane po stwierdzeniu odchyień w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i (lub) badaniu nasienia. Minimum diagnostyczne stanowią pomiary stężeń gonadotropin, prolaktyny i testosteronu w surowicy.²⁵

2.9 Leczenie niepłodności - zasady ogólne

Wśród metod leczenia niepłodności o udowodnionej skuteczności wymienia się:²

- modyfikacja stylu życia;
- metody chirurgiczne;
- farmakologiczna indukcja jajczkowania;
- metody rozrodu wspomaganego medycznie.

Do technik zapłodnienia pozaustrojowego należą:³⁹

- zapłodnienie pozaustrojowe (IVF),
- docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ICSI)
- oraz docytoplazmatyczna iniekcja plemnika uprzednio wyselekcjonowanego przyżyciowo pod dużym powiększeniem (IMSI).

Zasady ogólne leczenia niepłodności, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, przedstawiono w rozdz. 2.9.1. Szczegółowe rekomendacje w odniesieniu do stymulacji owulacji przedstawiono w rozdz. 2.10.1.

2.9.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (2012 r.)¹⁸

Leczenie niepłodności związanej z endometriozą

W diagnostyce endometriozy zlokalizowanej w miednicy mniejszej stosuje się badanie laparoskopowe w połączeniu z badaniem histopatologicznym. Następnie, stosuje się laparoskopowe usunięcie endometriozy I i II stopnia, które poprawia znacznie odsetek zachodzenia w ciążę oraz płodność. Operacyjnego leczenia nie zaleca się w przypadku, gdy torbiel endometrium jest mniejsza niż 3 cm.

Leczenie niepłodności niewyjaśnionego pochodzenia

Postępowanie lecznicze w niepłodności niewyjaśnionego pochodzenia zależy od wieku pacjentki i czasu trwania niepłodności:

- u pacjentek poniżej 30 roku życia, u których czas trwania niepłodności nie przekracza 2-3 lat należy zastosować stymulację owulacji cytrynianem klomifenu do 6 cykli;
- w grupie wiekowej powyżej 30 roku życia zalecane jest wykonanie inseminacji domacicznej (umieszczenia nasienia partnera (lub obcego dawcy) w macicy kobiety) w cyklach stymulowanych cytrynianem klomifenu lub gonadotropinami (maksymalnie 6 cykli);
- w grupie pacjentek od 35-39 roku życia zaleca się wykonanie co najmniej 4 inseminacji domacicznych stymulowanych cytrynianem klomifenu lub gonadotropinami;
- u kobiet, u których nie stwierdzono ciąży po inseminacjach oraz u kobiet powyżej 39 roku życia zaleca się leczenie niepłodności w ramach programu pozaustrojowego.

Leczenie operacyjne niepłodności

Postępowanie operacyjne zaleca się w przypadku podejrzenia patologii jajowodów i innych zmian w obrębie macicy takich jak:

- błoniaste zrosty jajowodów;
- pogrubienie lub zwężenie jajowodów;
- mięśniaki macicy;
- polipy endometrialne (nie stwierdzono aby polipy wielkości do 2 cm zmniejszały szanse na zajście w ciążę);
- torbiele endometrialne jajników (u kobiet z torbielami o średnicy poniżej 3 cm nie zaleca się zabiegu operacyjnego ponieważ nie wpływa na polepszenie wyników leczenia niepłodności);
- zespół policystycznych jajników PCOS (leczenie laparoskopowe powinno być stosowane tylko u kobiet, które nie reagują na stymulację jajczkowania).

Brak nasienia

Zastosowanie nasienia dawcy rekomenduje się w przypadku azoospermii (braku plemników w ejakulacie), patologii nasienia i wymaga spełniania określonych zasad. Materiał musi pochodzić z banku nasienia, które spełniają wymogi dyrektywy Wspólnoty Europejskiej. Dawca powinien być zgodny z biorcą nasienia w zakresie grupy krwi i czynnika Rh oraz o ile to możliwe odpowiadać cechom partnera pacjentki w odniesieniu do rasy, grupy etnicznej, koloru oczu, masy ciała.

Inseminacja domaciczna

Do zabiegu kwalifikują się pacjentki, u których stwierdzono niepłodność idiopatyczną (niewiadomego pochodzenia), endometriozę I lub II stopnia bądź zaburzenia ejakulacji. Leczenie niepłodności za pomocą tej metody nie powinno przekraczać 4-6 cykli.

Zapłodnienie pozaustrojowe

Zapłodnienie pozaustrojowe ma najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod leczenia niepłodności.

Wskazania obejmują:

- czynnik jajowodowy;
- oporność na stymulację jajczkowania;
- brak efektów inseminacji;
- męski czynnik niepłodności;
- endometriozę.

Zapłodnienie pozaustrojowe stosuje się u płodnych par, u których jeden z partnerów jest nosicielem wirusa HIV bądź wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz gdy jedno z partnerów jest nosicielem wady genetycznej obciążającej przyszłe potomstwo lub, gdy partnerka stosuje terapię antynowotworową, która ogranicza płodność.

Według dyrektywy europejskiej co najmniej 6 miesięcy przed wykonaniem zapłodnienia pozaustrojowego wykonuje się u obojga partnerów testy serologiczne w kierunku zapalenia wątroby typu B i C oraz infekcji HIV. Ponadto, rekomenduje się wykonanie testów na obecność chlamydiezy i kiły.¹⁸

Stymulacja owulacji

Patrz rozdz. 2.10.1.1

Przeniesienie zarodka do macicy i suplementacja fazy lutealnej

W grupie młodych pacjentek zaleca się przeniesienie do jamy macicy jednego lub dwóch zarodków. Jedynie w wyjątkowych sytuacjach dopuszczalne jest przeniesienie 3 zarodków (dotyczy to kobiet w wieku ponad 40 lat). Pozostałe zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym muszą być kriokonserwowane.

Po kontrolowanej hiperstymulacji jajników do programu zapłodnienia pozaustrojowego zalecana jest suplementacja fazy lutealnej. Podawanie gestagenów rozpoczyna się dzień po pobraniu komórek jajowych i kontynuuje się do dnia testu ciążowego, wykonywanego 14 dni po punkcji. Do suplementacji stosuje się zarówno leki zawierające dydrogesteron jak i progesteron. Wyniki badań, wykazują, że mikronizowany progesteron stosowany dopochwowo jest równie skuteczny jak progesteron podawany domięśniowo. Nie wykazano, aby przedłużanie czasu stosowania gestagenów zwiększało odsetek ciąż i porodów czy też zmniejszało ryzyko poronienia. Brak jest również dowodów na większą skuteczność suplementacji fazy lutealnej po dodatkowym stosowaniu estradiolu, kwasu acetylosalicylowego, agonistów receptora (D2) dopaminy i (lub) heparyny drobnocząsteczkowej.

Mrożenie zarodków

Pozostałe zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym muszą być kriokonserwowane – metodą mrożenia wolnego albo witrifikacji. Program mrożenia zarodków zwiększa skumulowaną częstość urodzeń oraz umożliwia realizację programu transferu jednego zarodka.

Leczenie niepłodności u pacjentek z dysgenezją gonad lub przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników

Realną szansą na zajście w ciążę w tej grupie pacjentek jest podarowanie komórek jajowych lub adopcja zarodka. Dawcą komórki jajowej może być pacjentka stymulowana w programie pozaustrojowego zapłodnienia, która uzyska pełną informację o tej szczególnej procedurze i świadomie wyrazi zgodę na podarowanie anonimowo komórek innej pacjentce. Zarodki przenosi się do jamy macicy po substytucyjnym przygotowaniu endometrium do implantacji.

Naprotechnologia

Celem metody jest identyfikacja przyczyny niepłodności oraz jej leczenie z uwzględnieniem naturalnej gospodarki hormonalnej kobiety, przy użyciu powszechnie stosowanych metod diagnostycznych.

W terapii nie dopuszcza się stosowania inseminacji i zapłodnienia pozaustrojowego, tym samym metoda ta nie jest w stanie pomóc m. in. kobietom z niewydolnością jajników, zaawansowaną endometriozą, niedrożnością lub ograniczeniem drożności jajowodów, oraz w męskim czynniku niepłodności.

Proponowany w ramach naprotechnologii algorytm postępowania nie znajduje potwierdzenia w kontrolowanych badaniach klinicznych. Z tych powodów naprotechnologia nie może być postępowaniem rekomendowanym w leczeniu niepłodności.

2.10 Postępowanie terapeutyczne w zahamowaniu czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym

2.10.1 Stymulacja owulacji

Światowa Organizacja Zdrowia klasyfikuje zaburzenia owulacji na trzy grupy:²⁶

- grupa I: niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa (podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy);
- grupa II: zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka (głównie zespół policystycznych jajników);
- grupa III: niewydolność jajników.

Kontrolowana hiperstymulacja jajników (ang. *controlled ovarian hyperstimulation*, COH) jest zasadniczym etapem leczenia niepłodności technikami rozrodu wspomaganego. Ma

ona na celu uzyskanie dojrzałych komórek jajowych o wysokim potencjale reprodukcyjnym. Jest to jeden z podstawowych warunków osiągnięcia, na dalszym etapie leczenia, pożądaných wyników embriologicznych oraz klinicznych.²⁷

Stymulacja hormonalna ma na celu pobudzenie jajników do produkcji pęcherzyków jajnikowych zawierających komórki jajowe. Zwykle powstaje od kilku do kilkunastu takich pęcherzyków. Podczas stymulacji hormonalnej stosowane są 2 rodzaje leków. W pierwszym okresie pacjentka przyjmuje analogi hormonu podwzgórzowego (agoniści lub antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę, ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), czyli leki tłumiące przysadkę mózgową i własną czynność hormonalną pacjentki. W drugim okresie dochodzą gonadotropiny, pod wpływem których pęcherzyki jajnikowe zaczynają rosnać. W zależności od wieku pacjentki, poziomu FSH w surowicy krwi oraz obrazu jajników w USG zalecany jest jeden z trzech schematów:²⁸

- Długi protokół**

Analogi hormonu podwzgórzowego stosowane są od 21 dnia poprzedniego cyklu (po 20-dniowym przygotowaniu lekami antykoncepcyjnymi). Podawanie gonadotropin rozpoczyna się po ok. 14-20 dniach przyjmowania analogu hormonu podwzgórzowego.

- Krótki protokół

Stymulację zaczyna się od 2 dnia cyklu (analog hormonu podwzgórzowego). Od 3 dnia cyklu dołącza się gonadotropiny.

- Krótki protokół z antagonistą

Stosowanie gonadotropin rozpoczyna się od 2 dnia cyklu. Przyjmowanie antagonisty hormonu podwzgórzowego rozpoczyna się w trakcie stymulacji gonadotropinami. Czasem dodatkowo mogą być zlecane antyestrogeny (cytynian kłomifenu, tamoksyfen). Podaje się je przez kolejnych 5 dni na początku cyklu, począwszy od 2-5 dnia cyklu.

W poniższych rozdziałach zebrano szczegółowe rekomendacje dotyczące stymulacji owulacji.

2.10.1.1 Wytuczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (2012 r.)¹⁸

Stymulacja jajczkowania i protokoły stymulacyjne

Stymulacja jajników podczas leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia jest postępowaniem z wyboru. Zapewnia to optymalną szansę na ciążę.²⁹ Zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym nie powinno być proponowane jako metoda z wyboru ze względu na niską szansę powodzenia procedury.¹⁸

** Najczęściej stosowany zgodnie z publikacją Kuczyński 2005.²⁷

W stymulacji mnogiego jajczkowania stosowany jest:

- **protokół krótki z agonistami GnRH,**
- **protokół długi z agonistami GnRH,**
- protokół z antagonistami GnRH.

Protokół krótki polega na podawaniu agonisty GnRH od 1 dnia cyklu, a gonadotropin od 2 dnia cyklu.

W protokole długim agonistę GnRH podaje się od połowy fazy lutealnej poprzedniego cyklu, a gonadotropiny włącza się po miesiączce, po uzyskaniu desyngbilizacji przysadki mózgowej.

W protokole z antagonistą lek ten włącza się w 6 dniu cyklu stymulowanego gonadotropinami.

Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego.¹⁸ Wybór protokołu stymulacyjnego jest sprawą indywidualną. Przed podjęciem tej decyzji powinny być wzięte pod uwagę następujące czynniki:²⁹

- wiek pacjentki,
- rezerwa jajnikowa,
- świadomości pacjentki o korzyściach i wadach proponowanego protokołu,
- przewidywaną szansę na ciążę,
- doświadczenie lekarza prowadzącego,
- chęć i możliwość współpracy pacjentki,
- ewentualne wyniki poprzednich stymulacji,
- czynniki ekonomiczne.

Wykazano jednak, że kobiety z dobrym rokowaniem mogą osiągnąć większe korzyści po zastosowaniu protokołu długiego z agonistą GnRH. W grupie kobiet starszych, z małą rezerwą jajnikową, palących, lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z antagonistami GnRH. U kobiet, u których ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników jest znacznie zwiększone, korzystne może być zastosowanie protokołu z antagonistą GnRH. Niezależnie od grupy pacjentek, dodatkowe korzyści może przynieść zastosowanie preparatów gonadotropin posiadających aktywność LH, której głównym nośnikiem jest gonadotropina kosmówkowa (hCG) zawarta w HP-hMG.

Dawka początkowa gonadotropin powinna być ustalana indywidualnie. Celem stymulacji jest umożliwienie pobrania kilku dojrzałych komórek jajowych. hCG należy podać po stwierdzeniu pęcherzyków o wymiarach przekraczających 17-18 mm.

W stymulacji stosowane są następujące leki:²⁹

1. Analogi gonadoliberyny (GnRH):
 - preparaty krótko działające (najczęściej 1 – dniowe),
 - preparaty długo działające (najczęściej miesięczne);
2. Antagoniści gonadoliberyny:
 - preparaty jednodniowe,
 - preparaty działające 4 dni;
3. Leki stymulujące wzrost pęcherzyków w jajnikach (gonadotropiny):
 - uzyskane metodą rekombinacji genetycznej
 - preparaty rFSH,
 - preparaty rLH,
 - preparaty mieszane rFSH i rLH;
 - Gonadotropiny otrzymywane z moczu kobiet po menopauzie
 - FSH,
 - mieszane preparaty FSH i o aktywności LH;
4. Leki wywołujące „farmakologiczny pik LH”:
 - uzyskane metodą rekombinacji genetycznej (rhCG),
 - uzyskane z moczu kobiet ciężarnych (hCG),
 - analogi GnRH w cyklach z antagonistami.

2.10.1.2 Wytyczne European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE, 2008)³⁰

Indukcja/stymulacja owulacji

Indukcja owulacji ma na celu przywrócenie płodności u kobiet bez owulacji. Należy wziąć pod uwagę możliwości występowania innych czynników, takich jak czynniki męskie, czynniki powiązane z miednicą, waga lub zaburzenia odżywiania, stres lub nadmierne ćwiczenia. Należy wykonać co najmniej jedno badanie nasienia partnera kobiety i sprawdzić drożność jajowodów przed zaoferowaniem indukcji owulacji. Jeżeli nie ma żadnych problemów z miednicą lub jajowodami, właściwe może być wykonanie 3 cykli indukcji owulacji przed sprawdzeniem drożności jajowodów.

Jeżeli obecne są zaburzenia owulacji, leczenie oferowane jest zgodnie z etiologią:

1. Kobietom z niskim lub wysokim BMI powinno być najpierw zaoferowane poradnictwo w zakresie nawyków żywieniowych i stresu. Jest to również ważne dla osób cierpiących na zespół policystycznych jajników, u których może nastąpić wznowienie owulacji wraz z utratą wagi.
2. Cytrynian klomifenu pozostaje pierwszą linią leczenia i może być podawany do 12 miesięcy. Pacjenci powinni zostać poinformowani o niewielkim ryzyku ciąży mnogiej. U kobiet z cyklami bezowulacyjnymi z zespołem policystycznych jajników i BMI > 25, które nie odpowiedziały na leczenie klomifenem w monoterapii, można dodatkowo zaoferować metforminę.
3. Terapia gonadotropinami jest odpowiednia dla kobiet, u których nie uzyskano owulacji lub poczęcia za pomocą terapii antyestrogenowej (cytrynian klomifenu), lub z niewydolnością lub zaburzeniem podwzgórza. Dla tej ostatniej grupy odpowiednia jest również terapia pulsacyjna LHRH, która związana jest z mniejszym ryzykiem ciąży mnogiej. Niemniej jednak, każdy ośrodek przeprowadzający indukcję jajczkowania przy użyciu gonadotropin powinien posiadać urządzenia do regularnego monitorowania ultradźwiękami, i doświadczenie w monitorowaniu takich cykli.
4. Kobietom z hiperprolaktynemią należy zaoferować leczenie agonistą dopaminy, takim jak bromokryptyna lub karbegolina po sprawdzeniu czynności tarczycy i uregulowaniu wszelkich anomalii.

2.10.1.3 Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2004 r.)

Poniżej przedstawiono rekomendacje NICE dotyczące indukcji owulacji:^{26,††}

1. Anyestrogeny

Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO (zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka), takimi jak zespół policystycznych jajników, należy oferować leczenie cytrynianem klomifenu (lub tamoksyfenem) w pierwszej linii leczenia przez okres do 12 miesięcy, ponieważ prawdopodobne jest wywołanie owulacji. [A]

Kobiety należy poinformować o ryzyku występowania ciąż mnogich związanych ze stosowaniem cytrynianu klomifenu i tamoksyfenu. [B]

Kobiety z niewyjaśnionymi zaburzeniami płodności należy poinformować, że leczenie cytrynianem klomifenu zwiększa szansę na zajście w ciążę, ale jest to związane z ryzykiem wystąpienia ciąży mnogiej. [A]

Kobietom leczonym cytrynianem klomifenu należy zaoferować monitorowanie ultradźwiękami w ciągu co najmniej pierwszego cyklu leczenia w celu zapewnienia, że otrzymują dawkę, która minimalizuje ryzyko ciąży mnogiej. [GPP]

2. Metformina

Kobietom z cyklami bezowulacyjnymi z zespołem policystycznych jajników, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu i mają BMI > 25, powinno zaoferować się leczenie metforminą w skojarzeniu z cytrynianem klomifenu, ponieważ terapia ta zwiększa prawdopodobieństwo owulacji i odsetek ciąż. [A]

Kobiety przyjmujące metforminę powinny być poinformowane o efektach ubocznych związanych z jej stosowaniem (takich jak: nudności, wymioty i inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe). [GPP]

3. Nawiercanie jajnika (ang. *ovarian drilling*)

Kobietom z zespołem policystycznych jajników, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu należy zaoferować laparoskopowe nawiercanie jajników, po-

†† Stopnie zalecenia: A – bezpośrednia bazują na poziomie 1 dowodów; B – bezpośrednia bazują na poziomie 2 dowodów lub ekstrapolowana rekomendacja z poziomu 1 dowodów; C – bezpośrednia bazują na poziomie 3 dowodów lub ekstrapolowana rekomendacja z poziomu 1 lub 2 dowodów; GPP – praktyka kliniczna (ang. *good practice point*). Poziom dowód: 1a – dowód uzyskany z przeglądu systematycznego i z metaanalizy badań z randomizacją; 1b – dowód uzyskany z ≥ 1 badania z randomizacją; 2a – dowód uzyskany na podstawie co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania bez randomizacji, 2b – dowód uzyskany na podstawie co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego quasi-eksperymentalnego badania innego typu, 3 – dowód uzyskany na podstawie prawidłowo zaprojektowanego niedoświadczalnego badania, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji czy przypadki kliniczne.

nieważ jest tak samo skuteczne jak leczenie gonadotropinami i nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciąży mnogiej. [A]

4. Zastosowanie gonadotropin w terapii indukcji owulacji w zaburzeniach owulacji

Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO, takimi jak zespół policystycznych jajników, które nie mają owulacji pomimo leczenia cytrynianem kломifenu (lub tamoksyfenem), należy zaoferować leczenie gonadotropinami. Ludzka gonadotropina menopauzalna (ang. *human menopausal gonadotrophin*, HMG), hormon folikulotropowy uzyskiwany z moczu (ang. *urinary follicle-stimulating hormone*) i rekombinowany hormon folikulotropowy (ang. *recombinant follicle-stimulating hormone*) są równie skuteczne w uzyskiwaniu ciąży i powinny zostać rozważone w celu minimalizacji kosztów. [A]

Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO, takimi jak zespół policystycznych jajników, które mają owulację w wyniku leczenia cytrynianem kломifenu, ale nie zaszły w ciążę po 6 miesiącach leczenia, powinno zostać zaoferowane zapłodnienie wewnętrzmaciczne (ang. *intrauterine insemination*, IUI) stymulowane cytrynianem kломifenu. [A]

5. Zastosowanie gonadotropin podczas zapłodnienia pozaustrojowego

Ludzka gonadotropina menopauzalna, hormon folikulotropowy uzyskiwany z moczu i rekombinowany hormon folikulotropowy są równie skuteczne w uzyskiwaniu żywych urodzeń, kiedy są stosowane po zahamowaniu czynności przysadki jako części zabiegu zapłodnienia *in vitro*. Powinny zostać rozważone w celu minimalizacji kosztów. [A]

6. Analogi gonadoliberyny (ang. *gonadotropin-releasing hormone analogues*, aGnRH) w indukcji owulacji

Kobietom z zespołem policystycznych jajników, które są leczone gonadotropinami, nie należy oferować leczenia przy użyciu agonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny (leczenie współistniejące), ponieważ nie poprawia odsetka uzyskiwanych ciąży i jest związane ze zwiększonym ryzykiem hiperstymulacji jajników. [A]

7. Analogi gonadoliberyny podczas zapłodnienia pozaustrojowego

W celu zahamowania czynności przysadki jako części zabiegu zapłodnienia *in vitro*, zastosowanie agonisty gonadoliberyny dołączonego do stymulacji gonadotropinami, ułatwia kontrolę cyklu i powoduje większą częstość występowania ciąży niż w przypadku zastosowania gonadotropin w monoterapii. Z tego powodu zalecane jest rutynowe stosowanie agonisty gonadoliberyny w ramach długiego protokołu podczas zapłodnienia *in vitro*. [A]

Stosowanie antagonistów gonadoliberyny jest związane ze zmniejszeniem odsetka ciąży i dlatego nie jest zalecane poza badaniami klinicznymi. [A]

8. Hormony wzrostu jako leczenie pomocnicze w indukcji owulacji

Zastosowanie leczenia adjuwantowego hormonem wzrostu z agonistą gonadoliberyny i/lub HMG podczas indukcji owulacji u kobiet z zespołem policystycznych jajników, które nie odpowiadają na leczenie cytrynianem kломifenu nie jest zalecane, ponieważ nie wpływa na zwiększenie odsetek ciąż. [A]

9. Pulsacyjna terapia gonadoliberyną

Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy I wg WHO (niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa - podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy) powinno zostać zaoferowane pulsacyjne podawania GnRH lub gonadotropin z aktywności hormonu luteinizującego, ponieważ są skuteczne w indukcji owulacji. [B]

Skuteczność pulsacyjnej terapii GnRH u kobiet z zespołem policystycznych jajników opornym na leczenie cytrynianem kломifenu jest niepewne i nie jest w związku z tym rekomendowane poza badaniami klinicznymi. [A]

10. Agoniści dopaminy

Kobiety z zaburzeniami jajczkowania z powodu hiperprolaktynemii powinny otrzymać leczenie agonistami dopaminy, takimi jak bromokryptyna. Należy wziąć pod uwagę bezpieczeństwa stosowania w ciąży i minimalizację kosztów leczenia. [A]

11. Monitorowanie indukcji owulacji podczas terapii gonadotropinami

Kobiety, którym oferowana jest indukcja owulacji przy użyciu gonadotropin, powinny być poinformowane o ryzyku ciąży mnogiej i hiperstymulacji jajników przed rozpoczęciem leczenia. [C]

Monitorowanie ultradźwiękowe jajników w celu określenia wielkości pęcherzyków i ich liczby powinno być integralną częścią zarządzania pacjentami podczas leczenia gonadotropinami w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciąży mnogiej i hiperstymulacji jajników. [C]

12. Inne zagrożenia i efekty uboczne związane z środkami do indukcji owulacji

Kobiety, którym proponowana jest indukcja jajczkowania, należy poinformować, że możliwy związek pomiędzy terapią indukcji owulacji i rakiem jajnika pozostaje nieznanym. Należy ograniczyć stosowanie środków do indukcji owulacji do najniższych skutecznych dawek oraz najkrótszego czasu stosowania. [C]

2.10.1.4 Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie opisanych wytycznych w odniesieniu do miejsca agonistów gonadoliberyny (w wytycznych nie wymieniono konkretnych preparatów agonistów GnRH).

Tab. 1. Miejsca agonistów gonadoliberyny w wytycznych polskich i europejskich.

	PTG 2012	ESHRE 2008	NICE 2004
Analogi GnRH	stymulacja jajników podczas leczenia metodą pozaustrojowego (protokół krótki lub długi)	kobiety z niewydolnością lub zaburzeniem podwzgórza (terapia pulsacyjna)	w celu zahamowania czynności przysadki jako części zabiegu zapłodnienia in vitro (agonista GnRH dołączony do stymulacji gonadotropinami, protokół długi)

2.10.2 Specyficzne rekomendacje dla gosereliny

Poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania gosereliny w rozrodzie wspomaganym.

Brak opublikowanych, jasno sprecyzowanych rekomendacji i opinii wydanych przez organy regulacyjne nie wyklucza stosowania gosereliny lub innych terapii zgodnie z ich terapeutycznym wskazaniem. Tym bardziej, że lek stanowi uznany klinicznie i stały element procesu leczenia niepłodności.

- Rekomendacja NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)

Nie odnaleziono rekomendacji.³¹ Rutynowe stosowanie agonistów gonadoliberyny (bez podania konkretnych preparatów) podczas zapłodnienia pozaustrojowego in vitro jest rekomendowane przez NICE.²⁶

- Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé, Francja*)

Nie odnaleziono rekomendacji w analizowanym wskazaniu.³²

- Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia*)

Nie odnaleziono rekomendacji w analizowanym wskazaniu.³³

- Rekomendacja SMC (*Scottish Medicines Consortium, Szkocja*)

Nie odnaleziono rekomendacji.³⁴

- Rekomendacja CEDAC (*Canadian Expert Drug Advisory Committee, Kanada*)

Nie odnaleziono rekomendacji w analizowanym wskazaniu.³⁵

- Rekomendacja IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy*)

Nie odnaleziono rekomendacji w analizowanym wskazaniu.³⁶

3 Oceniana interwencja (I)

3.1 Dane produktu

Analizowaną interwencją jest goserelina (Zoladex®, AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.) podawana kobietom w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym (ang. *assisted reproduction*, AR).

Dane dotyczące gosereliny opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.³⁷

Tab. 2. Zestawienie danych dotyczących gosereliny.

Nazwa międzynarodowa	goserelina
Nazwa handlowa	Zoladex®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki stosowane w terapii hormonalnej (L 02 AE 03)
Postać	implant podskórny
Opakowanie handlowe	3,6 mg
Data dopuszczenia do obrotu	23 lutego 1994 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	06 września 2006 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	R/0823
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire SK 10 2NA Wielka Brytania

3.2 Mechanizm działania

Goserelina jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu – gonadoliberyny (LHRH – *luteinizing hormon releasing hormone*). W wyniku długotrwałego podawania goserelina hamuje wydzielanie przez przysadkę hormonu luteinizującego (LH), co prowadzi do zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i estradiolu u kobiet. Działanie to przemija po zakończeniu leczenia. Początkowo goserelina, podob-

nie jak inni antagoniści LHRH, może powodować przemijające zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i estradiolu u kobiet.

U mężczyzn mniej więcej po 21 dniach od pierwszego wstrzyknięcia implantu podskórnego stężenie testosteronu w surowicy zmniejsza się do wartości stężeń charakterystycznych dla stanu po kastracji. Podawanie kolejnej dawki co 28 dni podtrzymuje tę supresję. Prowadzi do regresji guza gruczołu krokowego i objawowej poprawy u większości pacjentów.

W kobiet stężenie estradiolu w surowicy zmniejsza się po 21 dniach od pierwszego wstrzyknięcia, supresja może być podtrzymywana dzięki podawaniu kolejnej dawki co 28 dni, a stężenie estradiolu jest porównywalne ze stężeniem obserwowanym u kobiet w okresie menopauzy. Ta supresja powoduje wywołanie reakcji na leczenie w przypadku zależnych od hormonów raka sutka, endometriozy i włókniaków macicy. U większości pacjentek dochodzi do ścięczenia endometrium, czego wyrazem jest zatrzymanie miesiączkowania.

Podczas leczenia lekami z grupy analogów LHRH u pacjentek może wystąpić menopauza. Rzadko, u niektórych pacjentek po zaprzestaniu leczenia nie powracała miesiączka.

U kobiet z włókniakami macicy i stwierdzoną niedokrwistością goserelina podawana równocześnie z preparatami żelaza powoduje zatrzymanie miesiączkowania, zwiększenie stężenia hemoglobiny oraz innych parametrów hematologicznych. Leczenie skojarzone oboma preparatami prowadzi do zwiększenia stężenia hemoglobiny o 1 g/l, większego niż w przypadku podawania tylko preparatów żelaza.³⁷

3.3 Zarejestrowane wskazania

Zarejestrowane wskazania gosereliny:

- rak gruczołu krokowego: goserelina jest wskazana w leczeniu raka gruczołu krokowego reagującego na leczenie hormonalne;
- leczenie raka sutka u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne;
- endometrioza: leczenie endometriozy, goserelina łagodzi objawy choroby, w tym ból, oraz zmniejsza wielkość i liczbę zmian endometrialnych;
- ścięczenie endometrium: goserelina jest wskazana do wstępnego ścięczenia endometrium przed planowanym zabiegiem ablacji lub resekcji endometrium;
- włókniaki macicy: w połączeniu z preparatami żelaza przed zabiegiem operacyjnym prowadzi do poprawy parametrów hematologicznych;
- rozród wspomagany: goserelina jest podawana w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji.³⁷

3.4 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli:

Jeden implant gosereliny 3,6 mg podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha, co 28 dni. Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, ani u pacjentów w podeszłym wieku.

Rozród wspomagany:

Goserelina w dawce 3,6 mg jest stosowana w celu zahamowania czynności przysadki, do momentu, gdy stężenie estradiolu w surowicy krwi odpowiada stężeniu występującym we wczesnej fazie folikularnej (około 150 pmol/l). Jest ono osiągnięte po około 7 do 21 dniach.

Po zahamowaniu czynności przysadki rozpoczyna się superowulację (kontrolowana stymulacja jajników) gonadotropiną. Zahamowanie czynności przysadki występujące po zastosowaniu antagonistów LHRH w postaci preparatów o długotrwałym działaniu jest bardziej stałe, co może powodować niekiedy konieczność zastosowania większej dawki gonadotropiny w celu wywołania owulacji. W odpowiednim momencie fazy folikularnej należy przerwać podawanie gonadotropiny i w celu wywołania owulacji podać ludzką gonadotropinę łożyskową (hCG). Kolejne procedury medyczne, takie jak pozyskiwanie komórek jajowych czy techniki zapłodnienia, należy prowadzić zgodnie z doświadczeniem danej kliniki specjalistycznej.³⁷

3.5 Przeciwwskazania

Gosereliny nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na goserelinę, którykolwiek składnik produktu, lub inne analogi LHRH.

Nie zaleca się stosowania gosereliny u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.³⁷

3.6 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Jeśli kolejna dawka gosereliny była podana za wcześnie lub była podana większa dawka leku niż zalecana, nie obserwowano klinicznie istotnych działań niepożądanych. Brak danych związanych z przedawkowaniem leku u ludzi. Próby wykonywane na zwierzętach wskazują, że nie ma innych działań oprócz zamierzonych terapeutycznych, wpływających na stężenie hormonów płciowych i na układ rozrodczy. Będą one bardziej nasilone podczas stosowania większych dawek gosereliny.

Jeśli nastąpi przedawkowanie, należy zastosować leczenie objawowe.³⁷

3.7 Działania niepożądane

Ogólne:

Obserwowano rzadkie przypadki reakcji typu nadwrażliwości, z anafilaksją włącznie.

Opisywano bóle stawowe, parestezje, wysypki skórne i łagodnym przebiegu, zwykle ustępujące samoistnie bez konieczności przerwania leczenia.

Sporadycznie u pacjentów leczonych gosereliną notowano zmiany w wartościach ciśnienia tętniczego, objawiające się jako niedociśnienie lub nadciśnienie. Zmiany są na ogół przejściowe, ustępują w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu. Bardzo rzadko była konieczna interwencja medyczna i trzeba było zaprzestać podawania leku.

Bardzo rzadko, po rozpoczęciu leczenia opisywano u pacjentów krwotoki przysadki, podobnie jak po innych lekach należących do tej grupy.

Rzadko może wystąpić reakcja w miejscu wkłucia objawiająca się niewielkim zasinieniem.

Mężczyźni:

Farmakologiczne działanie u mężczyzn wyraża się napadami zaczerwienienia twarzy i zmniejszeniem potencji, rzadko jednak jest konieczne zaprzestanie podawania leku. Sporadycznie są notowane przypadki obrzęku i bolesności sutków. Początkowo pacjenci z rakiem gruczołu krokowego mogą odczuwać nasilenie objawów kostnych. Objawy te przemijają po zastosowaniu leczenia objawowego. Zanotowano pojedyncze przypadki niedrożności moczowodów i ucisku na rdzeń kręgowy.

Stosowanie analogów LHRH u mężczyzn może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości.

Kobiety:

Farmakologiczne działanie u kobiet wyraża się uderzeniami gorąca i poceniem, zmniejszeniem popędu płciowego, rzadko jednak jest konieczne przerwanie leczenia. Występowały bóle głowy, zmiany nastroju z depresją włącznie, suchość pochwy i zmiany wielkości sutków. W początkowym okresie po zastosowaniu gosereliny mogą wystąpić krwawienia z dróg rodnych o różnym nasileniu i czasie trwania. Zazwyczaj zmiany te występują w pierwszym miesiącu po podaniu leku. Krwawienia te są prawdopodobnie spowodowane zmniejszeniem stężenia estrogenów we krwi i mijają samoistnie.

Początkowo pacjentki z rakiem sutka mogą odczuwać przemijające nasilenie objawów związanych z chorobą podstawową, które należy leczyć objawowo. U kobiet z włókniakiem może dojść do degeneracji takich zmian.

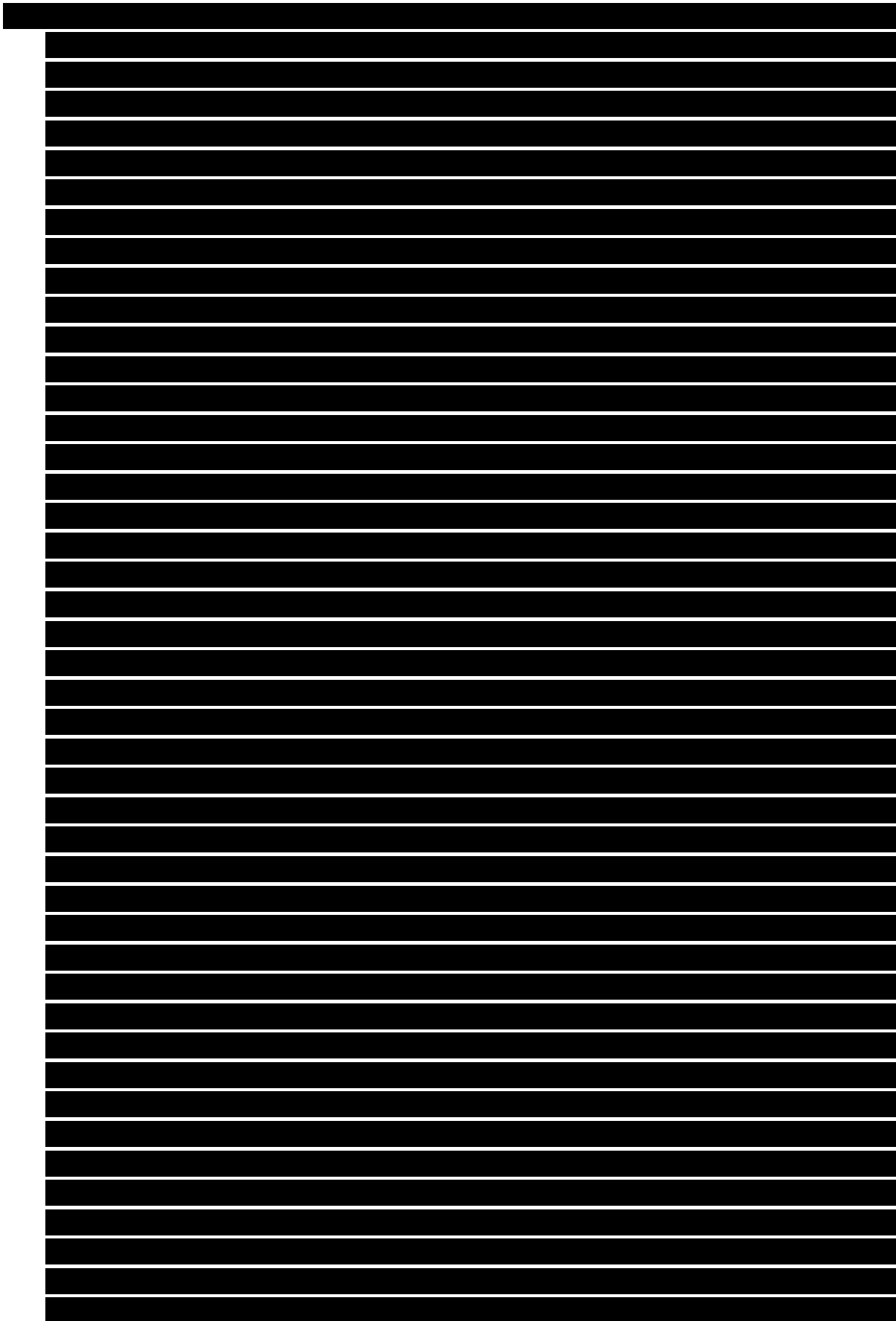
U pacjentek z rakiem piersi, u których występują przyrzuty do kości, w początkowym okresie leczenia, rzadko obserwuje się zwiększenie stężenia wapnia w surowicy.

Stosowanie analogów LHRH u kobiet może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości.

Bardzo rzadko u kobiet leczonych analogami LHRH występuje menopauza, a cykl miesięczny nie powraca po zakończeniu terapii. Najprawdopodobniej w tych przypadkach wystąpienie menopauzy było zjawiskiem fizjologicznym niezwiązanym z zastosowaniem leku.

Po zastosowaniu gosereliny i gonadotropiny w rozrodzie wspomaganym może wystąpić zespół nadmiernej stymulacji owulacji (OHSS), tak jak podczas stosowania innych antagonistów LHRH. W przypadku stosowania antagonistów LHRH w postaci implantu podskórnego do uzyskania zahamowania czynności przysadki może być konieczne podanie większej dawki gonadotropiny w celu uzyskania pożądanego działania. Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji owulacji pacjentka powinna podczas prowadzenia leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza, tak aby objawy świadczące o wystąpieniu tego zespołu były jak najwcześniej wykryte. Nasilenie zespołu nadmiernej stymulacji owulacji może zależeć od stosowanej dawki gonadotropiny. W przypadku wystąpienia OHSS może być konieczne zaprzestanie podawania ludzkiej gonadotropiny łożyskowej.

Po leczeniu antagonistami LHRH obserwowano występowanie torbieli pęcherzyka Graafa i torbieli jajnika. Torbiele były najczęściej bezobjawowe, miały różną wielkość, Większość z nich ulegała samoistnej resorpcji.³⁷



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

6 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego nie jest finansowane przez system powszechnych ubezpieczeń zdrowotnych, co w znacznym stopniu ogranicza dostęp ubezpieczonych do tego typu świadczeń.## Należy zauważyć, że metody te bardzo często stanowią jedyną drogę do uzyskania potomstwa. Ani procedura zapłodnienia pozaustrojowego, ani koszt leków stosowanych do indukcji owulacji nie są objęte refundacją ze środków publicznych.²

Dostęp do poradnictwa położniczego i ginekologicznego, w tym do badań laboratoryjnych i procedur diagnostycznych w ramach świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2011 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. Nr 111, poz. 653, z późn. zm.), jest finansowany ze środków publicznych.⁴⁰

Agencja Oceny Technologii Medycznych wydała 2 opinie na temat projektów Programów Zdrowotnych dotyczących leczenia niepłodności:³⁸

- rok 2013: „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” Ministerstwa Zdrowia^{39,40,49};
- rok 2012 „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014” miasta Częstochowa.⁴¹

Obydwie opinie były pozytywne.

„Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”³⁹

Program ten ma na celu zapewnienie równego dostępu do procedury zapłodnienia pozaustrojowego parom, u których stwierdzono niepłodność, a wyczerpały się lub nie istnieją inne metody jej leczenia. Warunkiem zakwalifikowania do udziału w Programie jest nieukończenie przez kobietę 40-tego roku życia. Jako cele pośrednie wskazano obniżenie liczby bezdzietnych par, zapewnienie najwyższego standardu leczenia niepłodności i zwiększenie jego skuteczności, poprawę trendów demograficznych. Koszty realizacji Programu (w latach 2013-2016), które mają być zapewnione w budżecie państwa, określono na kwotę 247 199 500 zł szacując, że z procedury zapłodnienia pozaustrojowego będzie mogło skorzystać około 15 tysięcy par.³⁹ Program ma być realizowany od 1 lipca 2013 r. do 30 czerwca 2016 r.⁴⁰

Zgodnie z przepisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. Nr 140, poz. 1143, z późn. zm.), leczenie niepłodności jest finansowane ze środków publicznych. Jednak wskazanie rozpoznań identyfikujących świadczenia gwarantowane nie oznacza, że wszystkie metody leczenia są finansowane ze środków publicznych, w tym procedura zapłodnienia pozaustrojowego.⁴⁰

Leczenie niepłodności jest w Polsce finansowane ze środków publicznych; do świadczeń gwarantowanych nie należą jednak zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, w tym zapłodnienie in vitro. Możliwość finansowania leczenia niepłodności metodą in vitro ze środków publicznych, przeznaczonych na realizację opiniowanego Programu, niewątpliwie stanowiła będzie o poprawie dostępności tego rodzaju procedur dla wielu par, dla których koszty leczenia są wciąż zbyt wysokie. Opiniowany projekt przewiduje finansowanie części biotechnologicznej procedury, leki do stymulacji nie będą aktualnie refundowane. Mając na uwadze powyższe, szacunkowo finansowane będzie ok. 70% całkowitego kosztu procedury.

Program przewiduje dofinansowanie do trzech cykli leczenia (w przypadku, gdy para zgłosi się pod koniec realizacji programu będzie miała wykonane tyle cykli, ile możliwe będzie w danym czasie⁴⁰). Kryteria kwalifikacji do Programu, w większej części pokrywają się z rekomendacjami PTMR (Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu). Towarzystwo zaleca rozpoczęcie leczenia po 12 stymulowanych cyklach bez efektu, natomiast w Programie wymaganych jest 6 cykli. Koszt pojedynczego cyklu został określony na maksymalną kwotę 7 510 zł.

Program zapłodnienia pozaustrojowego składa się z części klinicznej i biotechnologicznej. Część kliniczna związana jest ze sposobem przeprowadzenia kontrolowanej stymulacji jajczkowania. Wybór właściwej metody zależy od potencjału rozrodczego pacjentki oraz współistniejących nieprawidłowości w naturalnych procesach wytwarzania gamet. Ich rozpoznanie oraz wdrożenie odpowiedniego postępowania (terapia specyficzna, zindywidualizowana), umożliwi uzyskanie komórek jajowych o pełnym potencjale rozrodczym. Przebieg stymulacji wymaga oceny ultrasonograficznej (ocena liczby i średnicy wzrastających pęcherzyków) i oznaczania stężeń progesteronu oraz estradiolu w surowicy krwi jako wykładnika endokrynnej funkcji rozwijających się pęcherzyków Graafa. Po uzyskaniu przez dominujące pęcherzyki przedowulacyjne wielkości powyżej 18 mm i średniego stężenia estradiolu na poziomie 150-200 pg/pęcherzyk, podanie 5 000 - 10 000 jednostek gonadotropiny kosmówkowej zastępuje wyrzut hormonu luteinizującego.⁴⁰

Część biotechnologiczna zaczyna się pobraniem komórek jajowych, co ma miejsce 34 - 36 godzin po podaniu gonadotropiny kosmówkowej metodą punkcji jajników i pod kontrolą ultrasonografii. Warunkiem zapłodnienia komórki jajowej jest jej pełna dojrzałość jądrowa (stadium metafazy II-go podziału redukcyjnego) oraz cytoplazmatyczna. Przed inseminacją, komórki jajowe są inkubowane przez około 3 godziny, co umożliwia ich ostateczne dojrzewanie. Do komórek jajowych umieszczonych w płytce hodowlanej dodaje się około 100 000 plemników, a po 19-tu godzinach inkubacji ocenia się liczbę przedjądrzy. Ich obecność świadczy o dokonanym zapłodnieniu. W prawidłowo zapłodnionych komórkach jajowych stwierdza się dwa przedjądrza, a w przestrzeni okołozótkowej również dwa ciała kierunkowe. Około 28 - 32 godzin po zapłodnieniu dokonuje się pierwszy podział zarodkowy i widoczne są dwa blastomery. W drugiej dobie zarodki

składają się z 3 - 5 komórek, po kolejnych 48 - 72 godzinach osiągają stadium moruli i blastocysty. Do jamy macicy mogą być przenoszone zarodki w 2, 3 lub 5-tej dobie po zapłodnieniu. Rekomenduje się stosowanie standardów i rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu.⁴⁰

Liczba transferowanych zarodków oraz czas transferu zarodków do macicy powinny być uzależnione od potencjału rozrodczego i wieku kobiety oraz wyników embriologicznych. W jednym cyklu stymulowanego jajczkowania można zapłodnić do sześciu komórek jajowych u pacjentek do ukończenia 35 roku życia (u pacjentek powyżej 35 r.ż. nie ogranicza się liczby zapładnianych komórek jajowych). Program zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, dopuszcza transfer maksymalnie dwóch zarodków w jednej procedurze przeniesienia zarodków do macicy, przy czym:

- zaleca się transferowanie jednego zarodka, a jedynie w uzasadnionych klinicznie przypadkach dopuszcza się transfer dwóch zarodków;
- u pacjentek powyżej 35 roku liczba transferowanych zarodków może ulec zwiększeniu do dwóch;
- w przypadku zaistnienia przyczyn wykluczających wykonanie transferu w cyklu stymulowanym wszystkie zarodki są przechowywane.

Zarodki są kriokonserwowane na etapie blastocysty. Zarodki te mogą być przenoszone do macicy w kolejnych cyklach naturalnych kobiety lub cyklach przygotowanych farmakologicznie. U kobiet do ukończenia 35. roku życia jednocześnie można przenieść jeden kriokonserwowany zarodek w czasie kolejnego cyklu naturalnego lub indukowanego farmakologicznie, natomiast u kobiet, które ukończyły 35. rok życia jednocześnie można przenieść do macicy nie więcej niż dwa kriokonserwowane zarodki w czasie jednego transferu.⁴⁰

Średnia skuteczność metody wspomaganego rozrodu sięga 30% porodów na transer zarodków i jest zależna w głównym stopniu od wieku kobiety.⁴⁹

Po ocenie efektów realizacji Programu w ostatnim roku jego funkcjonowania możliwe będzie ewentualne kontynuowanie realizacji procedury zapłodnienia pozaustrojowego w ramach programu zdrowotnego ustanowionego na podstawie art. 48 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych bądź jako świadczenie gwarantowane finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.⁴⁹

Monitorowanie efektów programu będzie się odbywać w oparciu o następujące wskaźniki⁴⁹

- wskaźnik ciąż;
- wskaźnik ciąż wielopłodowych;
- wskaźnik urodzeń;
- odsetek zespołów hiperstymulacyjnych.

Kryteria kwalifikacji do Programu i wykluczenia z niego oraz kosztorys i inne dodatkowe informacje przedstawiono w Aneksie.

„Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014”^{41,2}

Populację programu stanowi ok. 160 par, które nie mogą zrealizować planów rozrodczych poprzez naturalną koncepcję. Za cele główne przyjęto:⁴¹

- Leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego w oparciu o określone standardy postępowania i procedury medyczne,
- Poprawę dostępu mieszkańców Częstochowy do usług medycznych w zakresie leczenia niepłodności.

Jako cele szczegółowe wskazano:⁴¹

- obniżenie odsetka par bezdzietnych w populacji częstochowskiej,
- zapewnienie najwyższego standardu leczenia pacjentom,
- zwiększenie skuteczności leczenia,
- obniżenie kosztów ponoszonych przez pacjentów,
- osiągnięcie korzystnych trendów demograficznych oraz zachowań społecznych.

Zespół ekspertów ocenia, że koszt jednej procedury zapłodnienia pozaustrojowego wynosi średnio 5000-7000 zł; bez uwzględnienia kosztów leczenia farmakologicznego, którego koszt wynosi ok. 4.000 zł (dotyczy to leków do indukcji owulacji, które nie są refundowane; koszt ten jest spójny z kosztem wymienionym w projekcie Programu Ministerialnego na lata 2006-2008²²). Ani procedura zapłodnienia pozaustrojowego, ani koszt leków stosowanych do indukcji owulacji nie są objęte dofinansowaniem ze środków publicznych.²

Program obejmuje dofinansowanie do wysokości 80% kosztów (łącznie nie więcej niż 3000 zł) co najmniej jednej procedury zapłodnienia pozaustrojowego obejmującej przy najmniej przeprowadzenie następujących elementów:²

- stymulacji mnogiego jajczkowania;
- wykonanie punkcji pęcherzyków jajowych;
- znieczulenie ogólne podczas punkcji;
- pozaustrojowe zapłodnienie i nadzór nad rozwojem zarodków in vitro;
- transfer zarodków do jamy macicy.

Jeżeli procedura z powodów medycznych zakończy się na wcześniejszym etapie to dofinansowanie obejmuje przeprowadzone do tego etapu elementy, również w wys. do 80%

zł (łącznie nie więcej niż 3000zł). Program zakłada możliwość jednorazowego dofinansowania do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego pod warunkiem przeprowadzenia co najmniej jednej procedury. Pozostałe koszty procedury ponoszą pacjenci.²

Do programu zostaną zakwalifikowane pary nie mogące zrealizować planów rozrodnych poprzez naturalną koncepcję, które spełniają następujące kryteria:⁴¹

- wiek kobiety mieści się w przedziale 20-37 lat wg rocznika urodzenia;
- zostały zakwalifikowane do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego przez Realizatora Programu, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu;
- poddały się wcześniej leczeniu niższego rzędu, które zakończyło się niepowodzeniem lub posiadają bezpośrednie wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego,
- pozostają w związku małżeńskim;
- posiadają zameldowanie stałe na terenie Częstochowy przynajmniej od roku.

Para małżeńska może skorzystać z jednokrotnego dofinansowania w okresie realizacji programu. Program zaplanowany został na lata 2012-2014. W całości finansowany ma być z budżetu miasta Częstochowa. Roczny koszt programu w 1. roku (ostatni kwartał 2012) wynosi 110 tysięcy złotych.⁴¹

Program ten stanowi drugą edycję programu leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy. W pierwszej przeznaczono 110 tysięcy złotych na zabiegi dla 36 par. Pełną procedurę przeszło jednak zaledwie 12 par (w tym 1 przypadek potwierdzonej ciąży), pozostałe nie zostały zakwalifikowane do zabiegu ze względów medycznych. Przewidziane dofinansowanie na parę wynosiło 3 tys. zł z budżetu miasta.⁴²

Istnieją również doniesienia o programach lokalnych dofinansowania leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego w innych miastach (Szczecin,^{43,44} Łódź⁴⁵).



[REDACTED]

[Redacted content]

8 Problem decyzyjny wg PICO

Zapowiedziany przez Ministerstwo Zdrowia i pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” niewątpliwie poprawi dostępność tego rodzaju procedur dla wielu par, dla których koszty leczenia są wciąż zbyt wysokie. Program Ministerialny, przewiduje finansowanie jedynie części biotechnologicznej procedury, zaś leki niezbędne do jej przeprowadzenia nie będą w jego ramach refundowane. W związku z tym finansowane będzie ok. 70% całkowitego kosztu procedury

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2012**Error! Bookmark not defined.** wskazują, że stymulacja jajników podczas leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego jest postępowaniem z wyboru, gdyż zapewnia optymalną szansę na ciążę.⁴⁶

Zoladex (goserelina) 3,6 mg należy do grupy agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRHa z ang. gonadotropin-releasing hormone agonist). Podawany jest kobietom w celu zahamowania czynności przysadki, w ramach kontrolowanej hiperstymulacji jajników, która jest zasadniczym etapem leczenia niepłodności technikami rozrodu wspomaganego. Ma ona na celu uzyskanie dojrzałych komórek jajowych o wysokim potencjale reprodukcyjnym. Jest to jeden z podstawowych warunków osiągnięcia, na dalszym etapie leczenia, pożądaných wyników embriologicznych oraz klinicznych

Warto przy tym zwrócić uwagę, że goserelina oraz inni agoniści GnRHa, są powszechnie stosowani (w ramach procedury in-vitro) w innych krajach europejskich. W Niemczech odsetek chorych leczonych agonistami GnRHa w ramach zapłodnienia pozaustrojowego raportowany w rejestrze (publikacja Bals-Pratsch 2010⁴⁷; analiza danych z lat 1998-2008) wyniósł 64,24%. Z kolei we Francji aż 95,70% cykli było wykonanych z użyciem agonistów GnRHa.⁴⁸

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i ekonomicznych konsekwencji stosowania gosereliny (Zoladex®, AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.) podawanej kobietom w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym.

[Redacted content]

[REDACTED]

Aneks

Przed przystąpieniem do Programu u par należy wykonać:⁴⁹

- 1) testy serologiczne w kierunku infekcji wirusami zapalenia wątroby B i C oraz HIV;
- 2) testy serologiczne w kierunku infekcji *Chlamydia trachomatis*;
- 3) testy serologiczne w kierunku kiły;
- 4) oznaczenia grupy krwi kobiety i czynnika Rh.

Kwalifikacja do zapłodnienia pozaustrojowego⁴⁰

Z Programu będą mogli skorzystać:

1. pary, u których stwierdzono i potwierdzono dokumentacją medyczną, bezwzględną przyczynę niepłodności lub nieskuteczne zgodne z rekomendacjami i standardami praktyki lekarskiej leczenie niepłodności w okresie 12 miesięcy poprzedzających zgłoszenie do Programu (z zastrzeżeniami wskazanymi poniżej), a kobieta w dniu zgłoszenia do Programu nie ukończyła 40-tego roku życia. Wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego obejmują:
 - a) czynnik jajowodowy:
 - u pacjentek z trwałym uszkodzeniem jajowodów,
 - u pacjentek zdyskwalifikowanych z powodu braku szansy na powodzenie leczenia operacyjnego niepłodności,
 - u pacjentek z upośledzoną funkcją jajowodów przy zachowanej drożności lub po nieskutecznej operacji mikrochirurgicznej;
 - b) czynnik jajnikowy niepłodności:
 - brak ciąży po co najmniej sześciu cyklach farmakologicznej indukcji jajczkowania;
 - c) endometrioza:
 - I, II stopień, tak jak niepłodność niewyjaśniona (patrz niżej),
 - III, IV stopień, tak jak czynnik jajowodowy;
 - d) niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (idiopatyczna):
 - u kobiet do ukończenia 35 roku życia, jeżeli trwa więcej niż 24 miesiące,
 - u kobiet powyżej 35 roku życia, jeżeli trwa więcej niż 12 miesięcy;
 - e) czynnik męski:
 - w przypadku stwierdzenia gęstości plemników poniżej 3 mln./m1 nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 12 miesięcy,
 - w przypadku stwierdzenia gęstości plemników 3 - 15 mln./m1 nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 24 miesiące;

2. pacjenci z odroczoną płodnością z powodów onkologicznych oraz zakaźnych (osoby, u których w wyniku leczenia lub z innych powodów może dojść do utraty płodności w przyszłości).

Kryteria wykluczenia stanowią:⁴⁰

1. brak możliwości wystymulowania lub pobrania komórek rozrodczych od jednego z partnerów;
2. potencjalne ryzyko braku prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania: (hormon folikulotropowy - FSH powyżej 15 mU/mL w 2-3 dniu cyklu lub hormonu antimullerowski AMH poniżej 0,5 ng/mL);
3. nieodpowiednia odpowiedź na prawidłowo przeprowadzoną stymulację jajczkowania, czego wyrazem był brak pozyskania komórek jajowych w 2 cyklach stymulacji;
4. nawracające utraty ciąży w tym samym związku;
5. wady macicy bezwzględnie uniemożliwiające donoszenie ciąży;
6. brak macicy.

W ramach Programu para ma prawo skorzystać trzykrotnie ze zindywidualizowanej procedury wspomaganego rozrodu. Kolejny cykl pobrania i zapłodnienia komórki jajowej nie może być wykonany bez wykorzystania (wszystkich) wcześniej uzyskanych i przechowywanych zarodków.⁴⁰ Po zakwalifikowaniu pary do zapłodnienia pozaustrojowego wszystkie procedury są finansowane w ramach programu.⁴⁹

Realizacja części klinicznej w ramach programu gwarantuje dostęp do usług medycznych:

- 1) koniecznych badań laboratoryjnych,
- 2) badań dodatkowych

- w celu optymalnego i bezpiecznego przeprowadzenia kontrolowanej indukcji jajczkowania oraz oceny skuteczności indukcji.

Część biotechnologiczna obejmuje:⁴⁹

- 1) pobranie komórek jajowych,
- 2) zapłodnienie pozaustrojowe
- 3) hodowlę zarodków,
- 4) transfer zarodków do macicy,
- 5) przechowywanie zarodków.

Rejestr⁴⁹

Planowane jest utworzenie rejestru prowadzonego na podstawie art. 20 ust. 1 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. Nr 113, poz. 657, z późn. zm.). Podmiotem prowadzącym rejestr będzie minister właściwy do spraw

zdrowia, natomiast podmiotem odpowiedzialnym za funkcjonowanie systemu teleinformatycznego jest Centrum Systemów Informatycznych Ochrony Zdrowia.

Ze względu na zakres raportowanych danych rejestr będzie zawierał w szczególności następujące dane:

- dane identyfikujące realizatora;
- dane identyfikujące pacjenta;
- spełnianie kryteriów włączenia do programu lub obecność kryteriów wykluczenia;
- zestaw kluczowych danych opisujących proces leczenia;
- zestaw kluczowych danych embriologicznych zapewniających monitorowanie liczby uzyskanych gamet, powstających, przenoszonych oraz przechowywanych zarodków;
- zestaw kluczowych danych opisujących wynik leczenia w postaci testów i wyników badań świadczących o ciążach biochemicznych, klinicznych, przebiegu ciąży i porodów, zdrowia noworodków.

Dane osobowe przetwarzane w rejestrze podlegają ochronie na poziomie wysokim.

Kosztorys⁴⁹

Koszty realizacji Programu obejmują koszty procedur zapłodnienia pozaustrojowego objętych Programem oraz koszty funkcjonowania rejestru utworzonego prowadzonego na podstawie art. 20 ust. 1 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. Nr 113, poz. 657, z późn. zm.).

Koszty realizacji Programu w latach 2013 — 2016 z budżetu państwa z części pozostającej w dyspozycji Ministra Zdrowia wyniosą: 247 199 500 zł; w tym: środki bieżące wynosić będą 247 009 500 zł, a środki majątkowe 190 000 zł.

W Programie przyjęto, że skuteczność każdej próby wynosi 30%. W pierwszym roku leczenie, składające się maksymalnie z trzech prób, rozpocznie 2 000 par, w drugim ok. 5 500 par, a w trzecim ok. 7 500 par.

Koszt pojedynczego cyklu został określony na maksymalną kwotę 7 510 zł w oparciu o poniższą kalkulację:

Rodzaj usługi	Koszt jednostkowy	Średnia liczba świadczeń	Koszt całkowity
część kliniczna, w tym:	-	-	2 310 zł
wizyty lekarskie	35 zł	6	210 zł
badania USG	50 zł	6	300 zł

Rodzaj usługi	Koszt jednostkowy	Średnia liczba świadczeń	Koszt całkowity
badania estradiolu	25 zł	6	150 zł
badania progesteronu	25 zł	6	150 zł
punkcja jajników	800 zł	1	800 zł
znieczulenie anestezjologiczne	400 zł	1	400 zł
badania w kierunku chorób zakaźnych	30 zł	10	300 zł
część biotechnologiczna, w tym:	-	-	5 200 zł
preparatyka nasienia	400 zł	1	400 zł
zapłodnienie IVF/ICSI średnio	1 500 zł	1	1 500 zł
hodowla zarodków	1 300 zł	1	1 300 zł
przeniesienie zarodków	1 000 zł	1	1 000 zł
przeniesienie kriokonserwowanych zarodków	1 000 zł	1	1 000 zł
razem	-	-	7 510 zł

Szacunkowe koszty realizacji w poszczególnych latach kształtują się następująco:

Koszt realizacji programu w 2013 r.	
koszt świadczeń	32 668 500 zł
<ul style="list-style-type: none"> koszt pojedynczego cyklu liczba cykli 	7 510 zł 4 350
koszt rady	15 000 zł
<ul style="list-style-type: none"> koszt pojedynczego posiedzenia szacowana liczba posiedzeń 	7 500 zł 2
koszt rejestru	370 000 zł
<ul style="list-style-type: none"> utworzenie i uruchomienie rejestru zakup sprzętu 	180 000 zł 190 000 zł

Koszt realizacji programu w 2013 r.

koszt całkowity	33 053 500 zł
------------------------	----------------------

Koszt realizacji programu w 2014 r.

koszt świadczeń	82 610 000 zł
-----------------	----------------------

- koszt pojedynczego cyklu 7 510 zł
- liczba cykli 11 000

koszt rady	30 000 zł
------------	------------------

- koszt pojedynczego posiedzenia 7 500 zł
- szacowana liczba posiedzeń 4

koszt rejestru	18 000 zł
----------------	------------------

- miesięczne koszty eksploatacyjne 1 500 zł

koszt całkowity	82 658 000 zł
------------------------	----------------------

Koszt realizacji programu w 2015 r. (oraz do dnia 30.06.2016 r.)

koszt świadczeń	131 425 000 zł
-----------------	-----------------------

- koszt pojedynczego cyklu 7 510 zł
- liczba cykli 17 500

koszt rady	45 000 zł
------------	------------------

- koszt pojedynczego posiedzenia 7 500 zł
- szacowana liczba posiedzeń 6

koszt rejestru	18 000 zł
----------------	------------------

- miesięczne koszty eksploatacyjne 1 500 zł

koszt całkowity	131 488 000 zł
------------------------	-----------------------

Przy założeniu realizacji Programu na rzecz 15 tys. par, szacunkowych kosztów pojedynczego cyklu na maksymalnym poziomie 7 510 zł, kosztów utrzymania rejestru oraz kosztów związanych z udziałem członków Rady Programowej w posiedzeniach ° wydatki szacuje się na maksymalnym poziomie 247 199 500 zł, w związku z czym taka kwota zostanie zarezerwowana na realizację Programu. Koszty związane z utworzeniem i utrzymaniem rejestru będą ponoszone przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia.

Rada Programowa⁴⁹

Minister właściwy do spraw zdrowia powołuje Radę Programową, która będzie składała się z co najmniej pięciu osób, w tym autorytetów nauki w dziedzinie wspomaganego rozrodu. Zadaniem Rady będą:

- ewaluacja, monitorowanie i ocena stopnia osiągnięcia celów Programu;
- merytoryczna ocena realizacji poszczególnych elementów Programu;
- przedstawienie propozycji podziału środków na poszczególne zadania, w ramach kwoty zaplanowanej na Program w danym roku budżetowym;
- inicjatywa w zakresie wprowadzenia do Programu nowych zadań;
- określenie mierników monitorowania oczekiwanych efektów realizacji Programu;
- udział w pracach komisji konkursowych mających na celu wybór realizatorów zadań Programu;
- opracowywanie raportów dla ministra właściwego do spraw zdrowia, zawierających wszechstronną ocenę Programu, rocznych w terminie 30 dni po upływie roku kalendarzowego, a raportu końcowego w terminie 40 dni od daty zakończenia Programu.

Kontynuacja działań podjętych w programie⁴⁹

Po ocenie efektów realizacji Programu w ostatnim roku jego funkcjonowania możliwe będzie ewentualne kontynuowanie realizacji procedury zapłodnienia pozaustrojowego w ramach programu zdrowotnego ustanowionego na podstawie art. 48 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych bądź jako świadczenie gwarantowane finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Program będzie podlegał w trakcie jego trwania stałemu monitorowaniu i doskonaleniu zapisów.

W przypadku kontynuacji programu kontynuowane będzie także finansowanie rejestru. Po przyjęciu ustawy o zapłodnieniu pozaustrojowym należy rozważyć przekształcenie utworzonego rejestru w rejestr obejmujący informacje ze wszystkich jednostek świadczących zadania z zakresu zapłodnienia pozaustrojowego w Polsce.

Spis tabel

Tab. 1. Miejsca agonistów gonadoliberyny w wytycznych polskich i europejskich.....	31
Tab. 2. Zestawienie danych dotyczących gosereliny	33
Tab. 3. Stosowanie agonistów GnRH w ramach protokołów stymulacyjnych.* Error! Bookmark not defined.	
Tab. 4. Kontekst analizy wg schematu PICO.	Error! Bookmark not defined.

Spis rycin

Ryc. 1. Częstość występowania niepłodności pierwotnej wśród kobiet starających się o dziecko w 2010 roku (źródło: Mascarenhas 2012). ¹⁶	15
Ryc. 2. Częstość występowania niepłodności wtórnej wśród kobiet starających się o dziecko w 2010 roku (źródło: Mascarenhas 2012). ¹⁶	16

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

