

Pregledni prispevek/Review article

## SMERI RAZVOJA REPRODUKTIVNE MEDICINE V EVROPI

### TRENDS OF EVOLUTION OF REPRODUCTIVE MEDICINE IN EUROPE

*Veljko Vlajsavljević*

Oddelek za reproduktivno medicino in embriologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor; Upravni odbor Evropskega združenja za humano reprodukcijo in embriologijo

#### Izvleček

*V evropskih državah so demografske spremembe v povprečju podobne. V času, ko se število prebivalcev globalno povečuje, v večini evropskih držav beležimo negativen trend. Zanimivo je, da istemu trendu sledi tudi prekinitev neželenih nosečnosti. V nekaterih evropskih državah, ki z imigracijsko politiko popravljajo negativne demografske trende, je edino število otrok, rojenih z zunajtelesno oploditvijo, v stalnem porastu. V razvitih državah delež tako spočetih otrok predstavlja pomemben demografski premik v številu novorojenih otrok. Čeprav ni velikih demografskih študij, kaže, da problem neplodnosti dobiva pomembnejše mesto v državni zdravstveni politiki. Poleg strokovnih združenj, kot je Evropsko združenje za humano reprodukcijo in embriologijo (ESHRE), ki predlagajo spremembe pri izobraževanju na področju reproduktivne medicine, je zaznati je tudi večji pomen zdravljenja neplodnosti, ki go podpira tudi resolucija evropskega Parlamenta o demografski prihodnosti Evrope.*

#### Ključne besede

*izobraževanje; reproduktivna medicina; zdravljenje neplodnosti; resolucija Evropskega parlamenta; demografska prihodnost; ESHRE*

#### Abstract

*Demographic changes in European countries are quite similar in average. In times when the population number is globally increasing, most European countries are facing a negative trend. Interestingly, the termination of unwanted pregnancies also follows the same trend. In some European countries, where negative demographic trends are regulated by means of the immigration policy, only the number of children born with artificial insemination is constantly increasing. In developed countries the share of children conceived in such a manner presents an important demographic shift in the number of newborn children. Although there are not many demographic studies available, it appears that the problem of infertility is getting more and more addressed in national health policies. Recent advances in education and certification of the knowledge and institutions dealing with reproductive medicine was demonstrated by the European Society for Reproductive Medicine and Embryology (ESHRE) who support development of this part of gynecology. Significant support to the increased needs for infertility treatment was recognized in the resolution of European Parliament related to Demographic future of Europe.*

#### Key words

*education; reproductive medicine; infertility treatment, Resolution of European parliament; demographic future; ESHRE*

V zadnjih treh desetletjih se je stroka, ki smo jo še pred desetletji opredeljevali le kot ginekologijo in porodništvo, profilirala v nove razvojne smeri. V evropskem prostoru se je ohranila enotna krovna organizacija za zdravnike specialiste UEMS (The European Union of Medical Specialists), ki ima tudi Sekcijo za porodništvo in ginekologijo. Evropska organizacija, ki združuje ginekologe in porodničarje, European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG), v naši stroki prizna kot subspecializacije: perinatologijo, ginekološko onkologijo, ginekološko urologijo in reproduktivno medicino. Slehera med njimi združuje strokovnjake specialiste nekdanje enovite ginekologije in

porodništva. Že enostavna analiza dejanskega novega položaja naše stroke v Evropi vsiljuje zaključek, da je le ta precej drugačna, kot jo želimo pri nas videti in vzdrževati.

Evropsko združenje za reproduktivno medicino (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) združuje strokovnjake na področju reproduktivne medicine. Danes šteje čez 9000 individualnih članov iz vseh evropskih držav. Naloga ESHRE je, da spodbuja zanimanje za spoznanja reproduktivne biologije in medicine. To dosega s podpiranjem raziskav in populariziranjem rezultatov raziskav s področja reproduktivne medicine in embriologije in jih posre-

duje znanstvenikom, klinikom, strokovnim združenjem in drugi zainteresirani javnosti. Njena vloga je, da posreduje preverjene informacije tudi politikom in ustvarjalcem (zdravstvene) politike v Evropi.

ESHRE spodbuja razvoj znanosti in klinične prakse v obliki organizirane edukacije in kontinuiranega urjenja v reproduktivni medicini in embriologiji, analizira podatke iz evropskega registra za zdravljenje neplodnosti s postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) ter uvaja metode za izboljšanje varnosti in kakovosti klinične in laboratorijske prakse.

Svoje strokovne dejavnosti uveljavlja z izdajanjem treh strokovnih revij, ki imajo najvišji faktor vpliva (IF) med ginekološko stroko. To so Human Reproduction, Human Reproduction Update in MHR.

Aktivnosti posameznih organizacijskih enot (Special Interest Groups ali »sekcije«) so usmerjene v edukacijo in preverjanje (certificiranje) znanja. Del dejavnosti udeležajo organizirani tečaji (Campusi), ki jih ESHRE priredi vsaj 10-krat letno v različnih evropskih državah. Februarja letos je bila Slovenija izbrana za gostiteljico enega takšnih sestankov - »Patient friendly IVF: from natural cycle to minimal stimulation and single embryo transfer«, ki je potekal v Mariboru. Posebej za določen problem imenovane ekspertne skupine (Special Task Force) proučujejo aktualne probleme in pripravljajo strokovna navodila.

ESHRE je po pooblastilu UEMS in EBCOG organizacija, ki certificira status ginekoloških klinik za izvajanje programa subspecializacije iz reproduktivne medicine, izdaja certifikat o končani subspecializaciji reproduktivne medicine ter certifikat o usposobljenosti za delo v laboratoriju za reproduktivno biologijo (biologi-embriologi). Na spletni strani [www.eshre.com](http://www.eshre.com)<sup>1</sup> najdemo učno gradivo in »log-book« tako za subspecializacijo reproduktivne medicine kot za certificiranje znanja biologov-embriologov.

S pomočjo OBMP se je po svetu rodilo več kot tri milijone otrok in danes so nekateri med njimi tudi že sami starši. Od teh jih je več kot 60 % rojenih v Evropi. Zato v mnogih razvitih državah evropske skupnosti (Danska, Belgija, Švedska, Islandija) pomeni delež tako spočetih otrok med vsemi otroki, ki so rojeni v državi, tudi pomemben demografski premik v številu novorojenih. V zadnjem poročilu evropskega registra postopkov OBMP (EIM - European IVF Registry) je delež tako spočetih otrok v omenjenih državah med 3,0 in 3,5 %. Po letošnjem poročilu (podatki so za leto 2005) je v Sloveniji bilo tako spočetih otrok 3,9 %. S tem rezultatom je Slovenija prevzela prvo mesto med evropskimi državami. Čeprav je vtis, da je prispevek metod oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) na prirast prebivalcev minimalen, pa je vendarle po današnjih spoznanjih primerljiv z drugimi ukrepi populacijske politike. To je razlog, da se metode OBMP ne zanemarjajo in ne izključujejo iz paketa ukrepov za reševanje teh vprašanj.

Čeprav ni na voljo velikih demografskih študij, izgleda, da postaja problem neplodnosti vse pomembnejši tudi v mnogih nacionalnih zdravstvenih politikah evropskih držav. V naslednjem obdobju je realno pričakovati porast števila neplodnih. Temu ne pripelje le pogostejši pojav vzrokov za neplodnost,

kot so: spolno prenosljive bolezni ali čezmerna telesna teža pri ženskah, ampak zelo vplivajo tudi negativni dejavniki okolja na plodnost, še posebej pri moškem.

V evropskem registru za metode OBMP imajo tudi dobro organizirane centre za OBMP, ki sledijo predpisanim minimalnim standardom za klinični in laboratorijski del OBMP ter dobro definirane in nadzorovane mehanizme kontrole kakovosti in varnosti dela s celicami in zarodki v postopku OBMP. To področje je v Evropi urejeno s posebno zakonodajo (EU Tissue Directives), ki ji je junija 2008 sledila tudi slovenska zakonodaja (Uradni list RS 70/2008). Ekonomski izračun pokaže, da se en evro, vložen v postopke OBMP, kasneje družbi povrne šestdesetkratno.

V februarju 2008 je parlament Evropske skupnosti (EU) sprejel dokument »Demographic future of Europe«, v katerem je opozoril na problem neplodnosti in potrebo po večji dostopnosti vseh oblik zdravljenja neplodnosti, vključno z OBMP. Za nas ginekologe sta pomembni predvsem dve točki tega dokumenta<sup>2</sup> - točka 25 in 26, v katerih se navaja tudi visoka pogostost neplodnosti v Evropi - pri 15 % parov. Zato v dokumentu pozivajo vse države članice, da omogočijo pravico do zdravljenja neplodnosti, poskrbijo za dobro dostopnost do vseh metod zdravljenja ne glede na zakonski status para. To je bil motiv, da se je združenje ESHRE junija 2008 odzvalo z dokumentom (ESHRE position paper on Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction), ki zrcali stališča te največje evropske strokovne organizacije na področju reproduktivne medicine o minimalnih standardih zdravljenja neplodnosti, ki bi jim bilo potrebno slediti v evropskih državah. S tem dokumentom so z objavo v septembrski številki glasila »The Parliament magazine« seznanili vse člane evropskega parlamenta. Strokovni javnosti je dostopna tudi verzija dokumenta na spletni strani ESHRE.

Pri vseh neplodnih parih v postopkih zdravljenja je želja po otroku izjemna in zato ni neobičajno, da bolniki pomoč pogosto iščejo tudi v tujini. Iz naše države pomoč v kateri od sosednjih držav običajno iščejo pari zaradi dolgih čakalnih dob za programe OBMP z darovanimi celicami pri nas. Tudi v našo državo prihaja veliko parov iz tujine. V novembru 2008 je bila končana pilotska raziskava, za katero je bila zadolžena delovna skupina ESHRE (Task force on Cross border reproductive care study), s katero so želeli ugotoviti številčnost in razloge za iskanje pomoči pri zdravljenju neplodnosti v tujini v različnih državah EU. V to pilotsko raziskavo so bili vključeni tudi vsi trije slovenski centri (Maribor, Ljubljana in Postojna). Preliminarni podatki kažejo, da eno petino vseh postopkov OBMP v Sloveniji opravimo pri tujcih. Najpogostejši motiv pri tujcih, ki poiščejo pomoč v Sloveniji, je pričakovana boljša kakovost storitve. V istem mesecu je pomoč v tujini iskalo 19 slovenskih parov, najpogosteje na Češkem.

Glede na pomen dokumenta o minimalnih standardnih OBMP je upravni odbor ESHRE na novembrski seji v Bruslju odobril tiskanje slovenske različice dokumenta. Dokument je prevedla dr. Vida Gavrič Lovrec, za kar se ji zahvaljujem, vendar za uradno velja še vedno izvirna verzija.<sup>3</sup>



## Dobra klinična praksa pri postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo

**Stališče Evropskega združenja za humano reprodukcijo in embriologijo (ESHRE – European Society for Human reproduction and Embriology)**

### Izvleček

V razvitem svetu se prevalenca neplodnosti povečuje. K temu prispevajo odlaganje nosečnosti v kasnejše reproduktivno obdobje, večja pogostost debelosti in spolno prenosljivih bolezni. Ta trend je prepoznal tudi Evropski parlament, ki je februarja 2008 pozval svoje članice k zagotovitvi pravice do zdravljenja neplodnosti neplodnim parom. Posledica tega sklepa je naraščajoča potreba po medicinski pomoči pri reševanju reproduktivnih motenj.

ESHRE, evropsko združenje strokovnjakov s področja reproduktivne medicine in biologije, si je z delom svojih članov prizadevalo zagotoviti neplodnim parom najboljšo možno oskrbo pri reševanju njihovih težav, hkrati pa zagotoviti, da pri zdravljenju niso izpostavljeni nepotrebnim tveganjem ali neučinkovitim postopkom. Mnenje ESHRE je, da mora izbor zdravljenja temeljiti na znanstvenih dokazih ob uravnoteženem upoštevanju učinkovitosti in varnosti. ESHRE podpira izboljšave v klinični in laboratorijski praksi, s svojimi izobraževalnimi dejavnostmi pa si prizadeva za visoko stopnjo kakovosti medicinske oskrbe in laboratorijskih postopkov. Namen ESHRE je, da v pričujočem besedilu opiše načela dobrega kliničnega zdravljenja z metodami oploditve z biomedicinsko pomočjo na osnovi z dokazi podprtih strokovnih pogledov.

Dostopnost je ključna značilnost dobre klinične prakse. Učinkovito zdravljenje mora postati v vsej Evropi lahko dosegljivo ne glede na dohodek bolnika in kraj bivanja. Povrnitev stroškov zdravljenja s strani zavarovalnice vpliva na dostopnost sistema, ki skrbi za reproduktivno zdravje; če zavarovalnica ne vrača stroškov zdravljenja, je to ovira pri tistih, ki jim je zdravljenje potrebno. Posamezne članice Evropske unije bi morale v okviru javnega zdravstva zagotoviti dostopnost do vključno in ne samo postopkov asistirane reprodukcije (ART), kot so intrauterina inseminacija (IUI), in vitro fertilizacija (IVF) in intracitoplazemsko vbrižgavanje semenčic (ICSI).

Dokazano je, da 84 % parov, ki ne uporabljajo kontracepcije in imajo redne spolne odnose, spočne v okviru enega leta; pri naslednjih 8 % bo do spočetja prišlo v drugem letu. Prvi cilj obravnave neplodnega para je torej prepoznati tiste pare, ki najverjetneje ne bodo potrebovali medicinske pomoči. Neplodnost je lahko veliko psihološko breme, zato je potrebno ustrezno

svetovanje, povezano s spremljajočimi medicinskimi, psihološkimi in socialnimi vprašanji.

Na razumljiv način jim moramo podati z dokazi podprte informacije, da se bodo lahko osveščeno odločili o svoji reproduktivni prihodnosti in zdravljenju, ki ga želijo prejeti. Parom, pri katerih presejalni diagnostični postopki odkrijejo problem, je potrebno ponuditi zdravljenje takoj. Odlaganje ni upravičeno. Zdravljenje lahko vključuje nasvete o spremembi načina življenja, prehranjevanja, opustitev kajenja in omejitev profesionalnega stresa. Lahko vključimo zdravljenje z zdravili, npr. indukcija ovulacije, kirurške posege, inseminacije, IVF, ICSI, donacijo jajčnih celic ali semena (včasih po njihovem zamrzovanju).

Sodobne tehnike oploditve z biomedicinsko pomočjo je v preteklosti spremljalo veliko tveganj: ovarijska hiperstimulacija, tromboembolizmi, mnogoplodne nosečnosti, kirurški zapleti. Znotraj ESHRE je odgovornost za visoko raven kakovosti oskrbe bolnic spodbudila razvoj blagih pristopov stimulacije v IVF postopkih, spodbujanje elektivnega prenosa enega zarodka, razvoj in izboljšanje programov zamrzovanja zarodkov in opuščanje agresivnih kirurških posegov v prid minimalno invazivne kirurgije.

Z namenom, da bi zagotovili ustrezen nadzor nad kakovostjo in številom postopkov ART, je pomembno, da so poročila, sestavljena po priporočilih ESHRE, ki vsebujejo podatke o vrstah postopkov, njihovi uspešnosti, varnosti in tveganjih, dostopna javnosti.

Odgovorna skrb za pare, ki si želijo otrok, skupaj z možnostjo zdravljenja neplodnosti, mora postati skupni cilj tako ESHRE kot tudi organizacij bolnikov in politikov Evropske unije.

### Uvod

Kljub mednarodnim pozivom za preventivne ukrepe in dostopnost ustreznega zdravljenja je neplodnost še vedno velik problem v razvitem svetu (Združeni narodi 1994). Povečanje prevalence neplodnosti v zadnjih letih lahko vsaj deloma pripišemo dejavnikom načina življenja, kot so debelost in kajenje ter visoka incidenca spolno prenosljivih bolezni, kot je klamidijaska okužba. Odlaganje prve nosečnosti v kasnejše življenjsko obdobje je postalo v razvitem svetu zelo pogosto (Commission of the European Communities 2005, (Commission of the European Communities 2006), kar pa lahko pripelje do staranja jajčnikov in posledične neplodnosti.

Zaradi težav, ki jih imajo ponekod z dostopnostjo do ustreznega svetovanja in zdravljenja, je Evropski parlament 21. februarja 2008 sprejel resolucijo, v kateri poziva države članice, naj zagotovijo pravico parom do možnosti zdravljenja neplodnosti (European Parliament 2008).

Njihovi sklepi odražajo razumevanje za postopno naraščanje potreb po zdravljenju z metodami oploditve z biomedicinsko pomočjo (ESHRE EIM Data).

Cilj ESHRE kot evropskega združenja strokovnjakov za reproduktivno medicino in biologijo je zagotoviti, da bodo bolniki v celotni Evropi deležni najboljšega možnega zdravljenja in ne bodo izpostavljeni nepotrebnemu tveganju. To pomeni, da bo zdravljenje, ki

jim ga bomo nudili, temeljilo na najboljših možnih dokazih glede uspešnosti in varnosti. Vloga ESHRE je tudi, da podpira izboljšave na področju klinične prakse ter izboljšanje varnosti in kakovosti kliničnih, kirurških in laboratorijskih postopkov.

ESHRE meni, da je temeljni princip, da je strokovnjakom v reproduktivni medicini in biologiji dovoljeno uporabiti ves biološki potencial gamet in zarodkov. Glede na to je po mnenju ESHRE pomembna koherentnost med odločitvijo države, da podpre zdravljenje z metodami oploditve z biomedicinsko pomočjo ter finančno in regulacijsko strategijo, ki vplivata na kakovost dejavnosti.

Namen tega zapisa je opisati načela dobrega kliničnega zdravljenja za *izbrana področja zdravljenja* z metodami oploditve z biomedicinsko pomočjo na temelju z dokazi podprte strokovne perspektive. Zelo pomembna področja zdravljenja neplodnosti, kot so kirurgija, problemi implantacije in zgodnje nosečnosti so namenoma izpuščeni iz tega dokumenta.

## Dostopnost

Zdravljenje z oploditvijo z biomedicinsko pomočjo se lahko izvaja le, če so različne oblike zdravljenja lahko dostopne. Povračilo stroškov zdravljenja s strani zavarovalnic pomembno vpliva na dostopnost in uporabo zdravljenja z metodami oploditve z biomedicinsko pomočjo. Če stroškov zdravljenja ne povrne zavarovalnica, gre za novo oviro pri zdravljenju. Da bi zagotovile dobro zdravljenje neplodnosti, morajo posamezne države zagotoviti dostopnost do postopkov OBMP, ki so financirani namensko, na časovno sprejemljiv in kakovosten način skozi sistem sredstev za javno zdravstvo. Vse države morajo biti sposobne dokazati, da znotraj javnega zdravstva obstaja program, ki ustreza realnim potrebam po metodah oploditve z biomedicinsko pomočjo in je brez čakalnih dob, ki negativno vplivajo na uspešnost zdravljenja.

## Odkrivanje vzrokov neplodnosti

Pare, ki so zaskrbljeni zaradi svoje plodnosti, moramo seznaniti s podatkom, da pride do zanositve v enem letu pri 84 % parov, ki ne uporabljajo kontracepcije in imajo redne spolne odnose. Prav tako jih je potrebno opozoriti, da se plodnost pri ženski zmanjšuje s starostjo. Tako ženske kot moške moramo seznaniti z možnimi negativnimi učinki na plodnost, ki jih imajo alkohol, kajenje ter čezmerna ali nezadostna telesna teža. Predkonceptijsko svetovanje mora biti usmerjeno na oceno tveganja zdravljenja in nosečnosti za vsak posamezen primer. Parom, pri katerih ni prišlo do zanositve v enem letu izvajanja nezaščitene spolnih odnosov, svetujemo preiskave, vključno s spermioграмom in potrditvijo ovulacije.

Ob prisotnih znakih anovulacije je potrebno narediti ustrezne hormonske preiskave. Spermiogram mora biti ocenjen po priporočilih SZO in ESHRE. Nadaljnje preiskave, vključno s klinično androloško preiskavo, priporočamo v primeru patološkega izvida.

Izvidi spermiograma in ovulacijskih testov morajo biti opravljene pred preverjanjem prehodnosti jajcevodov. Pri bolnicah, pri katerih gre za spremljajočo patologijo, je priporočljivo narediti laparoskopijo, tako da lahko odkrijemo vso tubarno in drugo pelvično patologijo in jo istočasno tudi zdravimo. Jajčnike lahko pregledamo s pomočjo ultrazvoka. Včasih je potrebno narediti histeroskopijo.

Informacijo, pridobljeno na osnovi izvidov opravljenih preiskav, posredujemo paru. Seznanimo ju s tem, kakšna je verjetnost spontane zanositve in kakšne so verjetnosti zanositve ob različnih oblikah zdravljenja. Informacijo moramo posredovati v taki obliki, da bo razumljiva tudi za ljudi s posebnimi potrebami, npr. tiste s telesnimi, kognitivnimi in senzornimi motnjami, a tudi za tiste, ki ne govorijo uradnega jezika države.

## Informiranost in svetovanje

Bolniki morajo imeti možnost informirane odločitve o svoji oskrbi in zdravljenju, ki temelji na informaciji, podprti z dokazi. Njihove odločitve je potrebno sprejeti kot integralni del procesa sprejemanja odločitev. Ustno informacijo mora dopolniti informacija v pisni obliki in /ali avdio-vizualni material, vključno z informacijo o alternativnih možnostih, kot je posvojitve. Prikazati jim je treba možnost stika s podpornimi skupinami bolnikov.

Parom, ki ne morejo imeti otrok, je njuna situacija veliko psihološko breme. Potrebno jima je nuditi svetovanje, ki zajema vsa povezana medicinska, psihološka in socialna vprašanja. Svetovanje mora biti integralni del programa vsakega centra. Opravljati ga morajo zdravniki, medicinske sestre in/ali profesionalni svetovalci.

Svetovanje mora biti na voljo pred, med in po preiskavah in zdravljenju ne glede na izid teh postopkov. Par moramo seznaniti s tem, da stres pri moškem in/ali ženski lahko vpliva na njun odnos in se negativno zrcali v njunem spolnem življenju.

## Indukcija ovulacije

Cilj indukcije ovulacije je ustvariti možnost zanositve pri ženskah brez ovulacije. Ob odločitvi za to vrsto zdravljenja je potrebno upoštevati tudi druge dejavnike, kot so moški ali pelvični vzrok neplodnosti, teža ali motnje hranjenja, stres ali čezmerna telesna dejavnost. Pred indukcijo ovulacije mora biti opravljen vsaj en pregled semenskega izliva, pri ženski pa mora biti potrjena prehodnost jajcevodov na način, ki je glede na anamnezo za bolnico najbolj primeren.

Če ni obremenilnih podatkov, ki bi kazali na patološko dogajanje v mali medenici, lahko opravimo tri cikle indukcije ovulacije pred preverjanjem prehodnosti jajcevodov.

V primeru, da gre za izostanek ovulacije (anovulacijo), se o primerni obliki zdravljenja odločamo glede na etiologijo anovulacije:

1. Ženskam z nizkim ali visokim indeksom telesne mase (ITM) je potrebno ustrezno svetovati glede na njihove prehranjevalne navade in stres. Slednje je pomembno tudi za bolnice s sindromom policističnih jajčnikov, pri katerih se ob redukciji

- telesne teže lahko ponovno vzpostavijo ovulacije.
2. Klomifen citrat ostaja zdravilo prve izbire in ga lahko predpisujemo do 12 mesecev. Bolnico moramo seznaniti z manjšim tveganjem za večplodno nosečnost. Ženskam brez ovulacije s policističnimi jajčniki in ITM > 25, ki se ne odzovejo na zdravljenje s klomifen citratom, lahko dodamo metformin.
  3. Zdravljenje z gonadotropini je primerno za tiste ženske, ki ne ovulirajo ob antiestrogenski terapiji (klomifen citrat), ali pa imajo hipotalamično disfunkcijo. Za slednjo skupino je primerno tudi zdravljenje s pulzatilnim odmerjanjem LHRH, ki je splošno za večplodno nosečnost manj tvegano. Vsak center, ki izvaja indukcijo ovulacije z gonadotropini, mora imeti potrebno znanje in zagotoviti redno spremljanje teh ciklusov z ultrazvokom.
  4. Ženskam s hiperprolaktinemijo je potrebno predpisati zdravljenje z agonisti dopamina kot sta bromokriptin in karbegolin po predhodnem preverjanju in korekciji funkcije ščitnice.

## Intrauterina inseminacija (IUI)

Čeprav je IUI blago obliko ART, mora biti opravljena skrbno in upoštevati stroga merila. Pred opravljanjem tega postopka morata biti opravljena test prehodnosti jajcevodov in spermogram.

V strokovni literaturi velja splošno prepričanje, da je uspešnost postopka boljša ob blagi ovarijski stimulaciji z dozorevanjem največ dveh do treh foliklov. Ciklus je potrebno spremljati z ultrazvokom in hormonskimi preiskavami. Če so prisotni več kot trije zreli folikli, je potrebno ciklus opustiti. Ovarijska stimulacija sicer zvečuje verjetnost zanositve, cena za to pa je velik delež večplodnih nosečnosti.

Večina nosečnosti se dogodi v prvih 6. ciklusih. Ne glede na to naj ne bi opravljali več kot 9. ciklusov. Ob odločanju o trajanju zdravljenja z IUI je potrebno upoštevati starost ženske, da jo lahko pravočasno napotimo na bolj kompleksne oblike zdravljenja, če je to potrebno.

## In vitro fertilizacija (IVF)

Odsotnost obeh jajcevodov predstavlja absolutno indikacijo za IVF. Ostale indikacije so: vprašljiva prehodnost jajcevodov, endometrioza, blage do zmerne spremembe v spermogramu, nepojasnjena neplodnost in številni neuspešni postopki IUI. Kot prvo obliko zdravljenja moramo IVF svetovati ženskam v poznem reproduktivnem obdobju, ne glede na vzrok neplodnosti. Standardnega IVF postopka ne svetujemo parom, pri katerih gre za hujše spremembe v spermogramu ali pa pri njih ni prišlo do oploditve jajčnih celic v prejšnjih IVF postopkih.

## Intracitoplazemska injekcija semenčic (ICSI)

ICSI se priporoča, ko gre za hude nepravilnosti v spermogramu ali pa ni prišlo do oploditve jajčnih celic v

prejšnjih IVF postopkih. Poudariti je potrebno, da ICSI ni najbolj primerna oblika zdravljenja za patologijo pri ženski, kot je npr. slaba odzivnost na stimulacijo jajčnikov ali pa če v prejšnjem postopku ni prišlo do implantacije.

## Zamrzovanje (krioprezervacija)

V postopkih IVF/ICSI običajno nastajajo nadštevilni zarodki, zato mora biti v vseh centrih kot integralni del usluge rutinsko dostopna možnost zamrzovanja. Ustanovitev uspešnega programa zamrzovanja zarodkov bo povečala kumulativni delež živorojenih otrok in naredila prenos enega zarodka z učinkovito izbiro. Z večjim številom prenosa enega zarodka se bo večal delež kakovostnih zarodkov za zamrzovanje. Zamrznjene zarodke lahko par kasneje uporabi, obenem pa je zamrzovanje način, kako se izognemo ovarijski hiperstimulaciji.

## Večplodne nosečnosti

Najpogostejši zaplet ART je večplodna nosečnost. Maternalna obolevnost in smrtnost sta značilno povečana v primerjavi z enoplodnimi nosečnostmi. Dvojčki so povezani z večjim deležem perinatalnih zapletov. Tveganje za nevrološke težave, vključno s cerebralno paralizo, je pri njih večje kot pri enojčkih. Vse bolj splošno sprejeto je, da je dvoplodna nosečnost resen zaplet oploditve z biomedicinsko pomočjo, tako za par, za novorojenčka in družbo.

Upad števila večplodnih porodov lahko dosežemo samo z zmanjšanjem števila prenesenih zarodkov. Tako restriktiven pristop k prenosu zarodkov bi bilo potrebno sprejeti, saj je to edini način, kako zmanjšati delež večplodnih nosečnosti. Prenos dveh zarodkov je preprečil triplodne nosečnosti, še vedno pa dvoplodne nosečnosti predstavljajo več kot 25 % vseh porodov, če prenašamo zgodnje zarodke, in več kot 35 %, če prenašamo dve blastocisti.

## Prenos enega zarodka

Selektivni prenos enega zarodka (SET) v izbrani skupini bolnic je edini učinkovit način za zmanjšanje števila dvoplodnih nosečnosti. Prenos enega zarodka dobre kakovosti od dveh zarodkov lahko pomembno zmanjša delež dvoplodnih nosečnosti. Izvajanje elektivnega prenosa enega zarodka je možno samo ob kombinaciji kakovostnega laboratorija in kakovostnega programa krioprezervacije.

Navodila za to, kateri pari so primerni za SET, morajo vključevati starost ženske, število predhodnih ciklusov in kakovost zarodkov.

Raziskave kažejo, da so rezultati prenosa edinega zarodka sorazmerno slabi, so pa dobri, ko gre za elektivni prenos enega zarodka.

Sistematična analiza randomiziranih raziskav (Cochrane Database Review) je pokazala zmanjšanje verjetnosti za rojstvo živega otroka v svežih IVF/ICSI ciklusih po SET v primerjavi s prenosom dveh zarodkov (DET). Kombinacija SET s kakovostnim programom zamr-

zovanja zarodkov in prenos enega odmrznjenega zarodka ustvari delež živorojenih otrok, ki je primerljiv s tistim pri DET.

Prenosa treh ali štirih zarodkov se ne priporoča.

Prenos dveh zarodkov je trenutno v Evropi običajen pristop zdravljenja. Elektivni prenos enega zarodka se praktično izvaja (zaradi zakonskih določitev, strokovnih priporočil ali pristanka) v petih državah Evropske skupnosti.

### **Spremljanje (Monitoring)**

Da bi zagotovili popoln nadzor tako nad kakovostjo kot nad številom postopkov ART, je potrebno, da so letna poročila, sestavljena v skladu s priporočili ESHRE,

ki obsegajo vrste postopkov, učinkovitost, varnost in tveganje, dostopna javnosti. Spremljanje podatkov o ART mora biti urejeno tako na ravni posamezne klinike kot na ravni neodvisnega, od državne inštitucije vodenega nacionalnega registra.

### **Literatura**

Osnova za dokument so smernice ESHRE in NICE, ter monografije ESHRE in EIM poročila.

1. [www.eshre.com](http://www.eshre.com)
2. (<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=TA&reference=P6-TA-2008-0066&language=EN&ring=A6-2008-0024>)
3. <http://www.eshre.com/ESHRE/English/Legal-Matters-and-Guidelines/Guidelines/Good-clinical-treatment-position-paper/page.aspx/255>

*The above document is a translation of the official English version of the ESHRE position paper »Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction« describing paper the principles of good clinical treatment in assisted reproduction from an evidence-based professional perspective.*

*The translation has been done as a service to non-English speaking members. ESHRE can however no guarantee that it is an exact translation and reefer to the official English version in case of doubt.*

---

Prispelo 2009-09-03, sprejeto 2009-10-01