

## Dobra klinička praksa u potpomognutoj reprodukciji Izvješće ESHRE

**SAŽETAK**    Lipanj 2008

Učestalost neplodnosti se povećava u razvijenom svijetu. Odgađanje trudnoće, veća učestalost pretilosti i seksualno prenosive infekcije doprinose ovom problemu. Europski parlament je prepoznao ovaj trend, i u veljači 2008. pozvao članice „da osiguraju pravo parovima na univerzalan pristup liječenju neplodnosti“. Rezultat toga je da postoji potreba za medicinskom pomoći u rješavanju poremećaja reprodukcije.

ESHRE, europsko tijelo sastavljeno od stručnjaka u reproduktivnoj medicini i biologiji, kroz svoje članstvo uvijek se trudilo pružiti parovima bez djece najbolje moguće rješenje njihovih problema plodnosti, dok je istovremeno osiguravalo da nisu izloženi nepotrebnim rizicima ili neefikasnom liječenju. Stajalište je ESHRE da se liječenje neplodnosti treba temeljiti na uravnoteženom izboru među najboljim dostupnim dokazima, s obzirom na efikasnost i sigurnost. ESHRE promovira poboljšanja u medicinskoj i laboratorijskoj praksi i ohrabruje, kroz svoje edukacijske aktivnosti i obučavanje, visoku kvalitetu medicinske njege i laboratorijskih procedura. Cilj je ESHRE da u ovom izvješću objavi svoja stajališta te principe dobrog kliničkog liječenja u potpomognutoj reprodukciji temeljenog na dokazima.

Dostupnost je ključna karakteristika dobre kliničke prakse. Liječenje s dokazanom dobrobiti bi trebalo biti dostupno u cijeloj Europi, bez obzira na prihod pacijenta ili mjesto stanovanja. Financiranje postupaka od strane države ima učinak na korištenje reproduktivne zdravstvene njege, nedostatak financiranja stvara zapreku za one koji žele liječenje. Pojedine države EU bi trebale omogućiti pristup javnim zdravstvenim fondovima koji omogućuju ali ne ograničavaju primjenu tehnologija potpomognute reprodukcije poput unošenja sjemena u maternicu (IUI), in vitro fertilizacije (IVF) i intracitoplazmične injekcije sperme (ICSI).

Poznato je da će 84% parova koji ne koriste kontracepciju i ima redovne seksualne zanijeti unutar godine dana; slijedećih 8% će zanijeti u drugoj godini pokušavanja. Stoga prvi cilj u

*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 refers to the official English version in case of doubt.*

ispitivanju neplodnosti treba biti identifikacija onih parova koji najvjerojatnije neće trebati medicinsku pomoć. Nemogućnost imanja djece može imati i psihološke posljedice te svim parovima treba omogućiti savjetovanje uključujući sva medicinska, psihološka ili socijalna pitanja neplodnosti. Davanje lako razumljivih informacija koje se temelje na dokazima trebalo bi omogućiti parovima lakše donošenje odluka vezanih za svoju reproduktivnu budućnost i skrb.

Kod parova kod kojih se utvrdi problem, nije opravdano daljnje odgađanje i potrebno je ponuditi liječenje. Ono može uključivati savjet u vezi promjena stila života, prehrambenih navika, pušenja i stresnog posla. Liječenje može uključivati medicinsko liječenje uz pomoć lijekova, indukcije ovulacije, operaciju, oplodnju, IVF, ICSI i doniranje sperme i oocita (u nekim slučajevima nakon krioprezervacije). Moderne tehnike potpomognute reprodukcije u prošlosti su bile vezane uz visoki rizik: sindrom hiperstimulacije jajnika, tromboembolija, višestruke trudnoće, kirurške komplikacije. ESHRE je unutar svoje odgovornosti za visoku kvalitetu skrbi pacijenta stimulirao razvoj nježnih pristupa kod IVF, promoviranje prakse transfera jednog embrija, razvoj poboljšanih programa zamrzavanja, i napuštanje agresivnih kirurških postupaka u korist minimalno invazivne kirurgije.

Kako bi se osigurao dobar monitoring kvalitete i kvanititete potpomognute reprodukcije, važno je da se godišnji izvještaji javno objavljuju prema principima koje je donio ESHRE-a obzirom na tip, efikasnost, sigurnost i rizike postupaka.

Posebna pažnje treba biti posvećena parovima bez djece uz primjenu jedinstvenog pristupa liječenju neplodnosti što bi trebao biti zajednički cilj ESHRE, i organizacija pacijenata i EU političara.

## UVOD

Unatoč međunarodnim kampanjama prevencije te omogućavanju brzog pristupa odgovarajućem liječenju, neplodnost je i dalje veliki problem razvijenog svijeta (Ujedinjeni narodi 1994). Povećana učestalost neplodnosti zadnjih godina se može djelomično pripisati životnim faktorima poput pretilosti i pušenja, te velikoj učestalosti seksualno prenosivih bolesti poput klamidije. Dodatno, odgađanje prve trudnoće je sve učestalije u razvijenom svijetu (Europska komisija 2005, Europskih komisija 2006), što također može dovesti do starenja jajnika i pridruženu neplodnost.

Teškoće u pristupu odgovarajućim preporukama i liječenju neplodnosti prepoznata je od strane Europskog parlamenta koji je u rezoluciji prihvaćenoj 21. veljače 2008, rekao da «poziva države članice da osiguraju parovima pravo na univerzalan pristup liječenju neplodnosti» (Europski parlament 2008).

Iz svega navedenog utvrđeno je progresivno povećanje potreba za liječenjem biomedicinski potpomognutom reprodukcijom (BMPRT) (ESHRE EIM podaci).

*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 refers to the official English version in case of doubt.*

Kao europsko tijelo stručnjake u reproduktivnoj medicini i biologiji, ESHRE se trudi osigurati pacijentima u cijeloj Europi najbolje moguće liječenje uz smanjenje izloženosti nepotrebnim rizicima. To znači da se liječenja koja se nude temelje na najboljim dostupnim podacima s obzirom na efikasnost i sigurnost. Uloga ESHRE je i podrška napretku na području medicinske prakse i promoviranju sigurnosti i kvalitete kliničkih, kirurških i laboratorijskih postupaka. ESHRE smatra temeljnim principom da se stručnjacima u reproduktivnoj medicini i biologiji dozvoli upotreba punih bioloških potencijala gameta i embrija. Na toj podlozi, ESHRE smatra važnim da postoji usklađenost između odluke države da podrži potpomognutu reprodukciju i financijskih i regulatornih strategija koje utječu na kvalitetu pružene usluge.

Cilj ovog dokumenta je opisati principe dobrog kliničkog liječenja unutar odabranih područja potpomognute reprodukcije s profesionalne perspektive temeljene na dokazima. Vrlo važna područja u liječenju neplodnosti koja uključuju kirurgiju, probleme tokom implantacije i ranu trudnoću namjerno su isključena iz ovog dokumenta.

## DOSTUPNOST

Osnovni temelj za pružanje potpomognute reprodukcije je da su različita liječenja lako dostupna. Nadalje, sadašnji podaci pokazuju da financiranje troškova liječenja neplodnosti ima značajni učinak na dostupnost i korištenje BMPRT, i da će izostanak financiranja biti zapreka u korištenju BMPRT-a. Kako bi se pružilo adekvatno liječenje BMPRT, države bi trebale omogućiti pristup javno financiranom liječenju neplodnosti BMPRT. Sve države bi trebale dokumentirati mogućnost pristupa javno financiranom liječenju neplodnosti temeljenog na stvarnim potrebama za BMPRT bez lista čekanja koje imaju negativan učinak na uspješnost metoda BMPRT

## ISTRAŽIVANJA NA PODRUČJU PLODNOSTI

Ljudi koji su zabrinuti zbog svoje plodnosti trebali bi znati da 84% parova u općoj populaciji zatrudni unutar jedne godine ako ne koriste kontracepciju i imaju redovite seksualne odnose. Također trebaju znati da ženska plodnost opada s godinama. Žene i muškarci trebali bi biti informirani o mogućim negativnim učincima na plodnost alkohola, pušenja i tjelesne težina (prekomjerna ili nedostatna). Predkonceptijska briga trebala bi se usredotočiti na procjenu rizika liječenja i trudnoće u svakom individualnom slučaju. Parovi koji nisu zanjeli nakon jedne godine redovitih, nezaštićenih seksualnih odnosa bi trebali se podvrći kliničkom pregledu uključujući analizu sjemena i procjenu ovulacije.

U slučaju poremećaja ovulacije potrebno je izvršiti hormonalno testiranje. Analiza sjemena se treba obavljati prema preporukama WHO i ESHRE. Daljnja testiranja, uključujući androloško preporučuju se u slučajevima kada se otkriju abnormalnosti.

Rezultati analize sjemena i procjena ovulacije trebali bi biti poznati prije testiranja prohodnosti jajnika. Ženama za koje se misli da imaju komorbiditete trebalo bi omogućiti primjenu

*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 refers to the official English version in case of doubt.*

laparoskopije u svrhu procjene oštećenja jajovoda ili drugih oštećenja male zdjelice kako bi se u istom aktu izvršila i dijagnostika i terapija. Morfologija jajnika utvrđuje se primjenom ultrazvuka, dok je u nekih žena potrebno dodatno izvršiti histeroskopiju.

Na temelju provedene dijagnostičke procedure svaki par bi trebao imati kompletnu informaciju o plodnosti uključujući i procjenu njihove mogućnosti spontane trudnoće te mogućnost trudnoće nakon primjene različitih terapijskih procedura. Ove informacije trebale bi se pružiti na način koji je prihvatljiv i ljudima s dodatnim potrebama kao što su osobe s fizičkim, kognitivnim i osjetnim invaliditetom, te osobama koje ne govore materinji jezik.

## INFORMACIJE I SAVJETOVANJE

Pacijenti bi trebali imati mogućnost donošenja informiranih odluka o svojoj skrbi i liječenju koje se temelje na dokazanim informacijama. Ove odluke trebale bi biti sastavni dio procesa donošenja odluke. Usmene informacije trebale bi biti nadopunjene pisanim i/ili audio-vizualnim materijalima, uključujući informacije oko drugih mogućnosti poput usvojenja. Također bi trebalo bi pružiti mogućnost kontakta s grupama koje pružaju podršku neplodnim parovima.

Nemogućnost imanja djece može imati i psihološke posljedice te svim parovima treba omogućiti savjetovanje uključujući sva medicinska, psihološka ili socijalna pitanja neplodnosti. Savjetovanje bi trebalo biti sastavan dio svakog programa centra i trebali bi ga održati liječnik, medicinske sestre i/ili profesionalni savjetnici.

Savjetovanje bi se trebalo ponuditi prije, tokom i poslije dijagnostičkih postupaka i liječenja, bez obzira na rezultat tih postupaka. Pacijenti bi trebali biti informirani da stres kod muškog i/ili ženskog partnera može utjecati na vezu i imati negativan učinak na seksualnost.

## INDUKCIJA OVULACIJE

Indukcija ovulacije ima za cilj uspostavljanje plodnosti kod anovulatornih žena. Indukciju ovulacije treba primijeniti uzimajući u obzir i druge faktore, poput patoloških procesa u području zdjelice muškarca ili žene, težine ili poremećaja prehrane, stresa ili previše tjelovježbe. Prije indukcije ovulacije potrebno je učiniti barem jednu analizu sjemena, a prohodnost jajovoda treba procijeniti u skladu s kliničkom povijesti.

Ukoliko ne postoji sumnja na postojanje patoloških procesa u zdjelici ili jajovodima mogu se primijeniti tri ciklusa indukcije ovulacije prije nego se odluči primijeniti metode procjene prohodnosti jajovoda.

Kada postoji poremećaj ovulacije, liječenje se primjenjuje prema etiologiji:

- 1.

*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 refers to the official English version in case of doubt.*

Žene s niskim ili visokim BMI-om trebale bi u prvom redu ići na savjetovanje s obzirom na njihove prehrambene navike ili stres. To je također važno za one žene koji pate od sindroma policističnih jajnika, koje bi mogli imati ovulaciju nakon gubitka težine.

2.

Klomifen citrat je i dalje prvi terapijski izbor i može se davati do 12 mjeseci. Pacijente treba informirati o malom riziku višestruke trudnoće. Anovulatorne ženama sa sindromom policističnih jajnika i BMI >25, a koje nisu reagirale samo na klomifen, može dodati metformin.

3.

Terapija gonadotropinom je prikladna za žene koje ne mogu ovulirati ili začeti pomoću anti-estrogenske terapije (klomifen citrat) ili imaju hipotalamusni nedostatak ili disfunkciju. Pulsno LHRH liječenje pruža niži rizik višestruke trudnoće. Ipak, svaki centar koji izvodi indukciju ovulacije pomoću gonadotropina trebao bi imati mogućnost redovite ultrazvučne kontrole te iskustvo u primjeni gonadotropina.

4.

Žene s hiperprolaktinemijom trebale bi biti liječene agonistima dopamina poput bromokriptina ili karbegolina nakon provjere funkcije štitnjače i ispravka bili kakvih anomalija.

#### UNOŠENJE SJEMENA U MATERNICU (IUI)

Iako IUI predstavlja «blagi» BMPRT postupak, mora se pažljivo obaaviti, prema strogim kriterijima. Prije IUI potrebno je provjeriti prohodnost jajovoda i kvalitetu sjemena.

Postoji opća suglasnost u literaturi da su šanse bolje nakon blage stimulacije jajnika i dozrijevanja maksimalno dva ili tri folikula. Ipak, ciklus treba nadzirati ultrazvukom i hormonalnom analizom, a ako postoje više od tri folikula, pokušaj treba prekinuti. Iako istovremena upotreba stimulacije jajnika može povećati mogućnost trudnoće, postoji velika mogućnost nastanka višestruke trudnoće.

Većina trudnoća događa se tokom prvih šest ciklusa. U svakom slučaju, broj pokušaja ne bi trebao prijeći devet ciklusa. Kod procjene trajanja IUI programa, mora se u obzir uzeti dob žene kako bi se osigurao pravovremeni prijelaz na kompleksnija liječenja ako postoji indikacija.

#### IN VITRO FERTILIZACIJA (IVF)

Obostrani nedostatak prohodnosti jajovoda predstavlja apsolutnu indikaciju za obavljanje IVF: Druge indikacije uključuju sumnjivu prohodnost jajovoda, endometriozu, umjerene alteracije karakteristika sjemena, neobjašnjivu neplodnost ili neuspjeh nekoliko prethodnih ciklusa indukcije ovulacije ili IUI-a. IVF se mora nuditi kao prvotno liječenje kod žena visoke materinske dobi bez obzira na uzrok neplodnosti. Uobičajena IVF se ne bi trebala nuditi u slučaju ozbiljnih abnormalnosti sperme, ili nakon nekoliko neuspjeha fertilizacije u prethodnim pokušajima.

#### INTRACITOPLAZMIČKE INJEKCIJE SPERME (ICSI)

*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.*

ICSI se treba razmotriti u slučaju ozbiljnih abnormalnosti sperme ili neuspjeha fertilizacije kod uobičajenih IF pokušaja. Mora se naglasiti da ICSI ne predstavlja najpogodnije liječenje u žena sa slabim odgovorom jajnika ili prethodnim neuspjesima implantacije.

## KRIOPREZERVACIJA

S obzirom da se višak embrija obično dobiva tokom IVF/ICSI liječenja, krioprezervacija embrija trebala bi biti rutinski dostupna kao sastavan dio usluga liječenja neplodnosti. Uspostava uspješnog programa krioprezervacije povećati će kumulativni omjer živih poroda i također učiniti prijenos jednog embrija sve efikasnijom mogućnošću. Povećanjem broja transfera jednog embrija omogućuje da više kvalitetnijih embrija bude dostupno za krioprezervaciju. Krioprezervacija ne samo da čini te embrije dostupnima paru za buduće korištenje, nego može također biti korisna kod izbjegavanja rizika hiperstimulacije jajnika.

## VIŠESTRUKI TRUDNOĆE

Najčešće komplikacije BMPRT su višestruke trudnoće. Mortalitet i morbiditet majke značajno su povećani u višestrukih trudnoća u usporedbi s jednostrukim trudnoćama. Blizanačka trudnoća povezana je s višom stopom perinatalnih komplikacija. Također je povećan rizik neuroloških problema kod blizanaca u usporedbi sa jednoplodnom trudnoćom. Blizanačka trudnoća danas je prihvaćena kao ozbiljna komplikacija BMPRT ne samo za par, nego i za novorođenčad i društvo.

Pad broja višestrukih poroda može se regulirati samo pomoću smanjenja broja prenesenih embrija. Ta restriktivna politika prijenosa embrija trebala bi biti prihvaćena kao sredstvo eliminacije velikog broja višestrukih trudnoća. Iako prijenos dva embrija spriječava trudnoću s trojčecima, trudnoće s blizancima i dalje iznose ~25% poroda nakon što su prenesena dva embrija rane faze ili više od ~35% kada su prenesene dvije blastociste.

## POLITIKA PRIJENOSA JEDNOG EMBRIJA

Prijenos jednog embrija (SET) kod odabranih grupa pacijenata preporuča se kao jedini efikasan način smanjenja učestalosti blizanačkih trudnoća. Prijenos jednog embrija dobre kvalitete od barem dva dostupna može značajno smanjiti stopu blizanačkih trudnoća. Primjena politike primjene jednog embrija moguća je samo u kombinaciji visoko kvalitetnog laboratorija i dobrog programa krioprezervacije.

Smjernice koji su pacijenti podobni za izborni SET trebale bi uključivati dob žene, broj prethodnih IVF/ICSI ciklusa te kvalitetu embrija.

Opservacijske studije su pokazale da se relativno slab rezultat postigne u slučajevima kada je samo jedan embrio bio dostupan za transfer, a dobri rezultati u slučajevima kada je bilo moguće odabrati jedan od embrija za transfer. .

*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 refers to the official English version in case of doubt.*

Cochrane analiza objavljenih randomiziranih studija pokazuje manju šansu za živo rođenja sa svježim IVF/ICSI ciklusima nakon prijenosa jednog odabranog embrija (SET) u usporedbi sa dvostrukim prijenosom embrija (DET). Ipak, kombinacija SET sa dobrim programom zamrzavanja i naknadnom zamjenom jednog zamrznutog-otopljenog embrija postiže stopu živog rođenja usporedivu s (DET).

Prijenos tri ili četiri embrija treba se obeshrabriti.

Politika prijenosa dva embrija je za sada uobičajena u većini europskih zemalja. Prijenos jednog izabranog embrija (SET) danas je dio politike prijenosa embrija (zakonodavno i/ili smjernicama/slobodnim odabirom) u pet zemalja EU.

## MONITORING

Kako bi se osigurao dobar monitoring kvalitete i kvanititete potpomognute reprodukcije, važno je da se godišnji izvještaji javno objavljuju prema principima koje je donio ESHRE-a obzirom na tip, efikasnost, sigurnost i rizike postupaka. Monitoring podataka BMPRT trebao bi se obavljati na razini pojedinih klinika i formirati se kao neovisan nacionalni registar.

Reference:

Ovaj dokument se temelji na ESHRE i NICE smjernicama, ESHRE monografijama i EIM izvještajima.

SET – prijenos jednog embrija

IUI- unošenje sjemena u maternicu

DET – prijenos dva embrija

BMPRT – biomedicinski potpomognuta reproduktivna tehnologija

IVF – intravenozna fertilizacija

ICSI – intracitoplazmična injekcije sperme

*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 refers to the official English version in case of doubt.*