



STANOWISKO POLSKIEGO TOWARZYSTWA MEDYCYNY ROZRODU I EMBRIOLOGII (PTMRIe) ORAZ SEKCJI PŁODNOŚCI I NIEPŁODNOŚCI POLSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGICZNEGO (SPiN PTG) W SPRAWIE ZDROWIA DZIECI POCZĘTYCH W WYNIKU TECHNIK ROZRODU WSPOMAGANEGO (ART - ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES), W TYM ZAPŁODNIENIA POZAUSTROJOWEGO (IVF - IN VITRO FERTILIZATION).

Eksperti Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIe) oraz Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (SPiN PTG), po przeanalizowaniu dostępnych badań naukowych na temat zdrowia dzieci poczętych w wyniku technik rozrodu wspomaganego (ART - *assisted reproductive technologie*), stwierdzają co następuje.

1. Zgodnie ze stanowiskiem ESHRE (ESHRE position statement by SQUART, 07 April 2009 Birth defects in IVF children), a także innych międzynarodowych towarzystw naukowych (ASRM, RCOG) spontaniczna częstość występowania wad wrodzonych u dzieci w ogólnej populacji wynosi ok. 3 %. W populacji osób niepłodnych takie ryzyko zwiększa się do ok. 4,2 - 4,5% i jest takie samo dla dzieci urodzonych po rozrodzie naturalnym, jak i leczeniu za pomocą IVF (*In vitro fertilization*) i ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection*).

Wiele doniesień naukowych potwierdza, że w populacji dzieci po ART obserwuje się nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych w porównaniu z populacją ogólną. Badania nad zdrowiem dzieci poczętych drogą naturalną, ale po długim okresie niezamierzonej bezdzietności wykazały, że ryzyko wystąpienia wad wrodzonych w tej grupie jest jeszcze wyższe niż u dzieci poczętych metodą IVF. Wydaje się więc, że przyczyny występowania wad wrodzonych u potomstwa nie mają związku z zastosowanym leczeniem, lecz z przyczynami niepłodności występującymi u rodziców.

Czas niepłodności powyżej 1-ego roku, wiek pacjentki, przyczyny które doprowadziły do niepłodności, choroby rodziców oraz ciężkie zaburzenia spermatogenezy, czyli wytwarzania plemników wydają się być głównymi czynnikami ryzyka dla zdrowia dzieci [Reefhuis J. et al. Hum Reprod. 2009, Davies MJ. et al. BJOG. 2016, Davies MJ. et al. N Engl J Med. 2012, Raatikainen K et. Al. Fertil Steril. 2010, Romundstad LB. et al. Lancet. 2008].



Istnieją doniesienia, że wskutek zapłodnienia pozaustrojowego częściej występują bardzo rzadkie choroby epigenetyczne związane z tzw. zjawiskiem *imprintingu* (zaburzenie dziedziczenia i ekspresji alleli rodzicielskich niektórych genów), np. zespół Beckwith - Wiedemanna i zespół Angelmana. Zespoły te są związane z zaburzeniami metylacji białek regulujących ekspresję określonych fragmentów DNA. Częstość występowania zespołu Beckwith-Wiedemanna w ogólnej populacji wynosi 1:15 000 - 1:30 000 urodzeń, a Angelmana 1:15 000. Z powodu niezwykle rzadkiego występowania tych chorób oraz małej populacji dzieci urodzonych po IVF-ie w jednym kraju, bardzo trudno jest stwierdzić rzeczywisty wzrost ryzyka. We wszystkich wskazanych pracach wykazano, iż to **niepłodność jest najbardziej prawdopodobnym czynnikiem ryzyka urodzenia dziecka z defektem *imprintingu*, a nie sposoby jej leczenia, w tym techniki wspomaganego rozrodu – ART** [Doornbos ME et al. Hum Reprod. 2007, Ludwig M. et al. J Med Genet. 2005].

Obserwacje odległe dzieci poczętych dzięki zapłodnieniu pozaustrojowemu nie wykazały wzrostu ryzyka:

- nowotworów wieku dziecięcego,
- zaburzeń wzrastania i rozwoju fizycznego,
- zaburzeń mowy, zachowania, rozwoju lokomotorycznego,
- rozszczepu kręgosłupa i związanych z tym zaburzeniem nieprawidłowości rozwoju centralnego układu nerwowego.

Ogólny rozwój psychomotoryczny i intelektualny dzieci urodzonych po leczeniu niepłodności procedurami ART nie różni się od rozwoju dzieci urodzonych z ciąż naturalnych [Ceelen M. et al. Fertil Steril. 2008, Basatemur E. et al. Placenta. 2008].

2. Najważniejszym problemem zdrowotnym dzieci urodzonych po leczeniu ART jest wcześniactwo oraz niska masa urodzeniowa (<2500g). Najczęstszą przyczyną tych powikłań są ciąża wielopłodowe, późny wiek matek, choroby towarzyszące niepłodności. Z niską masą urodzeniową i wcześniactwem wiążą się powikłania typowe dla tych grup ryzyka, analogicznie jak w przypadku dzieci po ciążach naturalnych. Należy zaznaczyć, iż główną przyczyną ciąż wielopłodowych jest niekontrolowana indukcja i stymulacja jajczkowania zakończona rozrodem naturalnym oraz transfer wielu zarodków w czasie procedury IVF. Należy stwierdzić, że wysiłki środowiska lekarskiego oraz świadoma polityka legislacyjna doprowadziły do zdecydowanego ograniczenia liczby wprowadzanych jednocześnie zarodków do jamy macicy.



W Polsce w przebiegu większości procedur transferowane są maksymalnie dwa zarodki (94%), transfer pojedynczego zarodka wykonuje się w 25% cykli leczenia [Janicka A. et al. Gin Pol . 2015].

Jak wynika z najnowszych badań, postępowanie polegające na elektywnym transferze pojedynczego zarodka (eSET – *single embryo transfer*) i zamrożeniu pozostałych zarodków w celu ich wykorzystania w przyszłości nie wpływa negatywnie na skuteczność leczenia. Kumulatywny odsetek ciąż będący wynikiem eSET i następnego transferu przechowywanego zarodka jest porównywalny do wyniku osiąganego w przypadku transferu dwóch zarodków (DET) [McLernon DJ, et al. BMJ2010, Gelbaya TA, et al. Fertil Steril 2010], a pozwala uniknąć ciąż wielopłodowych.

W wyniku takiej strategii leczenia częstość ciąż wielopłodowych po IVF-ie w Europie zmniejszyła się do około 3%, a w Polsce (dane z Programu MZ) do 1,7%.

Niestety częstość ciąż wielopłodowych po indukcji i stymulacji jajczkowania oraz rozrodzie naturalnym jest ciągle 4-5 razy wyższa niż po zapłodnieniu *in vitro*! [Reefhuis J. et al., Hum Reprod, 2011].

Podsumowanie:

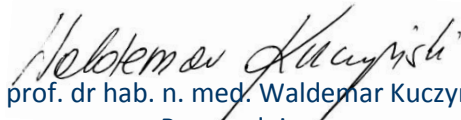
- Dzięki zapłodnieniu pozaustrojowemu na świat przyszło ponad 6 mln dzieci.
- **Dzieci urodzone po zastosowaniu metody zapłodnienia *in vitro* rozwijają się tak samo, jak w populacji ogólnej** [Radwan M. et al. 2011].
- Wzrost ryzyka perinatalnego dla dziecka **nie jest** wynikiem zapłodnienia pozaustrojowego, lecz jest związany z chorobami, które doprowadziły do niepłodności rodziców.
- Czas trwania niepłodności, wiek pacjentki, przyczyny niepłodności, w tym szczególnie ciężkie zaburzenia spermatogenezy, zwiększają ryzyko perinatalne.
- Większość powikłań okołoporodowych związanych jest z ciążą wielopłodową, której należy absolutnie unikać.
- Główną przyczyną ciąż wielopłodowych nie jest zabieg zapłodnienia pozaustrojowego (*in vitro*), lecz niekontrolowana indukcja i stymulacja jajczkowania zakończona rozrodem naturalnym.



Wnioski:

- Nie ma żadnych naukowych podstaw, aby stwierdzić, że w populacji osób niepłodnych dzieci poczęte w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego różnią się od dzieci poczętych w sposób naturalny; w znacznej większości rodzą się zdrowe i rozwijają się prawidłowo.
- Naukowcy i lekarze nie mogą się jednak zadowolić dotychczasowymi wynikami badań i nadal powinni dążyć do tego, aby badania te rozszerzać i pogłębiać stale monitorując zdrowie i bezpieczeństwo poczętych dzieci i przyszłych pokoleń.

Warszawa, dnia 22 lutego 2017 roku


prof. dr hab. n. med. Waldemar Kuczyński
Przewodniczący
Sekcji Płodności i Niepłodności
Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego


lek. med. Katarzyna Koziół
Prezes
Polskiego Towarzystwa
Medycyny Rozrodu i Embriologii

Piśmiennictwo:

1. Bahtiyar MO, Campbell K, Dulay AT, Kontic-Vucinic O, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA.:
2. Is the rate of congenital heart defects detected by fetal echocardiography among pregnancies conceived by in vitro fertilization really increased?: a case-historical control study. J Ultrasound Med. 2010 Jun;29(6):917-22.
3. Basatemur E, Sutcliffe A. Follow-up of children born after ART. Placenta. 2008 Oct;29 Suppl B:135-40.
4. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Growth and development of children born after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2008 Nov;90(5):1662-73
5. Davies MJ, Rumbold AR, Marino JL, Willson K, Giles LC, Whitrow MJ, Scheil W, Moran LJ, Thompson JG, Lane M, Moore VM. Maternal factors and the risk of birth defects after IVF and ICSI: a whole of population cohort study. BJOG. 2016 Oct 17.



6. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1803-13.
7. Doornbos ME1, Maas SM, McDonnell J, Vermeiden JP, Hennekam RC. Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study. *Hum Reprod.* 2007 Sep;22(9):2476-80.
8. ESHRE: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/ESHRE-Position-Papers.aspx>
9. Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001; 16:504–509.
10. Fauser BC1, Devroey P2, Diedrich K3, Balaban B4, Bonduelle M5, Delemarre-van de Waal HA6, Estella C7, Ezcurra D8, Geraedts JP9, Howles CM8, Lerner-Geva L10, Serna J11, Wells D12; Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2011. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reprod Biomed Online.* 2014 Feb;28(2):162-82. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.10.013. Epub 2013 Oct 25.
11. Gelbaya TA, Tsoumpou I, Nardo LG. The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2010 Aug;94(3):936-45.
12. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346:725–730.
13. Hisato Kobayashi “DNA methylation errors at imprinted loci after assisted conception originate in the parental sperm” *European Journal of Human Genetics* (2009) 17, 1582–1591; doi:10.1038/ejhg.2009.68; published online 27 May 2009
14. Janicka A, Spaczyński RZ, Kurzawa R; SPiN PTG.; Fertility Clinics.; Polish Gynaecological Society. Assisted reproductive medicine in Poland --Fertility and Sterility Special Interest Group of the Polish Gynaecological Society (SPiN PTG) 2012 report. *Ginekol Pol.* 2015 Dec;86(12):932-9.
15. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res* 2005; 73:162–169.
16. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Järvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2002; 17:1391–1398.
17. Lawrence N. (Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010. December;17(6):517-522.doi:10.1097/MED.ObO13e32834040a3



18. Levi Setti PE1, Moioli M2, Smeraldi A2, Cesaratto E2, Menduni F2, Livio S3, Morengi E4, Patrizio P5
Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies J Assist Reprod Genet. 2016 Jun;33(6):711-7. doi: 10.1007/s10815-016-0714-4. Epub 2016 Apr 26.
19. Lidegaard et al. *Imprinting diseases and IVF. Danish National IVF cohort study. Hum Reprod.* 2005;20:950-4
20. Ludwig M, Katalinic A, Gross S, Sutcliffe A, Varon R, Horsthemke B. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. J Med Genet. 2005 Apr;42(4):289-91.
21. McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ, de Neubourg D, Dumoulin JC, Gerris J, Kremer JA, Martikainen H, Mol BW, Norman RJ, Thurin-Kjellberg A, Tiitinen A, van Montfoort AP, van Peperstraten AM, Van Royen E, Bhattacharya S. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. BMJ. 2010 Dec 21;341:c6945.
22. Raatikainen K, Harju M, Hippeläinen M, Heinonen S. Prolonged time to pregnancy is associated with a greater risk of adverse outcomes. Fertil Steril. 2010 Aug;94(3):1148-51.
23. Radwan M, Radwan P, Kurzawa R. Przebieg ciąży i dzieci urodzone po leczeniu niepłodności. W: Niepłodność i rozród wspomagany. 2011.
24. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA; National Birth Defects Prevention Study. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. Hum Reprod. 2009 Feb;24(2):360-6
25. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Rasmussen SA; National Birth Defects Prevention Study. Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005. Hum Reprod. 2011 Feb;26(2):451-7.
26. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists: Perinatal Risks Associated with IVF (Scientific Impact Paper No. 8 <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip8/>)
27. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Gunnell D, Vatten LJ. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. Lancet. 2008 Aug 30;372(9640):737-43.
28. Tararbit K, Lelong N, Thieulin AC, Houyel L, Bonnet D, Goffinet F, Khoshnood B; EPICARD Study Group.: The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. Hum Reprod. 2013 Feb;28(2):367-74



Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii

www.ptmrie.org.pl // e-mail: ptmrie@ptmrie.org.pl

Sekcja Płodności i Niepłodności

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

SPiN
SEKCJA PŁODNOŚCI I NIEPŁODNOŚCI PTG

29. The American College of Obstetricians and Gynecologists –Perinatal Risks Associated With Assisted Reproductive Technology COMMITTEE OPINION (<http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Perinatal-Risks-Associated-With-Assisted-Reproductive-Technology>)
30. Whitelaw N, Bhattacharya S, Hoad G, Horgan GW, Hamilton M, Haggarty P. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception. *Hum Reprod* [Internet]. 2014 May 8 [cited 2014 Jun 8];29(7):1452
31. Wren C, Richmond S, Donaldson L. Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations. *Heart* 2000. Apr;83(4):414-9.