

BARBARA DOLIŃSKA \*

## Naprotechnologia – przekłamanie czy nieporozumienie?

### Naprotechnologia – przekłamanie czy nieporozumienie?

Wpisując w wyszukiwarce internetowej <http://www.pro-life.pl/?a=pages&id=146>, natkniemy się na apel dotyczący naprotechnologii i *in vitro*. Obie metody mają pomóc parom, które mimo długotrwałych prób nie mogą doczekać się potomstwa, ale ich wartości tak medyczne, jak i etyczne przedstawiane są w apelu całkowicie odmiennie. Procedura zapłodnienia pozaustrojowego opisywana jest jako sprzeczna z ekologią prokreacji i niezgodna, nie tylko z Konstytucją RP, ale również z obowiązującym w naszym kraju kodeksem karnym. Metodę *in vitro*, zdaniem sygnatariuszy apelu, dyskwalifikuje nie tylko jej niezgodność z obowiązującym prawem i porządkiem społecznym, ale również nieporównywalnie gorsza prognoza stanu zdrowia dzieci urodzonych w wyniku tej metody, w porównaniu z dziećmi poczętymi *in vivo*. Zgodnie z intencją sygnatariuszy apelu kierowanego do Sejmu RP, procedura zapłodnienia pozaustrojowego winna zostać ustawowo zakazana i zastąpiona skuteczniejszą, mniej szkodliwą, ekologiczną i nowoczesną metodą diagnozowania i leczenia niepłodności, jaką jest naprotechnologia.

Pod apelem tym podpisało się 100 naukowców i nauczycieli akademickich. Lista sygnatariuszy apelu prawdopodobnie wzrosnie, a to za sprawą powszechnego korzystania z poczty elektronicznej, przy pomocy której tekst apelu wraz z listą sygnatariuszy jest kolportowany.

Na szczególną uwagę zasługują tak kompetencje osób sygnujących apel, jak i skuteczność metody leczenia niepłodności alternatywnej do procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Tym bardziej że zgodnie z tekstem dokumentu jest ona skuteczniejsza od niedawno nagrodzonej Nagrodą Nobla metody *in vitro*.

W niniejszym tekście pragnę odnieść się do dwóch aspektów apelu, pomijając kwestię stanu zdrowia dzieci urodzonych w wyniku ART<sup>1</sup>, której więcej miejsca poświęcałam w innej pracy (Dolińska, 2009). Zakładam, że w sprawie tak istotnej jak polityka pro-

---

\* Dr Barbara Dolińska, Instytut Psychologii, Uniwersytet Wrocławski

<sup>1</sup> Terminem ART (*Assisted Reproductive Technology*) od 2006 roku określane są techniki wspomaganego rozrodu oparte na procedurze zapłodnienia pozaustrojowego (Zegers-Hochschild i in., 2006).

kreacyjna i określające ją regulacje prawne opinie powinny być starannie wyważone, a fachowość osób kształtujących postawy wobec zasadności penalizacji metody *in vitro* i zastąpienie jej naprotechnologią, bezsporna.

Równie ważnym zagadnieniem wydaje się potwierdzenie, iż ponad wszelką wątpliwość naprotechnologia stanowi realną alternatywę dla procedury zapłodnienia pozaustrojowego.

Zacznijmy zatem od tego, kto podpisał się pod wspomnianych apelem. Nie chodzi tu przy tym o kwestie personalne (nazwiska), ale o kompetencje sygnatariuszy.

### **Sygnatariusze apelu w sprawie *in vitro* i naprotechnologii**

Baza danych Ośrodka Przetwarzania Informacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego pozwoliła mi na określenie dyscypliny i specjalności zdecydowanej większości osób podpisanych pod apelem (tab. 1).

Ponieważ apel dotyczy zagadnień medycznych, należałoby oczekiwać, że właśnie przedstawiciele tej dyscypliny będą stanowić najliczniejszą grupę jego sygnatariuszy. Jest tak istotnie, ale liczba przedstawicieli nauk medycznych nie jest duża – pod apelem podpisało się 11 takich osób. W dodatku zdecydowana większość z nich reprezentuje specjalności odległe od zagadnień rozrodczości. Co zaskakujące, druga co do częstości występowania w apelu grupa uczonych reprezentuje nauki filologiczne (10 osób). Nie wiele mniej liczne grono uczonych (8 osób) reprezentuje mechanikę. Jeśli przyjąć, że nauki dla niej pokrewne to: budownictwo (3 osoby), automatyka i robotyka (2 osoby) oraz budowa i eksploatacja maszyn (2 osoby), to właśnie przedstawiciele tych nauk stanowią najliczniejszą grupę sygnatariuszy apelu. Stosunkowo licznie reprezentowani byli też pedagodzy (7 osób), zootechnicy (5 osób) i historycy (5 osób). Warto zwrócić uwagę, że mimo podnoszonego w apelu zarzutu niezgodności procedury *in vitro* z kodeksem karnym i wynikającą stąd koniecznością zakazu procedury pod apelem widnieją podpisy tylko dwóch przedstawicieli nauk prawnych, w dodatku, o specjalnościach luźno związanych z treścią apelu. Apel podpisało też tyłuż teologów, ilu fizyków i psychologów (po cztery osoby).

Trudno dziwić się, że kilkudziesięciu lub nawet stu ludzi nauki podpisuje się pod tekstem, z którego jednoznacznie wynika, że ponieważ istnieje metoda skuteczniejsza, tańsza i bezpieczniejsza niż *in vitro*, zatem należy ją upowszechnić, rezygnując z terapii bardziej zawodnej, droższej i niekorzystnej dla zdrowia i rozwoju dzieci. Racjonalność decyzji o złożeniu podpisu w sprawie optymalizacji technik rozrodo zdaje się tym większa, że przecież Polska jest krajem o bardzo niskim przyroście naturalnym i wysokim odsetku par niepłodnych (ESHRE, 2010).

Czy jednak rzeczywiście poparcie dla idei naprotechnologii przy jednoczesnym dyskredytowaniu procedury *in vitro* jest racjonalne? Spróbujmy przyjrzeć się faktom.

Tabela 1. Wykaz dyscyplin i specjalności sygnatariuszy apelu w sprawie *in vitro* i naprotechnologii

Liczba	Dyscyplina KBN	Specjalność
4	Agronomia	Uprawa roślin, historia roślin
2	Automatyka i robotyka	Mechatronika, napęd i sterowanie pneumatyczne
2	Biologia	Ekologia człowieka, ochrona przyrody, ornitologia, dydaktyka biologii
2	Budowa i eksploatacja maszyn	Konstrukcja i budowa przyrządów pomiarowych
3	Budownictwo	Mechanika budowli, dynamika konstrukcji, diagnostyka dynamiczna, konstrukcje budowlane, aerodynamika budowli
4	Fizyka	Akustyka, fizyka komputerowa, radiospektroskopia, fizyka teoretyczna, teoria magnetyzmu
2	Geografia	Geochemia, geomorfologia, geografia fizyczna
1	Informatyka	–
2	Matematyka	Statystyka matematyczna, funkcje gięte, teoria aproksymacji
8	Mechanika	Dynamika mechaniczna budowli, konstrukcja i budowa maszyn, termodynamika, mechanika lotu
2	Nauki chemiczne/technologia chem.	Fizykochemia nieorganiczna, analityczne oznaczanie i rozdział jonów metali ciężkich, analiza chemiczna
1	Nauki farmaceutyczne/nauki historyczne	Etyka, historia farmacji, historia nauki
10	Nauki filologiczne	Historia literatury polskiej XIX w., językoznawstwo polskie, językoznawstwo słowiańskie, historia literatury, filologia polska, dydaktyka literatury, dydaktyka języka polskiego
3	Nauki filozoficzne	Etyka, filozofia niemiecka, filozofia polityczna, historia filozofii, logika
5	Nauki historyczne	Historia średniowieczna Europy, historia nowożytna, historia średniowieczna powszechna, źródłoznawstwo
1	Nauki kultury fizycznej	Teoria sportu
11	Nauki medyczne	Patofizjologia, dermatologia i wenerologia, patomorfologia, zdrowie publiczne, zarządzanie w ochronie zdrowia, public relations, medycyna pastoralna, biochemia, psychiatria, immunologia, pediatria, transfuzjologia, neurochirurgia, neurotraumatologia

cd tabeli 1.

2	Nauki prawne	Finanse, prawo administracyjne, prawo finansowe, kryminalistyka
4	Nauki teologiczne	Wychowanie seksualne, teologia moralna, etyka teologiczna, teologia pastoralna
1	Ogrodnictwo	Rośliny ozdobne
7	Pedagogika	Historia techniki, wychowanie estetyczne, poradnictwo, teoria wychowania, terapia JJPLCARR, nauki o sztukach pięknych, informacja naukowo-techniczna, dydaktyka ogólna, metodyka kształcenia zawodowego, pedagogika medialna, pedagogika pracy, dydaktyka techniczna
1	Nauki o polityce	Propaganda
4	Psychologia	Spółeczna, wychowawcza, małżeństwa, rodziny, psychoprofilaktyka społeczna
4	Socjologia/ ekonomia	Teoria/socjologia wychowania, socjologia kultury, socjologia religii, socjologia rodziny, badania rynku, ekonometria, demografia statystyczna
5	Zootechnika	Żywnienie zwierząt, paszoznawstwo, gospodarka paszowa, fizjologia zwierząt, hodowla trzody chlewnej, technologia produkcji trzody chlewnej

### Czym jest naprotechnologia?

W literaturze polskojęzycznej szczegółowe informacje dotyczące naprotechnologii<sup>2</sup> można znaleźć w pracach pod redakcją Domżał-Drzewieckiej i Gałęziowskiej (2007) oraz Lichtenberg-Kokoszki, Janiuk i Dzierżanowskiego (2009). Wstępny etap diagnozy odbywa się w oparciu o model Creightona i polega na analizie parametrów (biomarkerów) płodności, dzięki czemu po kilku miesiącach obserwacji i regularnego współżycia można zdiagnozować przyczyny niepłodności. Dalsze postępowanie, jeśli jest konieczne, ma na celu poznanie i skorygowanie nieprawidłowości i wdrożenie leczenia adekwatnego do przyczyn niepłodności. Diagnostyka nie odbiega od standardowych metod powszechnie stosowanych w medycynie rozrodu, a leczenie polega na stosowaniu adekwatnych do przyczyn środków zaradczych – leczenia farmakologicznego albo zabiegowego. Zasadniczą różnicą między naprotechnologią a standardowym leczeniem niepłodności jest, oprócz obligatoryjnego wprowadzenia samoobserwacji metodą Creightona, wykluczenie stosowania technik wspomaganego rozrodu, technik diagnostycznych niezgodnych ze stanowiskiem i nauczaniem Kościoła katolickiego oraz środków antykoncepcyjnych.

<sup>2</sup> Określanej również terminami NaProTechnology, Natural Procreative Technology i NPT.

Skuteczność naprotechnologii, zdaniem jej entuzjastów, jest zadziwiająco wysoka i aby ją przedstawić, posłużę się dwoma cytatami:

*Jedynie zastosowanie się do rygorów metody, poprzez poznanie naturalnego cyklu kobiety skutkuje zajściem w ciążę u około 1/3 korzystających z naprotechnologii par* (Barczak, 2008, za Wojaczek, 2009, s. 45).

*Średnia skuteczność w leczeniu niepłodności niezależnie od wieku partnerów oraz przyczyn wynosi około 50%. W poszczególnych przypadkach i sytuacjach skuteczność sięga 80%. Ponadto NPT zajmuje się również terapią niepłodności męskiej – powodzenie leczenia sięga 40%.* (Wojaczek, 2009, s. 46).

Wskaźnik 50-80% skuteczności leczenia NPT podaje też Głombik (2009), a Guzikowski (2009), opisując problematykę niepłodności kobiecej, poświęca naprotechnologii więcej miejsca niż technikom wspomaganego rozrodu.

Weryfikacja informacji podanych przez autorów nastęrcza trudności. Wprawdzie w opinii zleconej przez Biuro Analiz Sejmowych autorstwa Macieja Barczentewicza (<http://www.leczenie-nieplodnosci.pl/pl/wp-content/uploads/2009/07/opinia-dla-biura-analiz-sejmowych.pdf>) pojawiają się dane porównawcze skuteczności naprotechnologii i *in vitro* wskazujące na znaczną przewagę skuteczności pierwszej z tych metod, to jednak dokument ten budzi bardzo poważne wątpliwości. Poszukiwania prowadzone w bazie danych publikacji naukowych Pubmed ujawniają tylko dwie prace poświęcone naprotechnologii<sup>3</sup>. Dla porównania, wpisanie w wyszukiwarce tej bazy frazy *in vitro fertilization* ujawnia 30 286 tytułów prac naukowych. Biorąc pod uwagę, że procedura zapłodnienia pozaustrojowego jest o cztery lata młodsza od naprotechnologii, której początek datuje się od 1974 roku, brak zainteresowania i szczątkowe dane odnoszące się do NPT są zastanawiające.

Przyjrzyjmy się wszakże wspomnianych dwom pracom. Pierwsza z nich dotyczy kwestii etycznych i adresowana jest głównie do instruktorów naprotechnologii, czyli osób posiadających uprawnienia do prowadzenia wstępnego etapu diagnostyki w oparciu o model Creightona i osób pracujących z niepłodnymi parami (Mirkes, 2008). Druga z prac zawiera dane dotyczące skuteczności naprotechnologii. Na nią m.in. powołuje się Barczentewicz w wyżej wspomnianej opinii. Autorzy: Stanford, Parnell i Boyle (2008) relacjonują wyniki uzyskane w konsekwencji stosowania NPT w ciągu 5 lat. Barczentewicz omawia je następująco:

*W badaniu z Irlandii, z praktyki lekarza rodzinnego w Galway, w latach 1998-2002 zgłosiło się 1239 par małżeńskich z powodu niepłodności. Średni wiek kobiet to 35,8 lat, średnia długość trwania niepłodności 5,6 roku. 33% par wcześniej było leczonych ART. Wskaźnik ciąż wyniósł 52%. Udało się pomóc około 30% par po niepowodzeniach ART, czyli technik wspomaganego rozrodu in vitro.* (s. 6)

<sup>3</sup> Dane z 24 października 2010.

Ta sama fraza pojawia się w innej pracy autora (Barczentewicz, 2009). Niestety, w obu pracach omówienie jest bardzo powierzchowne i zawiera szereg nieścisłości. Błędnie podano w nim liczebność grupy, charakter bądź wartość wskaźnika i odsetek par po uprzednich niepowodzenia ART, które pomyślnie zakończyły terapię. Omawiając w dalszej części niniejszego artykułu wyniki uzyskane przez Stanforda i in. (2008), będę odnosić się nie tylko do tego źródła, ale również do zacytowanych omówień Barczentewicza, bo prawdopodobnie właśnie z omówień, a nie testu źródłowego korzystają w Polsce zainteresowani naprotechnologią i na ich podstawie formułują opinie o skuteczności tej metody.

Zacznijmy od tego, że do udziału w badaniu zgłosiła się większa liczba osób niż 1239 par. Do leczenia nie zakwalifikowano jednak pacjentów nierokujących pozytywnych efektów leczenia (z rozpoznaniem azoospermii albo menopauzy).

Zakwalifikowanie par do udziału w badaniach nie było tożsame z podjęciem przez nie leczenia czy kontynuowaniem go choćby przez rok. 167 osób wycofało się z terapii przed upływem pierwszego roku bądź nie kontynuowało diagnostyki ewaluacyjnej po wstępnych konsultacjach.

Wyniki odnoszą się zatem do grupy 1072 osób. Średni wiek kobiet biorących udział w programie wyniósł 35,8, ale nie znamy wartości odchylenia standardowego, a jedynie przedział wiekowy (25-48). Warunkiem kwalifikacji był czas oczekiwania na ciążę trwający nie mniej niż rok. Średnia długość oczekiwania na ciążę wynosiła 5,6 roku (wartość odchylenia standardowego i tym razem nie została podana, wiadomo jedynie, że czas ten wahał się pomiędzy rokiem a dwudziestoma latami). Uprzednie urodzenie żywego dziecka było udziałem 24% par podejmujących leczenie, a u prawie połowy par przed rozpoczęciem leczenia uprzednio nie zdiagnozowano przyczyn niepłodności.

Stanford i in. (ibidem) podają, że oprócz obligatoryjnego stosowania obserwacji metodą Creightona najpowszechniejszą metodą terapeutyczną była indukcja owulacji z zastosowaniem klomifenu (w  $\frac{3}{4}$  przypadków), podawanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (67%) i progesteronu (18%) oraz farmakoterapia wspierająca produkcję śluzu szyjkowego. Być może analiza biomarkerów płodności metodą Creightona jest precyzyjniejszym narzędziem oceny niż inne metody obserwacji, jednakże leczenie farmakologiczne zaproponowane pacjentkom „praktyki lekarza rodzinnego w Galway” nie jest niczym innym niż tradycyjnym leczeniem niepłodności. Klomifen od prawie pół wieku pełni rolę podstawowego środka wywołującego owulację. W świetle analiz stosowany winien być rozważnie z powodu negatywnych efektów ubocznych, które wywołuje. Zwłaszcza iż podawanie klomifenu dłużej niż 12 miesięcy wiązane jest z trzykrotnym wzrostem ryzyka nowotworu jajnika (Hughes i in., 2000, Hughes i in., 2010). O stosowaniu klomifenu jako leku pierwszego wyboru i innych metodach leczenia zaproponowanych przez Stanforda i in. (ibidem) można przeczytać np. w podręczniku traktującym o niepłod-

ności i jej leczeniu (Radwan, 2005), a nawet w poradniku adresowanym do osób nieplodnych (Kaye, 2009).

### **Efekty leczenia**

Barczentewicz (2009) stwierdza, że wskaźnik ciąży w grupie leczonej przez Stanforda i in. (2008) wyniósł 52,8%. W konfrontacji z najnowszymi danymi o skuteczności ART w Europie, w której wskaźniki ciąży w przeliczeniu na jedną tylko punkcję lub pojedynczy transfer oscylują wokół 30% (de Mouzon i in., 2010), zapłodnienie pozaustrojowe na tle dokonań naprotechnologii wypadaloby błado.

W rzeczywistości jednak skuteczność naprotechnologii jest znacznie niższa niż wynikałoby to z wartości wskaźnika. Liczba 52,8 nie odnosi się bowiem do tego, że nieco więcej niż co druga kobieta stosująca NPT zasza w ciążę, ale odnosi się do wskaźnika opracowanego na podstawie analizy z wykorzystaniem tabel przeżywalności i określa specyficznie obliczane prawdopodobieństwo urodzenia dziecka w wyniku dwóch lat leczenia (Stanford i in., 2008). Analiza z wykorzystaniem tabel przeżywalności (inaczej model bądź estymator Kaplana-Meiera) jest nieparametrycznym testem używanym do szacowania prawdopodobieństwa przeżywalności i stosowanym np. w przypadku terapii nowotworów (jego istotę wyjaśnię bliżej w następnym podrozdziale). Umożliwia hipotetyczne określenie efektywności terapii w dłuższej perspektywie czasowej, ale nie może być traktowana jako jedyny i realny wskaźnik jej skuteczności.

Oprócz tego właśnie wskaźnika hipotetycznego (określanego często terminem „optymistycznego”) Stanford i in. (ibidem) podają również skumulowane wskaźniki, wynikające z obliczenia proporcji liczby żywych urodzeń do liczby wszystkich par poddających się terapii (tab. 2). Skumulowany wskaźnik skuteczności po dwóch latach stosowania NPT wyniósł 25,5%, co wyraźnie uszło uwadze Barczentewicza (2009).

Dodać należy także, że wyżej wspomniane dane dotyczyły całej próby, czyli wszystkich par, które korzystały z naprotechnologii. W grupie, która uczestniczyła w terapii wykorzystującej NTP opisanej przez Stanforda i in., 2008 brały udział również pary mające za sobą nieudane próby zapłodnienia pozaustrojowego. W interpretacji Barczentewicza (2009) *udało się pomóc około 30% par po niepowodzeniach ART, czyli technik wspomaganego rozrodu in vitro* (s. 6). Autor niestety tu także bądź myli się, bądź błędnie interpretuje dane przedstawione przez Stanforda i in., 2008. Wcześniejsze próby ART były bowiem udziałem 350 par (czyli prawie 1/3 wszystkich badanych), którym urodziło się w czasie dwóch lat terapii NPT łącznie 57 dzieci. Czyni to program skutecznym dla 16,3% par po poprzednich niepowodzeniach ART (22,7; 14,4; 10,3% odpowiednio dla 1; 2; oraz 3 lub więcej uprzednio przebytych programów zapłodnienia pozaustrojowego). Ponad trzydziestoprocentową skuteczność (30,8%) w konsekwencji dwuletniego stosowania się do wymogów programu udało się osiągnąć w przypadku 702

pozostałych par, które nie miały przedtem żadnych doświadczeń z leczeniem technikami rozrodu wspomaganego.

Wołczyński (2005), omawiając wykorzystywanie klomifenu (czyli podstawowego medykamentu stosowanego przez Stanforda i współpracowników; 2008) w terapii niepłodności, określa skumulowany współczynnik ciąży po 6 miesiącach terapii, we właściwie dobranych grupach pacjentek, na 60%. Homburg (2005) zaś podaje, iż 71-87,5% ciąży wynikłych z terapii klomifenem osiąga się podczas pierwszych trzech cykli leczenia. Wprawdzie Wołczyński (2005) nie precyzuje miary efektywności terapii, ale nawet przy zastosowaniu analizy z wykorzystaniem tabeli przeżywalności można przypuszczać, że Stanford i in. (2008) zakwalifikowali do terapii niewłaściwą grupę kobiet.

Warto także zauważyć, że liczba ciąży w wyniku stosowania wyłącznie metody Creigh-tona (tj. bez stosowania leczenia farmakologicznego) wyniosła 54, co stanowi 5% całej badanej grupy. Odwołując się do wyników badań (Pelinck i in., 2007, Verhagen i in., 2008, Eijkemans i in., 2008, Brandes i in., 2009, Pinborg i in., 2009, Brandes, Hamilton, de Bruin, Nelen, Kremer, 2010, Brandes, Hamilton, van der Steen, de Bruin, Bots, Nelen, Kremer, 2010) można zaryzykować tezę, że takie postępowanie nie pomaga, a być może wręcz przeszkadza w zajściu w ciążę. Liczba kobiet, które spontanicznie (tj. bez żadnych specyficznych oddziaływań medycznych) zaszyły w ciążę, będąc pacjentkami klinik stosujących techniki wspomaganego rozrodu (ART), waha się bowiem, według powyższych źródeł, od 5 do 18%, a odsetek spontanicznych ciąży u par, w przypadku których uprzednio zawiodła procedura ICSI, wyniósł 4,5% (Osmanagaoglu i in., 1999).

### **Miary skuteczności terapii i co z nich wynika**

Tak, jak wcześniej wspomniałam. Stanford i in. (2008) posługują się dwiema miarami skuteczności terapii. Pierwsza z nich to skumulowany w czasie wskaźnik określony na podstawie proporcji oczekiwanego zdarzenia (ciąża kliniczna bądź urodzenie żywego dziecka) do liczby par poddających się terapii. Drugą z nich jest skumulowany dla tych samych warunków chronologicznych wskaźnik sporządzony z wykorzystaniem metody opartej o tabele przeżywalności.

Obie miary bywają stosowane do oceny skuteczności leczenia niepłodności, a podstawowa różnica między nimi polega na odmiennym traktowaniu par rezygnujących z terapii w czasie jej trwania.

Posługiwanie się pierwszym ze wskaźników wymaga przyjęcia założenia, że osoby rezygnujące z terapii nie mają szans na jej pozytywny rezultat. Druga metoda określenia efektywności terapii zakłada, że osoby, które nie kontynuują terapii, mają takie same szanse na pozytywny rezultat, jak te, które się jej poddają.

Gdyby każdą z miar przedstawić w formie ułamka, to w pierwszym przypadku w liczniku znajdą się wszystkie pozytywne rezultaty terapii, a w mianowniku wszystkie osoby

jej poddawane. Posługiwanie się drugą z miar powoduje, że wartość zawarta w liczniku pozostaje analogiczna, ale mianownik zawiera tylko liczbę osób poddawanych terapii w chwili pomiaru.

Ponieważ w literaturze przedmiotu istnieją różne terminy na określenia obu wskaźników, istnieje konieczność ujednoczenia terminologii. Biorąc pod uwagę, że skumulowany wskaźnik żywych urodzeń przy stałym mianowniku, określającym liczbę osób rozpoczynających terapię, określa stan faktyczny, a skumulowany wskaźnik żywych urodzeń przy zmniejszającym się mianowniku odzwierciedla jedynie oczekiwaną i hipotetyczną skuteczność terapii, będę od tej pory posługiwać się (odpowiednio) terminami: wskaźnik rzeczywisty i wskaźnik hipotetyczny.

Wskaźnik rzeczywisty po dwóch latach NPT wyniósł, jak już pisałam, 25,5%, gdyż w tym okresie 1072 parom poddanym leczeniu urodziło się 273 dzieci.

Wskaźnik hipotetyczny dla tego samego okresu był ponaddwukrotnie wyższy. Jest rzeczą naturalną, że z każdym miesiącem leczenia ubywało osób objętych programem naprotechnologii. Po pierwszym roku z terapii wycofało się ponad 40% par, po kolejnym liczba par rezygnujących z terapii osiągnęła ponad 60%. Ubytek ten dotyczył zarówno par, w przypadku których leczenie przyniosło pozytywny skutek, jak i tych, które z innych powodów rezygnowały z terapii. Zastosowanie modelu Kaplana-Meiera powoduje, że wskaźnik hipotetyczny osiąga wyższą wartość zarówno na skutek pozytywnego efektu terapii, jak i par rezygnujących z leczenia, bez względu na przyczyny tej rezygnacji. Gdyby zatem wszystkie pary, z wyjątkiem jednej, zrezygnowały z leczenia, i w tym jednym wypadku terapia okazała się efektywna, hipotetyczny wskaźnik skuteczności terapii wyniósłby 100%. Co więcej wartości wskaźnika nie zmieniłby fakt, że byłaby to jedyna ciąża na tysiąc par zakwalifikowanych do udziału w programie leczenia. Przy takim właśnie sposobie liczenia po dwóch latach stosowania NPT Stanford i współpracownicy (ibidem) uzyskali 52,8% współczynnik efektywności terapii.

Obliczanie wskaźników efektywności terapii niepłodności przy pomocy metody opartej na tabelach przeżywalności, mimo że opublikowane po raz pierwszy w 1986 roku (Olivius i in., 2002) i niekiedy stosowane (Stolwijk i in. 2000; Osmanagaoglu i in. 1999, Olivius i in., 2002, Sharma i in., 2002, Elizur i in., 2006), nie jest obecnie ani przyjęte, ani częste w przypadkach oceny skuteczności procedury zapłodnienia pozaustrojowego (Stolwijk i in., 2000, Daya, 2005). Jedną z przyczyn niestosowania analiz opartych na tabelach przeżywalności jest przecenianie pozytywności efektu leczenia (Osmanagaoglu i in., 1999, Osmanagaoglu i in., 2002, Pinborg i in., 2009). Posłużenie się miarami opartymi na statystyce wykorzystującej tabelę przeżywalności prowadzi bowiem do sporządzenia prognoz skuteczności procedury *in vitro* rzędu 90%, a nawet wyższej. W powyżej wzmiankowanych badaniach Elizura i in. 2008 posługiwanie się tą metodą szacowania spowodowało osiągnięcie odsetka ciąż w wyniku kolejnych 14 cykli *ivf-icsi* rzędu

92,7%, a Osmanagaoglu i in. (1999) zanotowali wskaźnik 94% w siódmym cyklu *ivf-icsi* dla kobiet w przedziale wiekowym 20-29 lat. Guzick, Wilkes i Jones (1986, za Roest i in, 1998), prezentując po raz pierwszy wykorzystanie modelu Kaplana-Meiera do szacowania skumulowanego prawdopodobieństwa ciąży w wyniku zastosowania procedury zapłodnienia pozaustrojowego, prognozowali 100% wskaźnik ciąży po 9 cyklach *in vitro* w przypadku niedrożności jajowodów, pomimo iż z 394 kobiet biorących udział w badaniu tylko 105 zaszło w ciążę.

Uzyskiwanie tak wysokich wskaźników efektywności terapii jest możliwe, gdyż bez względu na realną liczbę uzyskanych ciąży lub urodzonych dzieci skumulowana ich liczba nigdy nie będzie się obniżać (śmierć dziecka lub brak urodzin nie wpływa ujemnie na skumulowaną liczbę ciąży), a liczba osób wycofujących się z leczenia pozytywnie wpływa na wynik, podwyższając tak obliczany wskaźnik.

Stosowanie tabel przeżywalności opiera się bowiem na założeniu, że pacjenci rezygnujący z leczenia mają teoretycznie takie same szanse na osiągnięcie pozytywnego wyniku leczenia, jak ci, którzy terapię kontynuują. Zakłada się więc (*implicite*), że gdyby nie przegrali terapii, to taki sam ich odsetek doczekałby się potomstwa, jaki notujemy wśród tych, którzy terapię kontynuują. Realnie jednak szanse tych, którzy terapię przegrali, są mniejsze. Terapia przerywana jest bowiem najczęściej z powodu gorszej prognozy medycznej lub braku możliwości adaptacyjnych do wymogów leczenia (Olivius i in., 2002, Brandes i in., 2009, Pinborg i in., 2009). Poza tym należy założyć, że wysokie odsetki pacjentów rezygnujących z terapii oznaczają, że terapia jest zbyt obciążająca, by móc się podporządkować jej rygorom.

Posłużenia się analizą z zastosowaniem tabel przeżywalności pozwala zatem Stanfordowi i in. (2008) na uzyskanie wskaźnika 52,8%, ale rzeczywisty odsetek żywych urodzeń po upływie 1 roku terapii wynosi 19,1%, po upływie kolejnego roku 25,5%, a po 36 miesiącach stosowania terapii 26,7%. Należy sądzić, że w kolejnych latach przyrosty byłyby coraz mniej dynamiczne, tak z powodu coraz mniejszej liczby par kontynuujących terapię, jak i malejących predyspozycji koncepcyjnych leczonych kobiet. Stanford i współpracownicy (*ibidem*) zanotowali bowiem, iż odsetki uzyskanych ciąży maleją z wiekiem kobiety i długością leczenia, co jest zależnością potwierdzoną również w innych źródłach.

Konsekwentne posługiwanie się statystyką opartą na tabelach przeżywalności Stanford i in. (2008) wyjaśniają wysokim odsetkiem rezygnacji z terapii i coraz niższą liczebnością osób uczestniczących w programie terapeutycznym. Stanford i in. wydają się być zwolennikami skumulowanego wskaźnika prawdopodobieństwa żywych urodzeń, wskazując na niedoszacowanie wyników uzyskanych metodą „konserwatywną” (na potrzeby tego artykułu określoną mianem rzeczywistej). Z kolei Daya (2005) i Pinborg i in. (2009) uważają skumulowany wskaźnik za źródło błędów w konsekwencji przeszacowania

wania danych opartych na prawdopodobieństwie sukcesu. Należy żałować, że Stanford i in. nie posłużyli się modelem zaproponowanym przez Stolwijka i in. (2000), których praca jest znana autorom, bo przez nich cytowana. Stolwijk i jego współpracownicy (*op. cit.*) proponują wprowadzenie oprócz wskaźników hipotetycznego i rzeczywistego miary polegającej na uwzględnieniu motywów zaniechania terapii. W przypadku zapłodnienia pozaustrojowego kryterium różnicującym jest odpowiedź na stymulację owulacji, która jest podstawowym warunkiem powodzenia terapii. Pary, które wycofują się z programu z powodu braku fizycznej możliwości poddania się skutecznej terapii (tj. braku reakcji organizmu kobiety na stymulację owulacji), są traktowane jako niemające szans na sukces. Te, które rezygnują z innych przyczyn (np. problemów psychologicznych), traktowane są jako takie, które teoretycznie mają szanse na sukces. Według Stolwijka i jego współpracowników (*op. cit.*) bez dokonania zróżnicowania w grupie rezygnujących z leczenia wskaźniki optymistyczny i pesymistyczny obciążone są podobnym 10% błędem. Różnicowanie przyczyn wycofania się z terapii w przypadku pacjentek poddających się terapii NPT wydaje się szczególnie zasadne, gdyż można przypuszczać, że przy średniej wieku powyżej 35 lat, w przedziale wiekowym 25-48 lat i w czasie 24 miesięcy leczenia część pacjentek mogła zaniechać leczenia z powodu pre- lub menopauzalnej niemożności odpowiedzi na farmakologiczną stymulację owulacji, która była podstawową metodą leczenia zaproponowanego przez Stanforda i in. (2008).

Podstawowy problem nie polega więc na tym, że Barcentewicz (2009) posługuje się wskaźnikiem opartym na tabelach przeżywalności w odniesieniu do naprotechnologii, ale na tym, że traktując prognozę efektywności terapii jako wskaźnik jej rzeczywistej skuteczności, usiłuje w ten sposób wykazać większą skuteczność tej metody niż procedury *in vitro*.

### **Naprotechnologia a zapłodnienie pozaustrojowe – porównanie skuteczności**

W przeciwieństwie do Barcentewicza (*ibidem*) i innych polskich zwolenników naprotechnologii, Stanford i inni (2008) nie twierdzą, że osiągnięte przez nich rezultaty biją na głowę rezultaty *in vitro*. Pokazują jednakże, że w porównaniu z cytowanymi przez siebie doniesieniami o skuteczności *in vitro*, osiągnęli hipotetyczne skumulowane wskaźniki ciąż lub żywych urodzeń porównywalne lub tylko nieco gorsze. Wskazują przy tym dodatkowo na to, że pary stosujące NPT dłużej pozostawały nieplodne, a poddane leczeniu kobiety były starsze. Obie te zmienne są bezsprzecznie czynnikami ryzyka niepłodności i zwiększają prawdopodobieństwo bezdzietności (Bunting, Boivin, 2008, 2010).

Warto rozważyć, czy wspomniany wyżej optymizm dotyczący naprotechnologii ma uzasadnienie empiryczne. Można to sprawdzić, dokonując porównania wyników pracy

Stanforda i in. (2008) (tab. 2) z rezultatami osiągniętymi po 1993 roku<sup>4</sup>, opartymi na podobnej metodologii i obliczonymi dla porównywalnej grupy wiekowej (Osmanagaoglu i in. 1999 (tab. 3), Malizia i in., 2009 (tab. 4).

Malizia i in. (2009) zaprezentowali w prestiżowym „New England Journal of Medicine” wyniki stosowania metody zapłodnienia pozaustrojowego w bostońskiej klinice specjalizującej się w zabiegach *in vitro*, posługując się wskaźnikami rzeczywistym i hipotetycznym, szacując skuteczność procedury w grupie ponad 6 tys. par dla 6 kolejnych prób zapłodnienia pozaustrojowego. Określenie skuteczności w oparciu o obie miary dla każdej kolejnej próby i różnych grup wiekowych pozwala na porównanie wyników osiągniętych w przypadku NPT i *in vitro* (tab. 2 i 3).

Tabela 2

Miesiące	Skumulowany wskaźnik rzeczywisty	Skumulowany wskaźnik hipotetyczny
0-3	5,1	5,4
4-6	10,4	11,8
7-12	19,1	27,1
13-18	23,8	41,8
19-24	25,5	52,8

Stanford i in. (2008) skumulowane wskaźniki żywych urodzeń dla NPT w czasie 24 miesięcy terapii, średnia wieku 35,8;  $N = 1032$ .

Tabela 3

Cykl	Skumulowany wskaźnik rzeczywisty	Skumulowany wskaźnik hipotetyczny
1	23	23
2	35	39
3	42	55
4	44	61
5	45	71
6	47	85

Osmanagaoglu i in. (1999) skumulowane wskaźniki porodów dla kobiet w przedziale wiekowym 35-37 lat dla 6 cykli terapeutycznych ICSI;  $N = 66$ .

<sup>4</sup> Sięganie po wyniki sprzed 1993 roku nie jest uzasadnione, ponieważ nie stosowano wówczas procedury mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej (ICSI), która istotnie podniosła skuteczność zapłodnienia pozaustrojowego (Palermo i in., 1992).

Malizia i in. (2009) skumulowane wskaźniki żywych urodzeń dla kobiet w przedziale wiekowym 35-38 lat dla 6 cykli terapeutycznych *in vitro*;  $N=1360$ .

Tabela 4

Cykl	Skumulowany wskaźnik rzeczywisty	Skumulowany wskaźnik hipotetyczny
1	28	28
2	44	47
3	51	58
4	55	67
5	56	74
6	57	78

Porównanie skuteczności *in vitro* i naprotechnologii wymaga jeszcze ustalenia sposobu, w jaki można przeliczyć miesiące lub lata terapii na ilość cykli terapeutycznych *in vitro*. Jeśli przyjąć średnią ilość cykli *in vitro* wykonywaną w ciągu 12 miesięcy na ok. dwa (1,7-2,3; Linsten i in., 2007, Polinder i in., 2008), to porównanie wskaźników skuteczności obu metod leczenia niepłodności w żaden sposób nie faworyzuje naprotechnologii. Porównanie rezultatów zaprezentowanych przez Stanforda i in. (2008) i Malizę i in. (2009) pozwala na konstatację, iż jeden cykl zapłodnienia pozaustrojowego jest ponadpięciokrotnie (!) skuteczniejszy niż 3 miesiące NPR, tak odnośnie skuteczności realnej, jak i hipotetycznej. W wyniku roku stosowania NPT rzeczywista skuteczność przekładająca się na liczbę dzieci urodzonych dzięki tej metodzie wynosi 19,1%, a w konsekwencji dwóch prób *in vitro* 44%. Dwa lata stosowania metody opartej na obserwacji metodą Creightona, indukcji owulacji i farmakoterapii skutkuje realnie odsetkiem 25,5% żywych urodzeń i 52,8% szacunkowym prawdopodobieństwem sukcesu. Analogicznie dla 4 prób *in vitro*, które wymagają średnio dwóch lat leczenia, realna szansa urodzenia żywego dziecka przewyższa 50%, a szacunkowe prawdopodobieństwo sukcesu wynosi 67% dla porównywalnych warunków. Podobne wnioski można wysnuć z porównania rezultatów Stanforda i in. (2008) i Osmanagaoglu i in. (1999), przy czym należy zwrócić uwagę, że ci ostatni posługują się wskaźnikami odbytego porodu, a nie urodzenia żywego dziecka, co czyni porównanie mniej spektakularnym, gdyż nie uwzględnia wszystkich dzieci urodzonych w wyniku ciąży mnogich.

Warte uwagi i porównania z rezultatami osiągniętymi przez Stanforda i in. (2008) są również wyniki Pelinck i in. (2007), gdyż autorzy posłużyli się wskaźnikami rzeczywistym i hipotetycznym do oceny efektów terapii polegającej na niewielkiej modyfikacji naturalnego cyklu późnej fazy folikularnej i wykonania procedury zapłodnienia pozaustrojowego (MNF-IVF). Założeniem procedury było wykonanie maksymalnie dziewię-

ciu cykli terapeutycznych dla określenia skuteczności metody o bardzo niskim ryzyku wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników i ciąży mnogiej (czyli podstawowych zagrożeń związanych z zapłodnieniem pozaustrojowym), ale niższej, w porównaniu ze standardowymi metodami zapłodnienia pozaustrojowego, skuteczności. W badaniu uczestniczyło 256 kobiet, w wyniku terapii uzyskano 104 ciąży, dodatkowo zanotowano 13 ciąż niebędących jej rezultatem. Zatem odsetek ciąż w wyniku procedury wynosił 40,6%, wszystkich ciąż 44,4%. Skumulowane wskaźniki uzyskanych ciąż z zastosowaniem tabel przeżywalności finalnie, czyli po 9 cyklach terapeutycznych, wynosiły 59,9%, bez uwzględnienia ciąż niebędących rezultatem terapii i 63,8% dla wszystkich uzyskanych ciąż. Warto zwrócić uwagę, że ponieważ uzyskane wyniki odnoszą się do 9 cykli owulacyjnych, a nie 24 miesięcy terapii (przy zachowaniu wartości 7,9% ciąż na rozpoczęty cykl uzyskanej w badaniu Pelinck i współpracowników (*op. cit.*)) wszystkie pary korzystające z naprotechnologii powinny zostać rodzicami, a niektóre mieć nawet dwoje dzieci).

### **Zasadność przeciwstawiania sobie naprotechnologii i *in vitro***

Odrębną i budzącą wątpliwości kwestią jest zasadność samych rozważań bezwzględnej przewagi naprotechnologii nad *in vitro* lub odwrotnie. Zapłodnienie pozaustrojowe jest metodą powstałą z potrzeby stworzenia postępowania terapeutycznego stosowanego, gdy konwencjonalne (farmakologiczne i chirurgiczne) strategie leczenia niepłodności zawodzą. Konwencjonalne leczenie niepłodności, którego wariantem jest naprotechnologia, stanowi postępowanie o niższym stopniu referencyjności i jest stosowane powszechnie (Schieve i in., 2009, Duwe i in., 2010).

Przeciwstawianie metody opartej na obserwacji cyklu i leczenia niepłodności metodami chirurgicznymi oraz farmakologicznymi technikom wspomaganego rozrodu nie wydaje się ani uzasadnione, ani uprawnione.

Naprotechnologia, wbrew temu, co się powszechnie w Polsce sugeruje, jest metodą oferującą nie tyle ekologiczne i naturalne metody wspomagające prokreację, ile inwazyjne metody chirurgiczne i tradycyjne farmakologiczne leczenie niepłodności. Posiłkuje się całym dostępnym w leczeniu niepłodności arsenałem środków z wyjątkiem standardowego pobierania nasienia, inseminacji i zaawansowanych metod wspomaganego rozrodu, czyli technik zapłodnienia pozaustrojowego. Zatem właściwe jest porównywanie leczenia w oparciu o naprotechnologię z terapią prowadzoną w ośrodkach leczenia niepłodności, które posługują się nie tylko metodami proponowanymi przez NPT, ale oferują również inne procedury terapeutyczne, w tym zapłodnienie pozaustrojowe.

Przekonanie, że wszystkie ośrodki leczenia niepłodności zajmują się jedynie przeprowadzaniem zabiegów zapłodnienia *in vitro*, jest błędne. Powodzenie procedur *in vitro*

jest jedynie uznanym i podstawowym miernikiem ich skuteczności. Ponadto liczba i skuteczność prowadzonych procedur ART określa dostęp obywateli do efektywnej terapii niepłodności, uważanej przez WHO za chorobę społeczną (ESHRE, 2001). Postępowanie terapeutyczne w przypadku niepłodności z zastosowaniem wszystkich metod wspomagania rozrodu ilustruje analiza wyników leczenia kohorty 1391 par z rozpoznaniem niepłodności, leczących się w holenderskiej klinice w Nijmegen w latach 2002-2006 (Brandes i in., 2009; Brandes, Hamilton, de Bruin i in., 2010). Całkowity odsetek ciąż (1000) dla kohorty wyniósł 72%, przy czym prawie połowa z nich (45,6%) to ciążę spontaniczne – poczęte bez jakiegokolwiek wsparcia medycznego. Tylko co piąta ciąża była wynikiem zapłodnienia pozaustrojowego, a różnica między częstością ciąż będących skutkiem *in vitro* i indukcji owulacji była niewielka (odpowiednio 21,2% i 19,2%). Co czwarta para została poddana procedurze zapłodnienia pozaustrojowego, a realny wskaźnik skuteczności metody został określony na 60%.

Brandes i in. (2009) zadali sobie również trud scharakteryzowania i śledzenia losów 319 par, które zrezygnowały z leczenia w Nijmegen. Stwierdzili, że decyzja o przerwaniu leczenia jest udziałem co piątej pary. Rezygnacja następuje przeważnie (w  $\frac{3}{4}$  przypadków) z inicjatywy pacjentów. Pozostali ulegają namowom lekarza prowadzącego, sceptycznie oceniającego szansę powodzenia terapii. Głównymi przyczynami rezygnacji z leczenia są przyczyny emocjonalne (stres), brak akceptacji terapii i zła diagnoza prognostyczna. Rezygnacja z leczenia najczęściej zdarza się po usłyszeniu diagnozy (35,7%) i w czasie, bądź po terapii, która nie polega na zapłodnieniu pozaustrojowym (23,5%). Zaniechanie leczenia w klinice oferującej procedurę *in vitro* w trakcie jej trwania było udziałem prawie 18% badanych a ci, którzy mieli za sobą co najmniej trzy nieudane próby *in vitro* i zaniechali leczenia stanowili 13,5 % próby objętej obserwacją. Z leczenia po pierwszej wizycie lub w czasie trwania postępowania diagnostycznego zrezygnowała co dziesiąta para, przy czym dla tej grupy częściej pierwsza wizyta była jednocześnie ostatnią (tak zachowało się 6% par). W grupie, która zaniechała leczenia, odsetek ciąż spontanicznych (niebędących wynikiem terapii niepłodności) wynosił 10%.

Wydaje się, że samo założenie zasadności porównywania naprotechnologii i zapłodnienia pozaustrojowego jest błędne, a jego przyjęcie stanowi źródło nieporozumień i powoduje przyjęcie fałszywego wniosku, iż skoro w wyniku stosowania samoobserwacji, diagnostyki przyczyn niepłodności i leczenia farmakologicznego albo chirurgicznego nierzadko dochodzi do ciąży, to stosowanie zaawansowanych technik wspomagania rozrodu nie jest uzasadnione.

Dłuższa niż 1-2 lata bezdzietność mimo braku stosowania antykoncepcji jest jedynie wstępną przesłanką do orzekania o braku możliwości zajścia w ciążę drogą inną niż zapłodnienie pozaustrojowe. Spontaniczne ciążę zdarzają się w każdych okolicznościach wśród par mających dłuższy niż rok czas oczekiwania na nią. Mają miejsce również

w czasie oczekiwania na procedurę zapłodnienia pozaustrojowego, po udanej procedurze *in vitro* i w sytuacji niepowodzenia (przy czym udana procedura *in vitro* jest istotnie lepszym predykatorem kolejnej ciąży niż niepowodzenie – Pinborg i in., 2009). Dla przewidywania prawdopodobieństwa wystąpienia spontanicznej ciąży u par spełniających czasowe kryterium niepłodności skonstruowano co najmniej dziewięć modeli (Hunault i in., 2004; van der Steeg i in., 2007; Leushuis i in., 2009). Szacowanie prawdopodobieństwa spontanicznej ciąży w określonym czasie, np. jednego roku, daje możliwość uniknięcia niepotrzebnego leczenia lub wyboru optymalnej metody postępowania terapeutycznego. Van der Steeg i in. (2007) zanotowali w dużym prospektywnym badaniu 20% odsetek spontanicznych ciąż u par podejmujących leczenie z powodu niepłodności w czasie jednego roku, a przyjęty przez autorów model szacowania prawdopodobieństwa zajścia w ciążę bez dodatkowego leczenia okazał się je trafnie przewidywać.

Dokonywanie porównań skuteczności zapłodnienia pozaustrojowego nie jest uzasadnione ani właściwe, bez względu na to, jakimi wskaźnikami będziemy się posługiwać i jakie wartości one osiągną. Stosowanie metod porównawczych zakłada bowiem, że obie metody są alternatywne i co za tym idzie mogą być stosowane zamiennie. Tymczasem zapłodnienie pozaustrojowe jest procedurą komplementarną do konwencjonalnych metod leczenia niepłodności bez względu na to, czy nazwiemy je leczeniem o niższym stopniu referencyjności czy naprotechnologią. Z tegoż powodu trudno znaleźć prace porównawcze konwencjonalnej terapii niepłodności i zapłodnienia pozaustrojowego (Hughes, 2003).

Zamiast mówić o wyższości naprotechnologii nad ART, sensowniej jest zastanowić się, czy naprotechnologia jest skuteczniejsza od konwencjonalnych metod leczenia niepłodności, bo tylko w takim przypadku można mówić o wyborze alternatywnych form postępowania. Rzetelne porównanie skuteczności naprotechnologii i konwencjonalnych metod leczenia niepłodności w oparciu o istniejącą literaturę jest jednak bardzo utrudnione, przede wszystkim ze względu na niezwykle skąpe dane empiryczne dotyczące efektywności NPT.

### **Ograniczenia ART i NPT**

Przyjęcie założenia, że naprotechnologia i zapłodnienie pozaustrojowe nie są metodami alternatywnymi pozwala sądzić, że każda z nich adresowana jest do innej grupy niepłodnych pacjentów. Choć wśród pacjentek klinik rozrodczości stosunkowo nierzadkie są ciążę spontaniczne, to takie problemy, jak niedrożność jajowodów czy nieprawidłowe parametry nasienia, znacznie redukują na to szanse (van der Steeg i in. 2007). Także wiek kobiety powyżej 40. roku życia, bez względu na inne czynniki, należy do tej kategorii. Choć w pojedynczych przypadkach i w takich sytuacjach notuje się spontaniczne zajście w ciążę (Osmanagaoglu, 1999, Pelinck i in., 2007, Brandes i in., 2009,

Pinborg i in., 2009, Brandes, Hamilton, de Bruin i in., 2010), to prawdopodobieństwo takiego zdarzenia jest zbyt niskie, aby uzasadniało odstąpienie od terapii.

Brandes i in., (*ibidem*) wykazali, że zapłodnienie pozaustrojowe okazało się istotnie skuteczniejsze od innych strategii leczenia niepłodności, jeśli przyczynami niepłodności były: niedrożność jajowodów, endometrioza i czynnik męski, niż wtedy, gdy zdiagnozowaną przyczyną niemożności zajścia w ciążę były zaburzenia owulacji bądź niepłodność idiopatyczna (nieznanego pochodzenia). W odniesieniu do NPT brak jest takich jednoznacznych danych. Charakterystyczne jest jednak, że w próbie opisanej przez Stanforda i in. (2008) wstępnie wykluczono postępowanie terapeutyczne wobec par nierokujących pozytywnego efektu (azoospermia). Nie ma w niej również kobiet ze zdiagnozowaną niedrożnością jajowodów, a przypadki niepłodności męskiej występowały w tej grupie znacznie rzadziej niż w populacji niepłodnych par. Mamy zatem do czynienia z grupą niereprezentatywną (Bhattacharya i in., 2009, Gleicher i Barad, 2006), ale dobrze rokującą z perspektywy konwencjonalnej terapii niepłodności (Brandes, Hamilton, de Bruin i in., 2010, Brandes, Hamilton, van der Steen i in., 2010).

Zaawansowany wiek kobiety jest przesłanką niepowodzenia. Proponowanie trwającej dwa lata terapii kobietom mającym średnio powyżej 35 lat w chwili rozpoczęcia leczenia budzi ogromne wątpliwości. Potencjalna porażka NPT w przypadku dojrzałych kobiet, które zastosowały się do rygorów terapii, statystycznie rzecz biorąc, skazuje je już na bezdzietność, gdyż wskaźniki ciąży dla kobiet powyżej 37. roku życia dramatycznie spadają, bez względu na zastosowaną metodę leczenia (Osmanoglu i in., 2002).

Ciąże mnogie traktowane są jako powikłanie procedur wspomaganego rozrodu, warto z tej perspektywy rozważyć ryzyko ciąży mnogiej w przypadku stosowania naprotechnologii. Laura Schieve, epidemiolog, współautorka prac przeglądowych szacujących ryzyko wpływu sposobu poczęcia dziecka na jego kondycję po urodzeniu, wskazała na wcześniactwo i niską wagę urodzeniową jako podstawowe obciążenia w przypadku dzieci urodzonych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego. Główną przyczyną takiego stanu rzeczy są ciążę mnogie (Schieve, 2007). W pracy z 2009 roku Schieve wraz ze współpracownikami dokonała przeglądu doniesień szacujących ryzyko ciąży mnogiej w wyniku łagodnej indukcji owulacji (czyli podstawowej metody terapii niepłodności, którą posługuje się NPT), określając je na 12,32% (CI=95%; 9,05-16,6) dla ciąży bliźniaczej. Odsetki ciąż mnogich w wymienionych w pracy 17 doniesieniach zawierają się w przedziale 3,3-28,8%, a w sześciu z nich przekraczają 20% (Schieve i in., 2009). W pracy Stanforda i in. (2008) odsetek ciąż bliźniaczych jest istotnie niższy niż w przypadkach zapłodnienia pozaustrojowego, ale i tak czterokrotnie wyższy niż w ogólnej populacji.

Podstawowym ograniczeniem procedury zapłodnienia pozaustrojowego jest dla niektórych osób aspekt etyczny, natomiast obiektywne obciążenia wynikające z podporządkowania się rygorom wydają się większe w przypadku stosowania naprotechnologii (o czym

świadcząoby częste wycofywanie się pacjentów z tej terapii w trakcie jej trwania). Nie jest moim zamiarem podejmowanie tu dyskusji nad etycznym wymiarem *in vitro*. Warto jednak, by zainteresowani podejmowali decyzję o poddaniu się tej procedurze lub nie w oparciu o rzetelne informacje. Zupełnie analogicznie powinno być w przypadku podjęcia decyzji o poddaniu się naprotechnologii. Nie można mieć wątpliwości, że upowszechnianie mitów na temat szkodliwości i rzekomej małej skuteczności zapłodnienia pozaustrojowego i niewiarygodnie wysokiej efektywności naprotechnologii dobrze temu nie służy.

### Uwagi końcowe

Reasumując, w oparciu o jedyną dostępną i wiarygodną pracę empiryczną i porównanie jej z wieloma pracami na temat różnych metod leczenia niepłodności, stwierdzić można, że naprotechnologia, pomijając kwestie światopoglądowe i wynikające z nich ograniczenia, nie jest niczym innym niż powszechnie stosowaną konwencjonalną terapią niepłodności. Nic też nie wskazuje na jej unikalną skuteczność ani odmienność. Obligatoryjny wymóg diagnostyki płodności zgodnie z modelem Creightona i angażowanie do tego celu przeszkolonych instruktorów nie wydaje się mieć żadnego wpływu na skuteczność metody, gdyż odsetek ciąż uzyskanych w ten sposób jest podobny lub niższy do odsetka ciąż spontanicznych u par niepłodnych. Określanie metody posiłkującej się głównie farmakoterapią o negatywnych skutkach ubocznych (Hughes i in., 2000, 2010) mianem ekologicznej wydaje się zdecydowanie nieuzasadnione. Ponadto jedyna wiarygodna praca empiryczna omawiająca dokonania naprotechnologii (Stanford i in., 2008), którą udało mi się zidentyfikować jest interpretowana niezgodnie z jej treścią i rezultatami (Barczentewicz, 2009). Ubolewania godnym jest fakt, że ta niewłaściwa i nieadekwatnie optymistyczna interpretacja skuteczności NPT zawarta została w raporcie zamówionym przez Biuro Analiz Sejmowych i stanowi powszechnie dostępne w Polsce źródło informacji na temat naprotechnologii.

Naprotechnologia nie jest i nie może być traktowana jako alternatywa dla metod wspomaganego rozrodu. Dyskusja o etycznych aspektach ART jest w demokratycznym kraju ze wszech miar uzasadniona. Dyskredytowanie technik wspomaganego rozrodu w oparciu o rzekomo większą skuteczność naprotechnologii jest jednak niedopuszczalne.

Wymuszona bezdietetność jest chorobą społeczną. Tak jak część chorób społecznych nie powoduje bezpośredniego zagrożenia życia. Dlatego decyzję o wyborze metody leczenia należy pozostawić pacjentom, pod warunkiem że otrzymają pełną informację. Decyzja o wyborze metody tańszej, ale obciążonej większym ryzykiem niepowodzenia, powinna być efektem świadomego wyboru, a nie wiary w cudowne właściwości uzdrawiającej naprotechnologii, gdyż nic nie wskazuje ani na jej unikalnie wysoką skuteczność, ani nowatorstwo.

**Bibliografia**

- Barcentewicz M. (2009) *NaProTechnology – nowa wizja NPR w Polsce*. Życie i płodność. 2.
- Bhattacharya S., Porter M., Amalraj E. et al. (2009) *The epidemiology of infertility in the North East of Scotland*. Human Reproduction 24, 3096-3107.
- Brandes M., Hamilton C.J.C.M., de Bruin J.P. et al. (2010) *The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort*. Human Reproduction 1, 118-126.
- Brandes M., Hamilton C.J.C.M., van der Steen J.O.M. et al. (2010) *Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception*. Human Reproduction 0, 1-9; doi:10.1093/humrep/deq349.
- Brandes M., van der Steen J.O.M., Bokdam S.B. et al. (2009) *When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population*. Human Reproduction 12, 3127-3135
- Bunting L., Boivin J. (2008) *Knowledge about infertility risk factors, fertility myths and illusory benefits of healthy habits in young people*. Human Reproduction 23, 1858-1864.
- Bunting L., Boivin J. (2010) *Development and preliminary validation of the fertility status awareness tool: FertiSTAT*. Human Reproduction 7, 1722-1733.
- Daya, S. (2005) *Life table (survival) analysis to generate cumulative pregnancy rates in assisted reproduction: are we overestimating our success rates?* Human Reproduction 20, 1135-1143.
- de Mouzon J., Goossens V., Bhattacharya S. et al. (2010) *Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE*. Human Reproduction 25, 1851-1862.
- Dolińska B. (2009) *Uczciwość i wiarygodność nauki – odpowiedzialność za słowa w walce o dopuszczalność in vitro*. Nauka, 4, 87-101.
- Domżał-Drzewiecka R, Gałęziowska E. red. (2007) *Nowoczesne metody rozpoznawania płodności*. Lublin: Wydawnictwo Makmed.
- Duwe K.N., Reefhuis J., Honein M.A. et al. (2010) *Epidemiology of fertility treatment use among U.S. women with liveborn infants, 1997-2004*. Journal of Women's Health. 19, 407-16.
- Eijkemans M.J.C., Lintsen A.M.E., Hunault C.C. et al. (2008). *Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a national prospective cohort study*. Human Reproduction 23, 1627-1632.
- Elizur S.E., Lerner-Geva L., Levron J. et al. (2006) *Cumulative live birth rate following in vitro fertilization: study of 5,310 cycles*. Gynecol. Endocrinol. 22, 25-30.
- ESHRE (2001) *Social determinants of human reproduction*. Human Reproduction 16, 1518-1526.
- ESHRE (2010) *Europe the continent with the lowest fertility*. Human Reproduction Update 16, 590-602.
- Gleicher, N., Barad, D. (2006) *Unexplained infertility: Does it really exist?* Human Reproduction 21, 1951-1955.
- Głombik K. (2009) *Naprotechnologia – godziwa metoda leczenia niepłodności w małżeństwie*. [W:] red. Lichtenberg-Kokoszka E., Janiuk E., Dzierżanowski J. *Niepłodność – zagadnienie interdyscyplinarne*. Kraków: Oficyna Wydawnicza „Impuls”.
- Guzikowski W. (2009) *Wybrane zagadnienia i aspekty niepłodności kobiecej*. [W:] red. Lichtenberg-Kokoszka E., Janiuk E., Dzierżanowski J. *Niepłodność – zagadnienie interdyscyplinarne*. Kraków: Oficyna Wydawnicza „Impuls”.
- Homburg R. (2005) *Clomiphene citrate – end of an era? a mini-review*. Human Reproduction 20, 2043-2051.

- Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. (2000) *Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women*. Cochrane Database Systematic Review 3, CD000057.
- Hughes, E.G. (2003) *Stimulated intra uterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility. 'Effective treatment' or 'not a natural choice'?* Human Reproduction 18, 912-914.
- Hughes E., Brown J., Collins J.J., Vanderkerckhove, P. (2010) *Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women*. Cochrane Database Systematic Review 1. CD000057.
- Hunault C.C., Habbema J.D.F., Eijkemans M.J.C. et al. (2004). *Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models*. Human Reproduction, 19, 2019-2026.
- Kaye, P. (2009) *Plodność, niepłodność, bezpłodność*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Leushuis E., van der Steeg J.W., Steures P. et al. (2009) *Prediction models in reproductive medicine: a critical appraisal*. Human Reproduction Update. 15, 537-552.
- Lichtenberg-Kokoszka, E., Janiuk, E., Dzierżanowski, J. red. (2009) *Niepłodność – zagadnienie interdyscyplinarne*. Kraków: Oficyna Wydawnicza „Impuls”
- Linsten A.M., Eijkemans M.J., Hunault C.C. et al. (2007) *Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study*. Human Reproduction 22, 2455-2462.
- Malizia B.A., Hacker M.L., Penzias A.S. (2009) *Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization*. New England Journal of Medicine. 360, 236-243.
- Mirkes R. (2008) *Protecting the right of informed conscience in reproductive medicine*. Journal of Medicine and Philosophy 33, 374-393.
- Olivius K., Friden B., Lundin K., Bergh C. (2002) *Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles*. Fertility & Sterility 77, 505-510.
- Osmanagaoglu K., Tournaye H., Camus M. et al. (1999) *Cumulative delivery rates after ICSI: a five-years follow-up of 498 patients*. Human Reproduction 14, 2651-2655.
- Osmanagaoglu K., Tournaye H., Kolibianakis E. et al. (2002) *Cumulative delivery rates after ICSI in women aged >37 years*. Human Reproduction 17, 940-944.
- Palermo G., Joris K., Devroey P., Van Steirteghem A.C. (1992) *Pregnancies after injection of single spermatozoon into an oocyte*. Lancet 340, 17-18.
- Pelinc M.J., Vogel N.E.A., Arts E.G.J.M. et al. (2007) *Cumulative pregnancy rates after a maximum of nine cycles of modified natural cycle IVF and analysis of patient drop-out: a cohort study*. Human Reproduction 22, 2463-2470.
- Pinborg A., Hougaard C.O., Andersen A.N. et al. (2009) *Prospective longitudinal cohort study on cumulative 5-year delivery and adoption rates among 1338 couples initiating infertility treatment*. Human Reproduction 24, 991-999.
- Polinder S., Heijnen E.M.E.W., Macklon N.S. et al. (2008) *Cost-effectiveness of a mild compared with a standard strategy for IVF: a randomized comparison using cumulative term live birth as the primary endpoint*. Human Reproduction, 23, 316-323.
- Radwan J. red. (2005) *Niepłodność i rozród wspomagany*. Poznań: Termedia.
- Roest J., van Heusden A.M., Zeilmaker G.H., Verhoeff A. (1998) *Cumulative pregnancy rates and selective drop-out of patients in in-vitro fertilization treatment*. Human Reproduction, 13, 339-341.
- Schieve L. (2007) *Multiple-gestation pregnancies after assisted reproductive technology treatment: population trends and future directions*. Women's Health 3, 301-307.

- Schieve L.A., Devine O., Boyle C.A. et al. (2009) *Estimation of the contribution of non-assisted reproductive technology ovulation stimulation fertility treatments to US singleton and multiple births*. American Journal of Epidemiology 170, 396-407.
- Sharma V., Allgar V., Rajkhowa M. (2002) *Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation rate of in vitro fertilization treatment for infertility*. Fertility & Sterility 78, 40-46.
- Stanford J.B., Parnell T.A., Boyle P.C. (2008) *Outcomes from treatment of infertility with Natural Procreative Technology in an Irish general practice*. Journal of the American Board of Family Medicine 21, 375-384.
- Stolwijk A.M., Wetzels A.M.M., Braat, D.D.M. (2000) *Cumulative probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection according to a woman's age, subfertility diagnosis and primary or secondary subfertility*. Human Reproduction 15, 203-209.
- van der Steeg J.W., Steures P., Eijkemans M.J.C. et al. (2007) *Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples*. Human Reproduction 22, 536-542.
- Verhagen T.E.M., Dumoulin J.C.M., Evers J.L.H., Land J.A. (2008) *What is the most accurate estimate of pregnancy rates in IVF drop outs?* Human Reproduction 23, 1793-1799.
- Wojaczek, M. (2009) *Naprotechnologia wyrazem troski o zdrowie*. [W:] red. Lichtenberg-Kokoszka E., Janiuk E., Dzierżanowski J. *Niepłodność – zagadnienie interdyscyplinarne*. Kraków: Oficyna Wydawnicza „Impuls”.
- Wołczyński, S. (2005) *Stymulacja owulacji*. [W:] Radwan J. red. *Niepłodność i rozród wspomagany*. Poznań: Termedia.
- Zegers-Hochschild F., Nygren K-G., Adamson D.G. et al. (2006) *On behalf of The International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies. The glossary on ART terminology*. Human Reproduction 21, (8), 1968-1970.

### Naprotechnology – falsehood or misapprehension?

The article is a voice in the debate over the legality and sense of the infertility treatment methods, on the grounds of the recent petition by 100 Polish scientists to ban the in vitro extracorporeal fertilization method and replace it with NaProTechnology (NPT), which they claim more efficient. Having analyzed relevant literature on NaProTechnology and then confronted it with the reported efficiency of various assisted reproduction techniques (ART), the author arrives at the conclusion that the comparison of these methods by no means can legitimize any assumptions of supposedly higher or at least comparable effectiveness of NaProTechnology over the in vitro methods. Moreover, the huge differences in the conditions of using the NPT and the in vitro methods make any such comparisons undependable. There seems to be more sense in comparing NaProTechnology to conventional methods of infertility treatment; however, the latter comparison does not provide any solid grounds to prove the higher effectiveness of NPT either. The author suggests that the choice of the treatment method should be up to the patients suffering from infertility, on condition they are supplied with objective and unbiased information of all the applicable options.

**Key words:** NaProTechnology, NPT, ART, in vitro, infertility treatment methods

