

Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction *An ESHRE position paper*

Správna klinická liečba v asistovanej reprodukcii **Dokument ESHRE**

Záverový výbor - Jún 2008

V súčasnosti v rozvinutých krajinách sa neustále zvyšuje neplodnosť. Veľký podiel na tom má oddaľovanie tehotenstva, vyšší výskyt obezity a sexuálne prenosné infekčné ochorenia. Tento trend bol potvrdený Európskym parlamentom, ktorý vo februári 2008 zvolal členské štáty, aby pre páry zaistil odpovedajúci univerzálny prístup k liečbe infertility. Výsledkom je vzrastajúca potreba lekárskej pomoci pri liečbe reprodukčných chorôb.

ESHRE ako európsky orgán pre profesionálov v reprodukčnej medicíne a biológii, bol vždy zameraný prostredníctvom svojich členov poskytovať bezdetným párom najlepší spôsob riešenia ich problému sterility a zároveň zaistil, aby páry neboli vystavené zbytočnému riziku alebo neefektívnej liečbe. ESHRE sa domnieva, že liečba neplodnosti by mohla byť založená na tom, že by existovala vyrovnanosť medzi voľbou najvyššej istoty s rešpektovaním jak účinnosti tak aj bezpečnosti. ESHRE podporuje pokrok v lekárskej i v laboratórnej praxi pomocou vzdelávacích aktivít a tréningov vysokej kvality lekárskej starostlivosti a laboratórnych postupov. Cieľom ESHRE je v tomto dokumente objasniť princípy správnej klinickej liečby v asistovanej reprodukcii z profesionálneho hľadiska.

Dostupnosť je kľúčovým znakom dobrej klinickej starostlivosti. Liečba s preukázateľným výsledkom by mala byť dostupná po celej Európe bez ohľadu na pacientov pôvod alebo miesto bydliska. Politika úhrady výdajov má dopad na využitie starostlivosti o reprodukčné zdravie, skryté úhrady predstavujú bariéru pre tých, čo hľadajú liečbu. Jednotlivé krajiny EU by mali z verejnej zdravotníckej starostlivosti umožniť, a nie limitovať, dostupnosť technológií asistovanej reprodukcie ako sú: intrauterinná inseminácia (IUI), in vitro fertilizácia (IVF) a intracytoplazmatická inseminácia (ICSI).

Je dokázané, že 84% párov, ktoré nepoužívajú kontraceptíva a majú pravidelný sexuálny styk, otehotnejú v priebehu jedného roku, 8% otehotnie po dvoch rokoch snaženia. Prvým cieľom výskumu fertility by mala byť identifikácia tých párov, ktoré by najpravdepodobnejšie nepotrebovali lekársku asistenciu. Nedobrovoľná bezdetnosť môže byť psychologickým bremenom, preto by sa párom malo poskytnúť fundované poradenstvo vo všetkých otázkach zdravotných, psychologických či sociálnych. Objasnením základných znalostí

párom umožníme informovane sa rozhodnúť o tom, čo sa týka ich reprodukčnej budúcnosti a o liečebnej starostlivosti, ktorú si zvolia.

Pre dvojice, u ktorých screeningy odhalia problém, ďalšie detaily už nie sú dôležité, a preto môže byť navrhnutá liečba, ktorá môže zahŕňať zmenu životného štýlu, stravovacích návykov, fajčenie alebo výmenu stresujúceho zamestnania. Ďalej môže zahŕňať liečbu medikamentmi indukujúcimi ovuláciu, alebo operáciu, insemináciu, ICSI, darovanie spermií alebo oocytov (niekedy po kryokonzervácii).

Moderné techniky asistovanej reprodukcie v minulosti boli spojené s vysokým rizikom syndrómu ovariálnej hyperstimulácie, s tromboembóliou, s vysokým výskytom viacpočetných gravidít a s chirurgickými komplikáciami. ESHRE v dôsledku svojej zodpovednosti za vysokú kvalitu starostlivosti o pacienta podporila vývoj miernejších spôsobov stimulácie v IVF, odporúčaním elektívneho single embryo transferu, vývojom dokonalejšieho programu mrazenia a vylúčením agresívnych chirurgických postupov uprednostnením minimálnej invazívnej mikrochirurgie.

Na zabezpečenie správneho monitoringu jak kvality tak i kvantity v asistovanej reprodukcii, je dôležité, aby výročná správa ESHRE, ktorá sa týka navrhnutých princípov o účinnosti, bezpečnosti a riziku boli verejne dostupné.

Uvážlivá starostlivosť o bezdetné páry spolu s univerzálnym prístupom k liečbe neplodnosti by mala byť spoločným cieľom ESHRE, organizácií pacientov jak aj politikov EU.

ÚVOD

V rozvinutých krajinách navzdory medzinárodným prosbám o preventívne opatrenia a o rýchly prístup k odpovedajúcej liečbe, infertilita je stále problémom (United Nations 1994). Vzostupný trend neplodnosti môžeme v súčasnosti prisúdiť čiastočne faktorom životného štýlu, obezite, fajčeniu a tiež vysokému výskytu sexuálne prenosných infekcií, ako sú Chlamídie. V rozvinutých krajinách je spoločným znakom neustále oddaľovanie prvej gravidity (Commission of the European Communities 2005, Commission of the European Communities 2006), čo môže viesť tiež k starnutiu vaječníkov a v dôsledku toho i k infertilite.

Európsky parlament vzal na vedomie, že stále existujú prekážky, ktoré bránia pri výbere vhodných liečebných postupov, a preto v rezolúcii z 21. februára 2008 vyzval členské štáty, aby zabezpečili párom všeobecnú dostupnosť liečby sterility (Európsky Parlament 2008).

Vyjadrili zvýšenú potrebu liečby využitím technológií asistovanej reprodukcie (ART) (ESHRE EIM údaje).

Cieľom ESHRE, ako európskeho orgánu pre profesionálov v reprodukčnej medicíne a v biológii, je zabezpečiť, aby bola pacientom kdekoľvek v Európe poskytnutá najlepšia dostupná liečba, ale zároveň, aby pacienti neboli vystavení nadbytočnému riziku. To znamená, že poskytnutá liečba bude založená na istote s rešpektom na účinnosť a bezpečnosť. Úlohou ESHRE je tiež podporovať zlepšenie na poli liečebnej praxe a pomáhať pri zlepšení bezpečnosti a kvality klinických, chirurgických a laboratórnych procesov.

ESHRE považuje za elementárny princíp, že kvalifikovaní pracovníci v reprodukčnej medicíne a biológii majú povolenie, aby využili celý biologický potenciál gamét a embryí. ESHRE však považuje za dôležité, aby existovala vybalansovať v rozhodnutí krajiny pri podpore asistovanej reprodukcie a vo finančnej a regulačnej stratégii, ktorá ovplyvňuje kvalitu poskytovanej starostlivosti.

Cieľom tohto dokumentu je popísať princípy správnej klinickej liečby vo vybraných oblastiach asistovanej reprodukcie z pohľadu medicíny faktu. Veľmi dôležité oblasti liečby neplodnosti ako je chirurgia, problémy v priebehu implantácie a včasnej gravidity sú v tomto medzinárodnom dokumente vynechané.

DOSTUPNOSŤ

Elementárnym pravidlom pre poskytovanie asistovanej reprodukcie je, že rôznorodá liečba je ľahko dostupná. Súčasný stav vecí poukazuje na to, že politika úhrady môže mať významný vplyv na využitie liečebných metód asistovanej reprodukcie (ART), a že skryté úhrady budú pôsobiť ako bariéra pri využití ART. Pri poskytovaní správnej liečby neplodnosti, by v jednotlivých krajinách mali byť verejné financie pre ART poskytované časovo vymedzeným a presne určeným spôsobom. Všetky krajiny by mali byť schopné doložiť, že poskytujú verejný program v pomere, ktorý sa zhoduje s reálnymi potrebami ART bez čakacej doby, ktorá má negatívny dopad na úspešnosť.

VÝZKUM PROBLÉMOV NEPLODNOSTI

Ľudia, ktorí uvažujú o svojej fertilitate, by mali byť informovaní o tom, že všeobecne 84% párov v populácii otehotnie v prípade, že nepoužívajú kontraceptíva a majú pravidelný pohlavný styk v priebehu jedného roku. Okrem toho by mali byť tiež informovaní o tom, že ženská fertilizačná schopnosť s

vekom klesá. Ženy i muži by mali byť informovaní o tom, že alkohol, fajčenie a nadváha pôsobia negatívne, a prekonceptná starostlivosť by sa mala zamerať na stanovenie rizika liečby a gravidity v každom prípade individuálne. Párom, ktoré pri pravidelnom nechránenom pohlavnom styku neotehotnejú v priebehu jedného roku, by sa malo ponúknuť ďalšie klinické vyšetrenie vrátane analýzy spermatu a ovulácie.

V prípade výskytu problémov s ovuláciou, je vhodné poskytnúť hormonálne vyšetrenie. Analýza spermatu by sa mala prevádzkať na základe doporučení WHO a ESHRE. Ďalšie testy, vrátane klinického andrologického vyšetrenia, sú doporučené v prípadoch, keď sú detegované určité abnormality.

Výsledky analýzy spermatu a ovulácie by mali byť známe ešte pred prevedením testu priechodnosti vajcovodov. U žien s bolesťami v oblasti malej panve, by sa malo previesť laparoskopické vyšetrenie, aby sa zároveň vyšetřila prípadná patológia túb a malej panve. Vaginálnym ultrazvukom môžeme vyšetřiť vaječníky. V niektorých prípadoch môže byť indikovaná hysteroskopia.

Na základe výsledkov vyšetření, môže každý pár získať informácie, ktoré zahrňujú vyhodnotenie ich šance na spontánne otehotnenie pri rôznych liečebných postupoch. Informácie je nutné poskytnúť formou, ktorá je akceptovateľná i u ľudí s fyzickými, kongenitívnymi a senzorickými poruchami a tiež u ľudí, ktorý nehovoria rodným jazykom.

INFORMÁCIE A PORADENSTVO

Pacient by mal mať príležitosť vykonať informované rozhodnutie o svojej liečbe založenej na princípoch medicíny faktu. Toto informované rozhodnutie by malo byť rešpektované ako integrálna súčasť rozhodovacieho procesu. Verbálna informácia by mala byť doplnená písomným a / alebo audiovizuálnym materiálom, vrátane informácií o iných možnostiach ako je adopcia. Pacienti by mali mať možnosť kontaktovať podporné skupiny pre liečbu sterility.

Nedobrovoľná bezdetnosť je veľkým psychickým bremenom, a preto by sa malo poskytnúť poradenstvo, ktoré by zahrňovalo všetky súvisiace zdravotnícke, psychické, ale i sociálne otázky. Poradenstvo by malo byť integrovanou súčasťou programu každého centra a malo by byť poskytované lekármi, sestrami a/ alebo profesionálnymi konzultantmi.

Poradenstvo by sa malo poskytovať pred, po a i v priebehu liečby, bez ohľadu na výsledok procedúry a pacienti by mali byť informovaní o tom, že stres u partnerov mužov a/alebo u partnerov žien, môže pôsobiť vo väzbe a môže mať negatívny vplyv na sexualitu.

INDUKCIA OVULÁCIE

Cieľom indukcie ovulácie je obnoviť fertilitu u anovulujúcich žien. V úvahu by sa mali vziať i iné faktory, napríklad: pelvické faktory, mužský faktor, váha, poruchy stravovania, stres alebo nadmerné cvičenie. Pred indukciou ovulácie sa doporučuje previesť aspoň jedno vyšetrenie spermatu a kontrola priechodnosti vajcovodov primerane vo vzťahu ku klinickej histórii.

V prípade, že neexistuje zhoda o tom, že vajcovody a malá panva je v poriadku, potom by bolo vhodné pred kontrolou priechodnosti vajcovodov najprv previesť tri cykly s indukciou ovulácie .

V prípade ovulačných porúch sa doporučuje liečba vo vzťahu k etiológii:

1. Ženy s nízkym alebo vysokým BMI by mali najskôr absolvovať poradenstvo s rešpektom na stravovacie návyky a stres. Toto je tiež dôležité pre pacientky s polycystickým ovariálnym syndrómom, ktoré po strate nadváhy môžu opäť ovulovať.
2. Klomifén citrát zostáva v prvej línii liečby a môže sa dokonca aplikovať až 12 mesiacov. Pacient by mal byť informovaný o malom riziku viacnásobnej gravidity. Pacientkám s anovulačným syndrómom a BMI >25, a ktoré nereagujú na samotný klomifén, by sa okrem toho mal ponúknuť metformin.
3. Terapia gonadoropínom je vhodná pre ženy, ktoré majú poruchy ovulácie a problémy s otehotnením bez antiestrogénovej terapie (klomifén citrát), s poruchami alebo disfunkciou hypotalamu. Pre ženy s poruchou alebo disfunkciou hypotalamu je vhodná liečba pulsatívnym LHRH s všeobecne malým rizikom viacpočetnej gravidity. Avšak žiadne centrum, ktoré prevádza indukciu ovulácie pomocou gonadotropínov, by to nemalo vykonávať bez možnosti pravidelného ultrazvukového monitoringu a bez odborných znalostí pre tento monitoring.
4. Ženám s hyperprolaktinémiou, by po kontrole tyroidných hormónov a po korekcii akýchkoľvek anomálií, mala byť doporučená liečba s antagonistom dopaminu, ako je bromocriptin alebo carbegolin.

INTRAUTERINNÁ INSEMINÁCIA (IUI)

I keď IUI je ART výkon s malou účinnosťou, mala by sa vykonávať podľa striktných kritérií. Pred IUI sa musí skontrolovať jak priechodnosť vajcovodov, tak aj kvalita spermatu.

V literatúre je všeobecná zhoda, že účinnosť je vyššia po strednej ováriálnej stimulácii a po maturácii dvoch alebo troch folikulov. V prípade, že sú tam tri zrelé folikuly, pokus by sa mal zrušiť. Stimulácia ovárií používaná v súčasnosti zvyšuje pregnancy rate, ale za cenu viacpočetnej gravidity.

Väčšina gravidít sa objavuje v priebehu prvých šiestich cykloch. V žiadnom prípade by počet cyklov nemal byť vyšší ako deväť. Pri dĺžke liečby metódou IUI, sa však musí vziať do úvahy vek ženy, aby v prípade indikácie sa včas mohla previesť komplexnejšia liečba.

IN VITRO FERTILIZÁCIA (IVF)

Bilaterálna strata priechodnosti oboch vajcovodov predstavuje absolútnu indikáciu pre IVF. Ďalšie indikácie sú, dubiózna priechodnosť vajcovodov, endometrióza, mierne zmeny v parametroch spermatu, idiopatická sterilita, poruchy v predchádzajúcich cykloch s indukciou ovulácie alebo IUI. IVF musí byť ako prvá voľba liečby u žien pokročilého veku bez ohľadu na príčinu neplodnosti. V prípade výskytu nejakých abnormalít spermatu alebo v prípade neúspechu v predchádzajúcich cykloch, by sa nemala plánovať obyčajná IVF.

INTRACYTOPLASMATIC SPERM INJECTIONS (ICSI)

O ICSI by sa malo uvažovať v prípade výskytu nejakých abnormalít spermatu alebo s anamnézou niekoľkých porúch fertilizácie po konvenčných IVF cykloch. Musíme zdôrazniť, že ICSI nepredstavuje najvhodnejšiu liečbu u žien so syndrómom poor ovarian response, alebo pre ženy s predchádzajúcou poruchou implantácie.

CRYOPRESERVATION

V priebehu IVF/ICSI sa získavajú nadbytočné embrya, preto by kryokonzervácia embryí mala byť rutinne dostupná a mala by byť integrovanou súčasťou liečby neplodnosti. Zavedenie účinného kryokonzervačného programu zvýši kumulatívne percento živonarodených detí a premení single embryo transfer na viac a viac účinnejšiu variantu. S vyšším počtom elektívneho single embryo transferu sa zvýši tiež počet embryí s vyššou kvalitou pre kryokonzerváciu. Kryokonzervácia umožňuje párom dostupnosť

týchto nadbytočných embryí v budúcnosti a zároveň pomáha i pri vylúčení rizika ovariálneho hyperstimulačného syndrómu.

MNOHOPOČETNÉ GRAVIDITY

Najčastejšou komplikáciou ART sú mnohopočetné gravidity. Materská morbidita a mortalita pri mnohopočetných graviditách signifikantne vzrastá v porovnaní s graviditou s jedným plodom. Dvojčatá sú spojené s vyšším výskytom perinatálnych komplikácií. Riziko neurologických problémov u novorodencov, vrátane cerebrálnej paralýzy je vyššie ako u jednopočetných gravidít. Dvojčatá sú zvýšenou mierou prijímané ako serózna komplikácia ART pre páry, novorodencov a pre spoločnosť

Zníženie počtu mnohopočetných pôrodov sa môže regulovať jedine redukciou počtu transferovaných embryí. Táto reštriktívna politika embryo transferu môže byť akceptovaná ako jediný prostriedok eliminácie počtu mnohopočetných gestácií. I keď transfer dvoch embryí je prevenciou oproti trojčatám, stále predstavuje viac ako 25% pôrodov, keď sa prenášajú dve embryá v časnnejšom štádiu alebo viac ako 35%, keď sa transferujú dve embryá v štádiu blastocysty.

POLITIKA SINGLE EMBRYO TRANSFERU

Single embryo transfer (SET) u selektívne vybranej skupine pacientok sa považuje za jediný prostriedok na zníženie počtu dvojčiat. Prenos jedného embrya dobrej kvality, z najmenej dvoch vhodných embryí, signifikantne zníži výskyt dvojčiat. Implementácia elektívneho SET je možná len v kombinácii s vysokou kvalitou laboratórií s dobrým kryokonzervačným programom.

Pokyny pre výber pacientok, ktoré sú vhodné pre SET zahŕňajú vek ženy, počet predchádzajúcich IVF/ICSI cyklov a kvalitu embryí.

Súčasný výskumný štúdie indikujú relatívne horšie výsledky v prípade, že bolo dostupné len jedno embryo a dobré výsledky, keď bolo elektívne vybrané jedno embryo pre transfer.

Systematická revízia randomizovaných štúdií Cochranom demonštruje pokles šance živého pôrodu po fresh IVF/ICSI cykloch po elektívnom SET v porovnaní s transferom dvoch embryí (double embryo transfer – DET). Avšak kombinácia SET s dobrým programom kryokonzervácie a s následným prenosom jedného rozmrazeného embrya zvyšuje live birth rate v porovnaní s DET.

Transfer troch alebo štyroch embryí by malo byť výstrahou.

Stratégia prenosu dvoch embryí je v súčasnosti spoločná u väčšiny európskych krajín. Elective SET je súčasťou politiky embryo transferu (podľa legislatívy a/alebo podľa guidelinov/ alebo podľa dobrovoľného súhlasu) v piatich krajinách EU.

MONITORING

Na zabezpečenie úplného monitoringu jak kvality tak i kvantity v ART je dôležité, aby každoročné správy zostavené podľa princípov navrhnutými ESHRE, ktoré zahrňujú typy, úspešnosť, bezpečnosť a riziká, boli dostupné pre verejnosť. Údaje monitorujúce ART by mali byť získané jak na úrovni jednotlivých kliník, tak i nezávislou osobou z národného registru.

Reference:

Dokument vznikol na základe ESHRE a NICE guidelinov, ESHRE monografiách a správach EIM.