

## **Az asszisztált reprodukció helyes klinikai gyakorlata**

### **Az ESHRE állásfoglalása**

**2008. június**

#### **ÖSSZEFOGLALÁS**

A fejlett országokban egyre több pár küzd a meddőség problémájával. Ehhez a gyermekvállalás idejének későbbre halasztása, valamint az elhízás és a nemi úton terjedő fertőzések gyakoriságának növekedése egyaránt hozzájárul. Az Európai Parlament ezt a tendenciát felismerve szólította fel az Unió tagállamait 2008 februárjában arra, hogy „minden pár számára biztosítsa a meddőségi kezelésekre való hozzáférés lehetőségét”. Ennek eredményeképpen egyre nagyobb igény mutatkozik a meddőségi problémák orvosi kezelése iránt.

Az ESHRE, mint a reprodukív medicina és biológia szakembereit tömörítő európai testület, mindig is azt tekintette céljává, hogy tagsága révén a lehető legjobb megoldást kínálja a meddő párok számára, biztosítva ugyanakkor, hogy felesleges kockázatoknak és hatástalan kezeléseknél ne teszik ki a betegeket. A Társaság véleménye szerint a meddőség kezelésében alkalmazott módszerek kiválasztása során – mind hatékonyság, mind biztonság szempontjából – a rendelkezésre álló legszilárdabb bizonyítékok mérlegelésére kell törekedni. Az ESHRE támogatja a klinikai és laboratóriumi gyakorlat fejlesztését, oktatási és képzési programjain keresztül igyekszik előmozdítani a minőségi orvosi ellátást és laboratóriumi módszerek alkalmazását. Jelen állásfoglalásával a Társaság az asszisztált reprodukciós eljárások során követendő helyes klinikai gyakorlat elveit bizonyítékokon alapuló, szakmai szempontból kívánja bemutatni.

A hozzáférhetőség a helyes klinikai gyakorlat kulcsfontosságú eleme. Az igazoltan hatékony eljárásokat a betegek jövedelmétől és lakóhelyétől függetlenül Európa-szerte könnyen hozzáférhetővé kell tenni. A költségtérítés szabályok befolyásolják a reprodukciós eljárások igénybevételét: a költségtérítés hiánya akadályt jelenthet a kezelést igénylő betegek számára. Az Európai Unió országaiban a közfinanszírozott egészségügyi ellátás keretében lehetővé kell tenni az asszisztált reprodukciós eljárások, így az intrauterin inseminatio (IUI), az in vitro fertilisatio (IVF) és az intracytoplasmaticus spermiuminjekció (ICSI) igénybevételét.

Igazolt tény, hogy fogamzásgátlástól mentes, rendszeres nemi együttlét esetén terhesség a párok 84%-ánál jön létre egy éven belül; további 8%-uknál ez a második évben következik be. A célzott meddőségi kivizsgálás elsődleges feladata tehát az, hogy megállapítsuk, kik azok, akiknél orvosi segítségre valószínűleg nincs szükség. Mivel a gyermekáldás elmaradása lelki terhet jelenthet az érintettek számára, a párokat megfelelő felvilágosításban kell részesíteni a problémával kapcsolatos orvosi, pszichológiai és szociális kérdésekkel kapcsolatban. Könnyen érthető, bizonyítékokon alapuló információk segítségével meg kell teremtenünk a betegek számára annak lehetőségét, hogy tájékoztatáson alapuló döntéseket hozzanak gyermekvállalási kérdésekben, valamint arról, hogy milyen ellátást kívánnak igénybe venni.

Ha az elvégzett szűrővizsgálatok valamilyen eltérésre derítenek fényt, a kezelést minden további késlekedés nélkül kell biztosítanunk. Ennek részeként életmódra, étkezési szokásokra, dohányzásra és a stresszes munkahelyi környezetre vonatkozó tanácsokkal láthatjuk el a

betegeket. Sor kerülhet továbbá gyógyszeres kezelésre, ovulatioinductióra, műtéti megoldásokra, inseminációra, IVF-re, ICSI-re, valamint petesejt- vagy spermiumadományozásra is (esetleg fagyasztva tárolást követően).

A korszerű asszisztált reprodukciós eljárások korábban igen magas kockázattal jártak: a petefészek-túlstimulálási szindrómán, valamint thromboemboliás kórképek kialakulásán túl nagy volt a többes terhességek létrejöttének, illetve műtéti szövődmények jelentkezésének veszélye. A minőségi betegellátás iránt érzett felelősség az ESHRE-n belül kevésbé agresszív IVF stimulációs protokollok kifejlesztését eredményezte, előmozdította az egyetlen kiválasztott előébrény beültetésének gyakorlatát és a fagyasztási eljárások fejlődését, továbbá minimálisan invazív műtétek végzését ösztönözte a korábbi, agresszív műtéti beavatkozások helyett.

Az asszisztált reprodukciós eljárások minőségének és mennyiségének megfelelő ellenőrzése szempontjából lényeges, hogy a Társaság által meghatározott elvek alapján az egyes módszerek hatékonyságával, biztonságosságával és veszélyeivel kapcsolatban összeállított éves beszámolók mindenki számára hozzáférhetők legyenek.

A meddő párok odaadó, felelősségteljes, mindenki számára elérhető ellátása az ESHRE, a betegszervezetek és az Unió politikusainak közös célja.

## **BEVEZETÉS**

A megelőző intézkedések foganatosítására és a megfelelő kezeléshez való hozzáférés akadálytalan biztosítására vonatkozó nemzetközi felhívások ellenére a meddőség ma is számottevő problémát jelent a fejlett országokban (ENSZ 1994). A meddőség gyakoriságának az utóbbi években tapasztalt növekedése – részben legalábbis – olyan életmódbeli tényezőkkel magyarázható, mint az elhízás és a dohányzás, továbbá összefügg a nemi úton terjedő – így a chlamydia által okozott – fertőzések jelentős előfordulásával. A fejlett országokban ezenfelül egyre gyakoribb az első terhesség későbbre halasztása (Az Európai Közösségek Bizottsága 2005, Az Európai Közösségek Bizottsága 2006), ami a petefészek-működés hanyatlásán keresztül szintén meddőséghoz vezetethet.

A betegek egy része számára nehézséget jelent a megfelelő tanácsadáshoz és meddőségi kezeléshez való hozzáférés, amit a közelmúltban az Európai Parlament is elismert, és 2008. február 21-én elfogadott határozatában arra szólította fel az Unió tagállamait, hogy „minden pár számára biztosítsa a meddőségi kezelésekhöz való hozzájutás lehetőségét” (Európai Parlament 2008).

Mindez az asszisztált reprodukciós eljárások iránti igény növekedését jelzi (ESHRE EIM adatok).

Az ESHRE, mint a reprodukzív medicina és biológia szakembereit tömörítő európai testület, azt tekinti céljával, hogy Európa-szerte a lehető legjobb megoldást kínálja a meddő párok számára, biztosítva ugyanakkor, hogy felesleges kockázatoknak nem teszik ki őket. Ez azt jelenti, hogy a kezeléseknél mind hatásosság, mind biztonságosság szempontjából a rendelkezésre álló legszilárdabb bizonyítékokon kell alapulniuk. Az ESHRE szerepe továbbá a klinikai gyakorlat fejlesztésének támogatása, valamint a klinikai, műtéti és laboratóriumi eljárások biztonságosságának és megfelelő minőségének elősegítése.

A Társaság alapvető elvnek tekinti, hogy a reprodukzív orvostudományban és biológiában dolgozó szakembereknek lehetőségük nyíljon az ivarsejtek és előébrények teljes biológiai

potenciáljának kihasználására. Az ESHRE lényegesnek tartja ugyanakkor, hogy az asszisztált reprodukciós eljárások támogatásáról szóló országos szintű döntések összhangban legyenek az ellátás minőségét meghatározó pénzügyi és szabályozási stratégiákkal.

Jelen állásfoglalás célja az asszisztált reprodukciós kezelések bizonyos fajtáinak alkalmazása során követendő helyes klinikai gyakorlat elveinek bemutatása. A meddőségi kezelések néhány igen lényeges aspektusára, így a műtéti megoldásokra, valamint a beágyazódás és a koraterhesség során jelentkező problémákra szándékosan nem térünk ki ebben a dokumentumban.

## **HOZZÁFÉRHETŐSÉG**

Az asszisztált reprodukciós eljárások alkalmazása során alapvető fontosságú a kezeléshez való akadálytalan hozzáférés biztosítása. Ezenfelül az is bizonyított, hogy a költségtérítési szabályok döntő hatással lehetnek a kezelések igénybevételére, és a költségtérítés hiánya hátráltathatja a meddőségi kezelések igénybevételét. A megfelelő asszisztált reprodukciós kezeléshez való hozzáférés biztosítása érdekében az egyes országokban lehetővé kell tenni, hogy a betegek – a lehetőségekhez mérten ne túl hosszú várakozást követően – odaadó közfinanszírozott meddőségi kezelésben részesülhessenek. Minden országnak gondoskodnia kell annak dokumentálásáról, hogy olyan közfinanszírozott ellátást biztosít lakosai számára, amely összhangban áll a meddőségi kezelések iránt mutatkozó tényleges igénnyel, és amelynek során a várakozási idő nem befolyásolja kedvezőtlenül a kezelések sikerességét.

## **A MEDDŐSÉG OKAINAK KIVIZSGÁLÁSA**

A gyermekáldás elmaradása miatt orvoshoz fordulókat fel kell világosítani arról, hogy fogamzásgátlástól mentes, rendszeres nemi együttlét esetén terhesség az átlagnépesség körében a párok mintegy 84%-ánál jön létre egy éven belül. Arra is fel kell ugyanakkor hívni a figyelmet, hogy a nők termékenysége életkoruk előrehaladtával csökken. Mind a nőket, mind a férfiakat fel kell világosítani továbbá a szeszesitalok, a dohányzás és a (túl kicsi vagy túl nagy) testsúly termékenységre kifejtett lehetséges kedvezőtlen hatásairól. A fogamzás előtti gondozás során a kezeléssel, illetve a terhességgel járó kockázatokat egyénileg kell mérlegelni. Azon párok számára, akiknél fogamzásgátlástól mentes, rendszeres nemi együttlét mellett egy éven belül nem jön létre terhesség, klinikai kivizsgálásra van szükség, amelynek keretében értékelni kell az ondó minőségét és a tüszőérést.

A tüszőérés rendellenességének gyanúja esetén megfelelő hormonális kivizsgálás szükséges. Az ondóvizsgálat során a WHO és az ESHRE ajánlásait kell figyelembe venni. Rendellenes lelet esetén további kivizsgálásra, így klinikai andrológiai vizsgálatra is szükség lehet.

Mielőtt a petevezetékek átjárhatóságának vizsgálatáról döntünk, a spermogramnak és a tüszőérésre vonatkozó leletnek is rendelkezésünkre kell állnia. Ha fennáll a gyanú, hogy egyéb eltérés is jelen van, laparoszkópiát célszerű végezni, amely egyúttal a tubák vagy a kismedence más részeinek rendellenességének felismerését és szükség esetén kezelését is lehetővé teszi. A petefészkek állapotáról hüvelyi ultrahangvizsgálattal juthatunk információhoz. Néhány esetben hiszteroszkópiára is szükség lehet.

A kivizsgálás eredményének függvényében a meddő párt fel kell világosítani a spontán, valamint a különféle kezelési lehetőségek nyomán fogant terhesség létrejöttének esélyéről. Ezt az információt fizikai, kognitív vagy szenzoros képességeikben korlátozott személyek,

továbbá olyanok számára is értelmezhető módon kell átadni, akik nem beszélik az ország hivatalos nyelvét.

## **FELVILÁGOSÍTÁS, TANÁCSADÁS**

A betegeknek lehetővé kell tenni, hogy bizonyítékokon alapuló információ birtokában döntsenek a felajánlott kezelések igénybevételéről. Ezt a döntést a döntéshozatali folyamat lényeges részének kell tekinteni. A szóbeli felvilágosítást írásos és/vagy audiovizuális anyagokkal célszerű alátámasztani, amelyek egyéb lehetőségekre, így például az örökbefogadásra is kitérnek. Fontos szót ejteni a meddőségi önszűrt csoportokkal való kapcsolatfelvétel lehetőségéről is.

Mivel a gyermekáldás elmaradása lelki terhet jelenthet az érintettek számára, a párokat megfelelő felvilágosításban kell részesíteni a problémával kapcsolatos orvosi, pszichológiai és szociális kérdésekkel kapcsolatban. Fontos, hogy a tájékoztatás minden központ programjának szerves részét képezze. A felvilágosítás az orvosok, az ápoló személyzet és/vagy tanácsadó szakemberek feladata.

A tanácsadásra a kivizsgálás előtt, alatt és után egyaránt sort kell keríteni, függetlenül a kezelések kimenetelétől. Fel kell hívnunk a betegek figyelmét arra, hogy a férfi és/vagy női partnert érő stressz kedvezőtlenül befolyásolhatja a párkapcsolatot és ezen belül a szexualitást.

## **OVULATIOINDUCTIO**

Az ovulatioinductio célja a termékenység helyreállítása azoknál a nőknél, akiknél a tüszőérés zavara áll fenn. Alkalmazása során egyéb szempontokat, így az andrológiai és kismencedei faktort, a testsúly rendellenességeit, evészavarokat, stresszt, illetve túlterhelést is figyelembe kell venni. Ezért az ovulatioinductio megkezdése előtt legalább egy ondóleletnek rendelkezésre kell állnia, és a kórelőzménytől függően szükség lehet a petevezetékek átjárhatóságának ellenőrzésére.

Ha a kismencedei viszonyok épségével, illetve a petevezetékek átjárhatóságával kapcsolatban nem merül fel kétely, helyénvaló lehet az ovulatioinductio három ciklusban történő alkalmazása az átjárhatóság vizsgálata előtt.

A tüszőérés zavara esetén a kezelést a kórok alapján kell megválasztani:

1. Túlzottan alacsony vagy magas testtömegindex esetén először az evési szokásokat, illetve a stresszt érintő felvilágosítás szükséges. Polycystás ovarium szindróma esetén ugyancsak lényeges kitérni erre, mivel testsúlycsökkentéssel ezeknél a betegeknél is helyreállhat a tüszőérés.
2. Az első vonalbeli kezelést továbbra is a clomiphen-citrát jelenti, amelyet akár egy éven keresztül is alkalmazhatunk. A betegeket fel kell világosítani a többes terhességek mérsékelten emelkedett kockázatáról. Azoknál a polycystás ovarium szindrómában szenvedő betegeknél, akiknek testtömegindexe meghaladja a  $25 \text{ kg/m}^2$ -t és nem reagálnak megfelelően a clomiphen-citrátra, a kezelés metformin adásával egészíthető ki.
3. A gonadotropinokkal végzett kezelés azokban az esetekben jön szóba, amikor antiösztrogén (clomiphen-citrát) kezelés hatására nem jön létre tüszőérés, illetve a

hypothalamus működésének hiánya vagy zavara áll fenn. Ez utóbbi esetben a GnRH pulzatis adagolása is megoldást jelenthet. Ilyen kezelés mellett általában ritkábban jön létre többes terhesség, azonban gonadotropin kezelés alkalmazása esetén mindenképp biztosítani kell a tüszőérés rendszeres ultrahangvizsgálattal történő követését. Gonadotropinnal végzett ovulatioinductiós kezelésre csak az ilyen ciklusok monitorozásában nagy tapasztalattal rendelkező központban kerülhet sor.

4. A hyperprolactinaemia dopamin-agonista (például bromocriptin vagy cabergolin) adásával kezelendő. Ezt megelőzően ellenőrizni kell a pajzsmirigyműködést; ennek zavara esetén az eltérést megfelelő módon kell korrigálni.

## **INTRAUTERIN INSEMINATIO (IUI)**

Az IUI „mérsékelten agresszív” módszert jelent az asszisztált reprodukciós eljárások között, azonban ezt a beavatkozást is szigorú kritériumok szerint, kellő óvatossággal kell végezni. Az inseminatio előtt meg kell győződni a petevezetékek átjárhatóságáról és ellenőrizni kell az ondó minőségét.

Az irodalmi adatok alapján egyértelműen kijelenthető, hogy a tüszőérés enyhe fokú serkentése – legfeljebb két vagy három tüsző érlelése – esetén nagyobb a sikeres kezelések aránya. A kezelés hatását mindenképp ultrahangvizsgálattal és a hormonszintek meghatározásával kell nyomon követni; ha több mint három érett tüsző van jelen, a kezelést le kell állítani. A tüszőérés serkentésének folytatásával növelni lehet ugyan a terhességi arányt, ennek ára azonban a többes terhességek fokozott kockázata lehet.

A terhességek túlnyomó többsége az első hat kezelési ciklus nyomán jön létre. A kezelések száma mindenestre ne haladja meg a kilencet. Az inseminatiós ciklusok számának meghatározásakor figyelembe kell venni a nő életkorát, hogy szükség esetén időben meg tudjuk kezdeni a bonyolultabb kezelési módszerek alkalmazását.

## **IN VITRO FERTILISATIO (IVF)**

Az IVF abszolút javallatát a petevezetékek átjárhatóságának kétoldali hiánya jelenti. Az eljárás további indikációi közé tartozik a petevezetékek bizonytalan átjárhatósága, az endometriosis, az ondóminta minőségének mérsékelt eltérései, az ismeretlen eredetű meddőség, valamint a többszöri sikertelen ovulatioinductiós vagy intrauterin inseminatiós kezelés. Előrehaladott anyai életkor esetén az IVF kezelést a meddőség okától függetlenül elsőként választandó lehetőségként kell alkalmazni. Az ondóminta vizsgálata során észlelt súlyos fokú eltérések esetén vagy többszöri sikertelen megtermékenyítést követően a hagyományos IVF kezelés nem jön szóba.

## **INTRACYTOPLASMATICUS SPERMIMUMINJEKCIÓ (ICSI)**

Az ondóminta súlyos fokú eltérése esetén, illetve hagyományos IVF kezelés kapcsán észlelt többszöri sikertelen megtermékenyítést követően ICSI végzése mérlegelendő. Hangsúlyozni kell ugyanakkor, hogy nem az ICSI jelenti a legmegfelelőbb kezelést azokban az esetekben, amikor a női eredetű meddőség hátterében a petefészkek-stimulációra adott csekély mértékű reakció áll vagy az előzményben a beágyazódás zavara szerepel.

## **ELŐÉBRÉNYEK FAGYASZTVA TÁROLÁSA**

Mivel az IVF, illetve ICSI kezelés során többnyire számfeletti előébrények is létrejönnek, a meddőségi kezelés szerves részeként rutinszerűen biztosítani kell ezek fagyasztva tárolását. A sikeres cryopraeservációs program magasabb halmozott élveszületési arányt biztosít, továbbá növeli az egyetlen kiválasztott előébrény beültetésének stratégiájával elérhető hatékonyságot. Minél több esetben élhetünk az egyetlen kiválasztott praeembryo beültetésének lehetőségével, annál több jó minőségű előébrény áll rendelkezésre a fagyasztva tároláshoz. A cryopraeservatio révén az előébrények későbbi időpontban történő felhasználásának lehetőségén túl a petefészek-túlstimulálási szindróma veszélye is kiküszöbölhető.

## **TÖBBES TERHESSÉGEK**

Az asszisztált reprodukciós kezelések leggyakoribb szövődményét a többes terhességek létrejötte jelenti. Többes terhességek esetén lényegesen magasabb anyai morbiditással és mortalitással kell számolnunk, mint szinguláris terhességekben. Ugyancsak gyakoribbak a perinatalis szövődmények. A szinguláris terhességből világra jött újszülöttekhez képest nagyobb a kockázata az idegrendszeri eltérések, így a gyermekkori agybénulás (cerebralis paresis) kialakulásának is. Egyre szélesebb körben válik elfogadottá az a nézet, hogy a többes terhességek a meddő pár, az újszülött és a társadalom szempontjából egyaránt az asszisztált reprodukciós kezelések súlyos szövődményét jelentik.

A többes szülések számának csökkentését csak a beültetett előébrények számának csökkentése révén érhetjük el. Ha csak két előébrényt ültetünk be, azzal meg tudjuk ugyan előzni a hármasker-terhességek létrejöttét, azonban két korai fejlődési stádiumban lévő előébrény beültetése esetén is több mint 25%-ban számolhatunk ikerszüléssel, míg két blastocysta beültetése esetén ez az arány 35%-os.

## **EGYETLEN ELŐÉBRÉNY BEÜLTETÉSE**

Az egyetlen előébrény beültetésének stratégiája (single embryo transfer, SET), amely az egyetlen hatékony módszer a többes terhességek előfordulásának csökkentésére, meghatározott betegcsoportok esetében alkalmazható. Ha legalább két rendelkezésre álló jó minőségű előébrény közül egy kerül beültetésre, azzal jelentős mértékben csökkenthetjük a többes terhességek létrejöttének valószínűségét. Ezt a stratégiát azonban csak kiváló minőségű laboratóriumi háttér és megbízhatóan működő fagyasztva tárolási program mellett alkalmazhatjuk.

Annak meghatározásához, hogy mely betegek esetében jön szóba egyetlen kiválasztott előébrény beültetése, a beteg életkorát, a korábbi IVF/ICSI kezelések számát, valamint az előébrények minőségét egyaránt figyelembe kell venni.

A közelmúltban megjelent megfigyeléses vizsgálatok kapcsán viszonylag kedvezőtlen eredményekről számoltak be azokban az esetekben, amikor mindössze egyetlen előébrény állt rendelkezésre. Ha viszont az egyetlen, beültetésre kerülő előébrény több praeembryo közül került kiválasztásra, az eredmények kedvezőnek bizonyultak.

A Cochrane-adatbázisban megjelent, több véletlen besorolásos tanulmány eredményeit magába foglaló, átfogó vizsgálat kapcsán arról számoltak be, hogy egyetlen kiválasztott előébrény beültetése esetén alacsonyabb az élveszületési arány, mint akkor, ha két előébrény

kerül beültetésre (double embryo transfer, DET). Ha azonban az egyetlen kiválasztott előébrény beültetését megbízhatóan működő fagyasztva tárolást követően egy későbbi ciklusban ugyancsak egyetlen fagyasztva tárolt, majd felolvasztott előébrény beültetése követi, az élveszületési arány a DET alkalmazása során tapasztaltnal mérhető össze.

Három vagy négy előébrény beültetése nem javasolt.

Európa legtöbb országában napjainkban két előébrény beültetése a jellemző gyakorlat. Az egyetlen kiválasztott előébrény beültetése (jogszabály és/vagy irányelvek/önkéntes beleegyezés alapján) jelenleg az Európai Unió öt tagországában képezi a gyakorlat részét.

## **AZ EREDMÉNYEK MONITOROZÁSA**

Az asszisztált reprodukciós kezelések átfogó minőségi és mennyiségi ellenőrzésének zálogát az ESHRE irányelveinek megfelelően elkészített éves beszámolók nyilvánosságra hozatala jelenti, amelyek az egyes eljárások hatékonyságára, biztonságosságára és kockázataira vonatkozó adatokat tartalmaznak. Az adatgyűjtést részben az egyes központokban, részben független, hivatalos, országos szintű regiszter formájában kell folytatni.

Hivatkozások:

Ez a dokumentum az ESHRE és a NICE irányelvein, valamint az ESHRE monográfiáin és az EIM beszámolóin alapul.