

Dobra klinična praksa pri oploditvah z biomedicinsko pomočjo

Stališče Evropskega združenja za humano reprodukcijo in embriologijo (ESHRE- European Society for Human reproduction and Embryology)

POVZETEK DOKUMENTA

V razvitem svetu se prevalenca neplodnosti zvečuje. K temu prispevajo odlaganje nosečnosti v kasnejše reproduktivno obdobje, večja prevalenca debelosti in spolno prenosljivih bolezni. Ta trend je prepoznal tudi Evropski parlament, ki je februarja 2008 pozval svoje članice, da zagotovijo parom pravico do dostopa k zdravljenju neplodnosti. Posledica tega sklepa je progresivna potreba po medicinski pomoči pri reševanju reproduktivnih motenj.

ESHRE, evropsko združenje strokovnjakov s področja reproduktivne medicine in biologije, si je skozi delo svojih članov prizadevala zagotoviti neplodnim parom najboljšo možno oskrbo pri reševanju njihovih težav, ob istočasnem zagotavljanju, da ob 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, skozi svoje izobraževalne dejavnosti pa si prizadeva za visoko stopnjo kakovosti medicinske oskrbe in laboratorijskih postopkov. Namen ESHRE je, da v pričujočem stališču opiše principe 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 dohodke bolnikov in kraj bivanja. Povrnitev stroškov zdravljenja s strani zavarovalnice vpliva na dostopnost sistema, ki skrbi za reproduktivno zdravje; če zavarovalnica ne vrača stroškov zdravljenja, predstavlja to oviro pri tistih, ki jim je zdravljenje potrebno. Posamezne članice Evropske unije bi morale zagotoviti v okviru javnega zdravstva dostopnost do vključno in ne samo postopkov asistirane reprodukcije kot so intrauterina inseminacija (IUI), in vitro fertilizacija (IVF) in intracitoplazemska injekcija semenčic (ICSI).

Dokazano je, da 84 % parov, ki ne uporabljajo kontracepcije in imajo redne spolne odnose, spočne znotraj 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. Odlašanje ni upravičeno. Zdravljenja 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, trombembolizmi, mnogoplodne nosečnosti, kirurški zapleti. Znotraj ESHRE je odgovornost za visoko raven kakovosti oskrbe bolnic vzpodbudila razvoj blagih pristopov stimulacije v IVF postopkih, vzpodbujanje 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 asistirane reprodukcije, 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, predstavlja neplodnost še vedno velik problem v razvitem svet (Združeni narodi 1994). Povečanje prevalece 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 progresivno povečanje 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 bolnikov celi Evropi deležni najboljšega možnega zdravljenja in ne bodo izpostavljeni nepotrebnim tveganjem. To pomeni, da bo zdravljenje, ki jim ga bomo nudili, temeljilo na najboljših možnih dokazih glede uspešnosti in varnosti. Vloga ESHRE je

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.

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 regulatorno strategijo, ki vplivata na kakovost dejavnosti.

Namen tega zapisa je opisati principe 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 med implantacijo in zgodnjao nosečnost so namenoma izpuščena 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 ima pomemben vpliv na dostopnost in uporabo zdravljenja s metodami oploditve z biomedicinsko pomočjo. Če stroški zdravljenja niso povrnjeni s strani zavarovalnic, predstavlja to oviro za zdravljenje. Da bi zagotovile dobro zdravljenje neplodnosti, morajo posamezne države zagotoviti dostopnost do postopkov ART, ki so financirani namensko, na časovno sprejemljiv in kakovosten način skozi sistem sredstev za javno zdravstvo. Vse države morajo biti sposobne dokazati, da znotraj programa javnega zdravstva program, ki ustreza realnim potrebam po metodah oploditve z biomedicinsko pomočjo in brez čakalnih dob, ki negativno vplivajo na uspešnost zdravljenja.

ODKRIVANJE VZROKOV NEPLODNOSTI

Par, 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 prekomerna in nezadostna telesna teža. Prekonceptijsko svetovanje mora biti usmerjeno na oceno tveganja zdravljenja in nosečnosti za vsak posamezen primer. Parom, pri katerih ni prišlo do zanositve v enem letu nezaščitenih spolnih odnosov, svetujemo preiskave, vključno s spermogramom in potrditvijo ovulacije.

Ob prisotnih znakih anovulacije je potrebno narediti ustrezne hormonske preiskave. Spermogram mora biti ocenjen upošteva priporočila WHO in ESHRE. Nadaljnje preiskave, vključno s klinično androloško preiskavo, priporočamo v primeru patološkega izvida.

Izvidi spermograma in ovulacijskih testov morajo biti opravljeni pred preverjanjem prehodnosti jajcevodov. Pri bolnicah, kjer 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.

The above document is a translation of the official English version of the ESHRE position paper "Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction" describing 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 not guarantee that it is an exact translation and refers to the official English version in case of doubt.

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 fizičnimi, kognitivnimi in senzoričnimi motnjami kakor 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 z dokazi podprti informaciji. Njune odločitve je potrebno sprejeti kot integralni del procesa sprejemanja odločitev. Ustno informacijo mora dopolniti informacija v pisni obliki in /ali audio-vizualni material, vključno z informacijo o alternativnih možnostih kot je posvojitve. Prikazati jim je treba možnost kontakta s podpornimi skupinami pacientov .

Parom, ki ne morejo imeti otrok, predstavlja 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 odraža na njunem spolnem življenju.

INDUKCIJA OVULACIJE

Cilj indukcije ovulacije je ustvariti možnost zanositve pri anovulatornih ženskah. 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 prekomerna fizična aktivnost. 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 pacientko 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 ITM je potrebno ustrezno svetovati glede na njihove prehranjevalne navade in stres. Slednje je pomembno tudi za bolnica s sindromom policističnih jajčnikov, pri katerih se ob redukciji telesne teže lahko ponovno vzpostavijo ovulacije.
2. Klomifen citrat ostaja zdravilo prvega izbora in ga lahko predpisujemo do 12 mesecev. Bolnico moramo seznaniti z malim tveganjem za večplodno nosečnost. Anovulatornim

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.

ženskam s policističnimi jajčniki in ITM > 25, ki se ne odzovejo na terapijo s klomifen citratom, lahko k terapiji 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 na splošno predstavlja manjše tveganje za večplodno nosečnost. 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 karbegoлин, po predhodnem preverjanju in korekciji funkcije ščitnice.

INTRAUTERINA INSEMINACIJA (IUI)

Čeprav predstavlja IUI blago obliko asistirane reprodukcije, mora biti opravljena skrbno in upošteva stroge kriterije. 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 šestih ciklusi. Ne glede na to bi naj ne opravljali več kot devet ciklusov. Ob odločanju o trajanju zdravljenja z IUI je potrebno upoštevati starost ženske, da jo lahko pravočasni napotimo na bolj kompleksne oblike zdravljenja, v kolikor 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 števili 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.

The above document is a translation of the official English version of the ESHRE position paper "Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction" describing 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 not guarantee that it is an exact translation and refers to the official English version in case of doubt.

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 učinkovito opcijo. 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 hišperstimulaciji.

VEČPLODNE NOSEČNOSTI

Najpogostejši zaplet asistirane reprodukcije je večplodna nosečnost. Maternalna morbiditeta in mortaliteta sta signifikantno 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 je lahko dosežen samo z zmanjšanjem števila prenesenih zarodkov. Tako restriktiven pristop k prenosu zarodkov bi bilo potrebno sprejeti, saj je to edini način kako zmanjšato 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 prenesemo dve blastocisti.

PRENOS ENEGA ZARODKA

Selektivni prenos enega zarodka (SET) v izbrani skupini bolnic, je edini učinkovit načini 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 eSET, morajo vključevati starost ženske, število predhodnih ciklusov in kakovost zarodkov.

Raziskave kažejo, da so rezultati prenosa edinega zarodka relativno 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 ciklih po SET v primerjavi s prenosom dveh zarodkov (DET). Kombinacija SET s kakovostnim programom zamrzovanja zarodkov in prenos enega odmrznjenega zarodka ustvari delež živorojenih otrok, ki je primerljiv s tistim pri DET.

Prenos treh ali štirih zarodkov se ne priporoča.

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.

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 Evropska unije.

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 nivoju posamezne klinike kot na nivoju neodvisnega, od državne inštitucije vodenega nacionalnega registra.

Viri:

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

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.