

Rezultati postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo v mariborskem centru v primerjavi s povprečnimi rezultati v slovenskih in evropskih centrih (Evropski IVF monitoring 2000–2005)

Results of biomedically assisted procreation in Maribor center compared with average results in Slovenian and European centers (European IVF Monitoring 2000–2005)

Milan Reljič, Vilma Kovač, Veljko Vlajsavljević

Klinični oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

Korespondenca/

Correspondence:

prof. dr. Milan Reljič, dr. med.
Klinični oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
UKC Maribor

Ključne besede:

evropski monitoring IVF, primerjava rezultatov

Key words:

European IVF Monitoring, comparison of the results

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011; 80: 1-88-1-94

Prispelo: 2. nov. 2009,
Sprejeto: 14. jan. 2010

Izvleček

Uvod: Namen Evropskega monitoringa IVF (EIM) je primerjava dostopnosti in uspešnosti izvajanja postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) med evropskimi državami. V našem prispevku smo primerjali rezultate mariborskega centra za IVF s slovenskim in z evropskim povprečjem.

Materiali in metode: V tabelah smo prikazali skupne podatke evropskih centrov, slovenskih centrov in mariborskega centra za IVF iz zadnjih šestih poročil EIM.

Rezultati: Od leta 2000–2005 se je število postopkov OBMP v Evropi povečalo, zvišal se je delež postopkov vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice (ICSI) in prenosa odmrznjenih zarodkov (POZ). V Sloveniji smo v tem obdobju zaznali enak trend povečevanja števila postopkov OBMP, deležev postopka ICSI in postopka POZ. Delež otrok, rojenih po postopkih OBMP, se je v Evropi gibal od 0,2 % do 4,2 %, v Sloveniji je bil med najvišjimi v Evropi in je leta 2005 dosegel 3,9 %. Starostna struktura bolnic se v evropskih in slovenskih centrih ni pomembno razlikovala, povečal pa se je delež žensk, starejših od 40 let. V evropskih centrih so najpogosteje prenašali 2 ali 3 zarodke, opaziti je tudi porast prenosa enega zarodka, ki je najizrazitejši v mariborskem centru za IVF. Deleži zanositev so bili med evropskimi in slovenskimi centri primerljivi, izstopali

so nekoliko višji deleži zanositev s postopki IVF in ICSI v mariborskem centru. V letu 2005 se je delež dvoplodnih nosečnosti v mariborskem centru znižal na 24 %, vendar je bil kljub temu nekoliko višji od evropskega in slovenskega povprečja. Najpogostejši zapleti pri postopkih OBMP je bil sindrom ovarijske hiperstimulacije (OHSS), ki pa se je pojavil v manj kot 1 %.

Zaključek: Dostopnost in uspešnost postopkov OBMP v slovenskih centrih in v mariborskem centru za IVF sta bili v opazovanem obdobju nad evropskim povprečjem.

Abstract

Background: The aim of the European IVF Monitoring is to compare the accessibility, and the success of the implementation of assisted reproductive technology (ART) among European countries. In this article we compared the success of Maribor IVF centre with Slovenian and European success rates.

Materials and methods: Pooled data for Europe, Slovenia and Maribor from the last six EIM reports are shown in tables.

Results: During 2000 – 2005, the number of ART cycles, the percentage of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and frozen embryo replacement (FER) in Europe increased. In that period the same trend was observed in Slove-

nia. The percentage of children born after ART in Europe was between 0.2%–4.2%. In Slovenia this percentage was among the highest among the European countries, and was 3.9% in 2005. The age structure of female patients in Slovenia did not differ from that in other European countries, but the percentage of women older than forty years increased. In European countries the transfer of two or three embryos was the most frequent, however the percentage of single embryo transfers increased, which was most notable in Maribor IVF centre. Pregnancy rates were comparable among European countries and our

centers, while pregnancy rate in IVF and ICSI in Maribor IVF centre was slightly higher. In 2005, the percentage of twin pregnancies in Maribor IVF centre decreased and was 24%, however it was slightly higher than European and Slovenian averages. The ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) was the most common complication of ART, which appeared in less than 1%.

Conclusion: In Maribor and other Slovenian IVF centers accessibility and success of ART in the observed period were above the European average.

Uvod

Začetnika zbiranja podatkov o postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) v Evropi (Evropski monitoring IVF, EIM) sta K.G. Nygren in A.N. Andersen. Na njuno pobudo je Evropsko združenje za humano reprodukcijo in embriologijo (ESHRE) na letnem kongresu v Toursu leta 1999 zbralo nacionalne predstavnike, ki so dosegli dogovor o načinu zbiranja in poročanja o rezultatih zdravljenja s postopki OBMP.^{1,2} Prvo poročilo je zajemalo podatke 19 držav za leto 1997 in je bilo objavljeno v reviji Human Reproduction leta 2001.² Zadnje, deveto poročilo, ki obravnava rezultate iz leta 2005, je izšlo na začetku letošnjega

leta in vključuje poročila iz 30 držav. Poudariti pa moramo, da tudi to poročilo ni popolno, saj je rezultate posredovalo 923 od 1134 (81%) centrov, ki izvajajo postopke OBMP in da je podatke iz vseh centrov uspelo pridobiti le 16 državam.³

EIM zajema podatke o postopkih fertilizacije *in vitro* (IVF), vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice (ICSI), prenosa odmrznjenih zarodkov (POZ), maturacije *in vitro* (IVM), predimplantacijske genetske diagnostike (PGD), intrauterine inseminacije (IUI) in postopkov z darovanimi spolnimi celicami. Skupno poročilo je rezultat analize podatkov posameznih držav, ki poročajo o številu in velikosti centrov za IVF, številu postopkov OBMP, starostni strukturi

Tabela 1: Število in deleži postopkov OBMP.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Evropa						
Skupaj	226937	282519	315744	355484	353861	418111
Delež ICSI (%)	44,1	48,6	52,2	54,9	59,3	63,3
Delež POZ (%)	20,2	20,1	22,1	20,5	25,5	24,6
Slovenija						
Skupaj	2374	2237	2552	2630	2667	2907
Delež ICSI (%)	52,2	56,0	62,3	63,7	66,9	67,2
Delež POZ (%)	18,5	13,5	17,6	23,8	27,0	26,2
Maribor						
Skupaj	656	711	906	855	982	1156
Delež ICSI (%)	67,1	66,7	74,7	75,7	75,7	81,6
Delež POZ (%)	6,8	6,9	11,7	11,4	19,0	19,1

Tabela 2: Delež otrok, rojenih po OBMP.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Evropa* (%)	1,5	1,7	1,7	1,9	1,8	1,7
Slovenija (%)	NP	3,2	3,5	2,9	3,4	3,9

* Upoštevane le države, v katerih so vsi centri posredovali podatke v register.
NP – ni podatka

obravnavanih žensk, številu prenesenih zarodkov, nosečnosti in porodih po zdravljenju, večplodnih nosečnosti in zapletih v zvezi s postopki OBMP.³⁻⁸ Namen EIM je primerjava dostopnosti in uspešnosti izvajanja postopkov OBMP med evropskimi državami.^{1,2} Tudi namen našega prispevka je primerjava rezultatov mariborskega centra za IVF s slovenskim in evropskim povprečjem v zadnjem šestletnem obdobju.

Materiali in metode

V tabelah smo prikazali skupne podatke evropskih in slovenskih centrov za IVF (absolutna števila in povprečne vrednosti), kot so prikazani v zadnjih šestih poročilih EIM, ter podatke mariborskega centra, ki smo jih posredovali v poročilo EIM. Podatke šestletnega obdobja 2000–2005 smo predstavili na način in v zaporedju, kot so navedeni v poročilu EIM. Prikazani so le tisti podatki,

ki so bili v poročilih popolni in so omogočali izračun povprečnih vrednosti in seštevke vseh evropskih centrov. Primerjave nismo statistično ovrednotili.

Rezultati

Število postopkov OBMP se je v Evropi in v Sloveniji v šestletnem obdobju povečalo, vendar predvsem zaradi večjega števila postopkov ICSI in POZ. Delež postopkov ICSI se je v Evropi od leta 2000 do 2005 postopno povečeval s 44,1 % na 63,3 %. Tudi v Sloveniji opazamo porast, le da so deleži ICSI višji in so leta 2000 znašali 52,2 %, leta 2005 pa že 67,2 %. Najvišji delež postopkov ICSI smo opazili že leta 2000 v mariborskem centru za IVE, tj. 67,1 % in ta se je v naslednjih letih še zviševal ter leta 2005 dosegel 81,6 %. V tem šestletnem obdobju se je povečal tudi delež ciklov s prenosom odmrznjenih zarodkov v primerjavi s cikli s prenosom

Tabela 3: Starostna struktura (leta) žensk, zdravljenih s postopki IVF in ICSI.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Evropa						
< 35 (%)	NP	NP	54,7	54,3	54,1	51,6
35–39 (%)	NP	NP	33,5	32,7	32,9	35,1
≥ 40 (%)	NP	NP	11,8	13,0	13,0	14,3
Slovenija						
< 35 (%)	39,0	54,2	54,5	54,0	54,7	53,4
35–39 (%)	50,0	31,3	29,9	31,5	32,2	33,7
≥ 40 (%)	11,0	14,5	15,6	14,5	13,1	15,4
Maribor						
< 35 (%)	52,8	54,5	55,1	50,8	51,6	52,3
35–39 (%)	31,4	29,8	28,5	31,8	31,4	31,9
≥ 40 (%)	15,8	15,7	16,4	17,4	17,0	15,7

NP – ni podatka

Tabela 4: Število prenesenih zarodkov po postopkih IVF in ICSI.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Evropa						
ET 1 (%)	12,1	12,0	13,7	15,7	19,2	20,0
ET 2 (%)	47,8	51,7	54,7	55,9	55,4	56,1
ET ≥ 3 (%)	40,1	36,3	31,6	28,4	25,4	23,8
Slovenija						
ET 1 (%)	20,4	13,6	25,7	26,1	26,5	30,0
ET 2 (%)	65,2	70,5	63,3	65,7	61,0	58,0
ET ≥ 3 (%)	14,4	15,9	11,0	8,2	12,5	11,9
Maribor						
ET 1 (%)	27,2	29,4	29,7	30,8	36,6	36,2
ET 2 (%)	70,6	67,5	63,5	60,3	44,9	53,6
ET ≥ 3 (%)	2,2	3,1	6,8	8,9	8,3	10,2

svežih zarodkov, in sicer v Evropi z 20,0 na 24,6 %, v Sloveniji z 18,5 % na 26,2 %, v Mariboru pa s 6,8 % na 19,1 %, kar je še vedno pod evropskim in slovenskim povprečjem (Tabela 1).³⁻⁸

Delež otrok, rojenih po postopkih OBMP, v primerjavi z vsemi rojenimi otroki se je v Evropi gibal od 0,2 % do 4,2 %. V Sloveniji je bil med najvišjimi v Evropi in je leta 2005 dosegel 3,9 % (Tabela 2).³⁻⁸

Starostna struktura zdravljenih bolnic se v evropskih in slovenskih centrih ni pomembno razlikovala, opazen je le nekoliko višji delež žensk, starejših od 39 let, v mariborskem centru za IVF (Tabela 3).³⁻⁸

V evropskih centrih so pretežno prenašali 2 ali 3 zarodke. V Sloveniji pa je prevladoval prenos dveh zarodkov. Za preprečevanje večplodnih nosečnosti je pomemben porast prenosa enega samega zarodka, ki je bil najizrazitejši v mariborskem centru za IVF in je leta 2005 dosegel 36,2 % (Tabela 4).³⁻⁸

Deleži zanositev na punkcijo in prenos odmrznjenih zarodkov so bili med evropskimi in slovenskimi centri primerljivi, izstopali so le nekoliko višji deleži zanositev na punkcijo foliklov s postopki IVF in ICSI v mariborskem centru (Tabela 5).³⁻⁸

Od leta 2000 do 2003 je bila kar tretjina nosečnosti v mariborskem centru za IVF večplodna. Ta delež je bil višji v primerjavi s povprečjem evropskih in slovenskih cen-

trov, kjer je bilo večplodna približno četrtna nosečnosti. V letu 2005 pa se je ta delež v mariborskem centru znižal na 24 %, vendar je kljub temu nad slovenskim in evropskim povprečjem (Tabela 6).³⁻⁸

Zapleti pri postopkih zunajtelesne oploditve so razmeroma redki. Najpogostejši zaplet je OHSS, ki pa se je glede na posredovane podatke pojavil v manj kot 1 % (Tabela 7).³⁻⁸

Razpravljanje

Z ustanovitvijo Evropskega registra o postopkih OBMP smo dobili vpogled v številčnost, dostopnost in uspešnost izvajanja teh postopkov v Evropi. Po mnenju ustanoviteljev tega registra imata tako strokovna kot tudi laična javnost pravico vedeti, kakšni so rezultati izvajanja postopkov OBMP v njihovi državi in jih primerjati z rezultati v Evropi. Podatki registra so pomembni tudi za bolnike, saj lahko evropske in nacionalne rezultate primerjajo z rezultati tistega centra, v katerem se nameravajo zdraviti. Pri primerjavi rezultatov pa je potrebna previdnost, saj ti niso odvisni le od načina izvajanja postopkov, temveč tudi od drugih dejavnikov, kot so značilnosti zdravljene populacije ter zakonskih in zavarovalniških predpisov na tem področju. Ne glede na te omejitve pa preglednost prispeva k odkriva-

Tabela 5: Zanositev na punkcijo foliklov (IVF in ICSI) in na prenos odmrznjenih zarodkov (POZ).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Evropa						
IVF (%)	24,7	25,1	26,0	26,1	26,6	26,9
ICSI (%)	26,6	26,2	27,2	26,5	27,1	28,5
POZ (%)	16,6	16,4	18,4	18,6	19,1	19,6
Slovenija						
IVF (%)	28,4	30,1	30,3	28,9	27,6	28,7
ICSI (%)	25,6	25,3	26,5	26,8	27,4	28,2
POZ (%)	15,0	15,5	24,6	14,7	17,3	19,9
Maribor						
IVF (%)	39,5	36,8	33,2	38,1	33,5	38,0
ICSI (%)	30,8	29,9	31,0	32,7	27,8	31,1
POZ (%)	17,2	24,2	21,9	22,2	15,5	14,4

nju nepravilnosti in k izboljšanju kakovosti na celotnem področju. Ker se pomembnosti registra zaveda vse več držav, se je število držav, ki prispevajo podatke v register, povečalo z 19 na 30.³⁻⁸ Čeprav približno polovica držav ne uspe zbrati podatkov iz vseh svojih centrov, pa menijo, da podatke posredujejo vsi večji centri, tako da je v registru zajetih večina postopkov OBMP iz sodelujočih držav.³⁻⁸

V šestletnem obdobju se je število postopkov, registriranih v Evropi in Sloveniji, postopno povečevalo. V Evropi nedvomno zaradi večjega števila držav in centrov, ki so posredovali podatke v register. V Sloveniji smo v tem šestletnem obdobju posredovali popolne podatke, tako da se je število izvedenih postopkov v tem obdobju realno povečalo in je prispevalo k večji dostopnosti do omenjenega načina zdravljenja. Dostopnost do postopkov OBMP je v Sloveniji med najboljšimi v Evropi in tudi v deležu otrok, rojenih po OBMP, je Slovenija v evropskem vrhu. Tako v Evropi kot v Sloveniji se je povečal delež postopkov ICSI, ki smo jih sprva uporabljali le za zdravljenje težje oblike moške neplodnosti. Indikacije za postopke ICSI so se v zadnjem obdobju zelo razširile in jih danes že več kot polovico opravimo zaradi drugih indikacij. Delež postopkov ICSI je posebno visok v mariborskem centru za IVF in terja podrobnejšo analizo, saj se je

potrebno zavedati tveganj, ki jih prinašajo postopki ICSI. Razveseljuje pa povečevanje deleža prenosa odmrznjenih zarodkov, kar povečuje skupno uspešnost spodbujanih postopkov. V mariborskem centru je delež POZ nižji od slovenskega in evropskega povprečja. Čeprav nižji delež lahko pojasnimo z višjim deležem zanositev s svežimi postopki pri bolnicah, ki imajo zamrznjene zarodke v mariborskem centru, se je smiselno še naprej truditi, da bi ta delež povečali.

Starostna struktura zdravljenih bolnic je v Evropi in Sloveniji podobna. Iz rezultatov je razvidno, da je približno polovica žensk starejših od 35 let, torej v obdobju, ko se plodnost že postopoma zmanjšuje. Delež žensk, ki se zdravijo v poznem reprodukativnem obdobju, to je po 40 letu, se zvišuje in je posebno visok v mariborskem centru. Ker starost pomembno negativno vpliva na uspešnost zdravljenja, je smiselno analizirati, ali je izvajanje postopkov OBMP v kasnejšem reprodukativnem obdobju posledica dolgotrajne stopenjske diagnostike in zdravljenja neplodnosti ter slabše dostopnosti do postopkov OBMP ali kasnejšega začetka obravnave neplodnosti.

Število prenesenih zarodkov je eden izmed pomembnih kazalnikov uspešnosti izvajanja postopkov OBMP. S povečanjem števila prenesenih zarodkov lahko povečamo delež zanositev le pri slabši kakovosti zarod-

Tabela 6: Delež večplodnih porodov po postopkih IVF in ICSI.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Evropa						
Dvojčki	24,4	24,0	23,2	22,0	21,7	21,0
Trojčki	2,0	1,5	1,3	1,1	1,0	0,8
Slovenija						
Dvojčki	22,9	24,1	24,7	28,2	17,3	18,9
Trojčki	0,7	1,2	0,5	0,0	0,7	0,4
Maribor						
Dvojčki	32,5	34,1	34,9	39,1	22,1	24,1
Trojčki	1,2	2,7	0,9	0,0	1,0	0,0

kov, sicer pa povečamo le delež večplodnih nosečnosti. Z dobrim delom v laboratoriju in pravilno izbiro zarodkov dosežemo visok delež zanositev tudi pri prenosu enega ali dveh zarodkov ob zmanjšanem tveganju za večplodno nosečnost. Iz prikazanih podatkov je v Evropi jasno razviden trend zmanjševanja števila prenesenih zarodkov. Slovenski centri in še posebno mariborski center so na tem področju dosegli pomemben napredek in so daleč nad evropskim povprečjem glede deleža prenosa enega ali dveh zarodkov. Po spremembi zakona, ki danes določa, da se pri ženski, mlajši od 35 let starosti,

pri prvih dveh ciklih zunajtelesne oploditve opravi elektivni prenos le enega zarodka dobre kakovosti, je pričakovati dodaten porast delež prenosa le enega zarodka in tako dodatno zmanjšanje večplodnih nosečnosti.

Kljub zmanjšanju števila prenesenih zarodkov se delež zanositev in porodov v tem šestletnem obdobju ni spremenil, kar kaže večjo uspešnost pri izvajanju postopkov. Delež večplodnih nosečnosti se je pomembno zmanjšal, še posebej trojčkov. V mariborskem centru je bil delež večplodnih nosečnosti nadpovprečno visok kljub pogostemu prenosu enega zarodka. To je ponovni dokaz

Tabela 7: Zapleti in redukcije fetusov.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Evropa						
OHSS	1586	1851	2148	2646	2858	3347
Zapleti punkcije	652	NP	1156	NP	1125	1048
Redukcije plodov	256	NP	461	NP	526	436
Slovenija						
OHSS	21	22	9	9	16	15
Zapleti punkcije	2	1	3	3	2	2
Redukcije plodov	0	0	1	1	2	2
Maribor						
OHSS	8	13	NP	7	9	7
Zapleti punkcije	0	0	0	0	0	0
Redukcije plodov	0	0	1	1	2	1

NP – ni podatka

o uspešnosti izvajanja teh postopkov in možnosti povečevanja deleža prenosa le enega zarodka ob ohranitvi visokega deleža zanositev.

Zanesljivost podatkov o zapletih v evropskem registru je vprašljiva, saj je pogostost bistveno nižja, kot bi jo pričakovali po podatkih v literaturi. Nižja pogostost je najverjetneje posledica pomanjkljivega spremljanja in sporočanja o zapletih tovrstnega zdravljenja.

Po pregledu šestletnih podatkov registra lahko zaključimo, da sta bili dostopnost in uspešnost postopkov OBMP v slovenskih in mariborskem centru v opazovanem obdobju nad evropskim povprečjem.

Literatura

1. Nyboe Andersen A, Erb K. Register data on Assisted Reproductive Technology (ART) in Europe including a detailed description of ART in Denmark. *Int J Androl* 2006; 29: 12–6.
2. Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe, 1997. Results generated from European registers by ESHRE. European IVF-Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2001; 16: 384–91.
3. Andersen AN, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2009; 24: 1267–87.
4. Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008; 23: 756–71.
5. Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2007; 22: 1513–25.
6. Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2006; 21: 1680–97.
7. Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2005; 20: 1158–76.
8. Andersen AN, Gianaroli L, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2004; 19: 490–503.