

## **DOBRA KLINIČKA PRAKSA U POTPOMOGNUTOJ REPRODUKCIJI**

### **Izvešće ESHRE – Lipanj 2008**

**SAŽETAK.** Učestalost neplodnosti se u razvijenom svijetu povećava. Odgađanje trudnoće, veća učestalost pretilosti i seksualno prenosive infekcije doprinose ovom problemu. Europski parlament je prepoznao ovaj trend te 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 i istovremeno osigurati da ne budu izloženi nepotrebnim rizicima ili neučinkovitom liječenju. Stajalište je ESHRE da se liječenje neplodnosti treba temeljiti na uravnoteženom izboru koji se, s obzirom na učinkovitost i sigurnost, zasniva na najboljim dostupnim dokazima. 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 o potpomognutoj reprodukciji objavi svoja stajališta te načela dobrog kliničkog liječenja 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 skrbi, nedostatak financiranja stvara zapreku za one koji žele liječenje. Pojedine države EU bi trebale omogućiti pristup javnim zdravstvenim fondovima, koji omogućuju i ne ograničavaju primjenu tehnologija potpomognute reprodukcije poput unošenja sjemena u maternicu (IUI), in vitro fertilizacije (IVF) i intracitoplazmatske injekcije sjemena (ICSI).

Poznato je da će 84% parova koji ne koriste kontracepciju i imaju redovite snošaje zanijeti unutar godine dana; sljedećih 8% će zanijeti u drugoj godini. Stoga prvi cilj u 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 informiranih odluka vezanih za svoju reproduktivnu budućnost i skrb koju bi željeli ostvariti.

Kod parova u kojih se pretragama utvrdi postojanje problema nije opravdano daljnje odgađanje i potrebno je ponuditi liječenje. Ono može uključivati savjet o promjeni stila života, prehrambenih navika, pušenja i stresnog posla. Ono može uključivati medikamentozno liječenje, indukciju ovulacije, operaciju, inseminaciju, 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, višeplođove trudnoće, kirurške komplikacije. ESHRE je unutar svoje odgovornosti za visoku kvalitetu skrbi pacijenta stimulirao razvoj nježnih pristupa kod IVF, promoviranje prakse prijenosa jednog embrija, razvoj poboljšanih programa zamrzavanja, i napuštanje agresivnih kirurških postupaka u korist minimalno invazivne kirurgije.

Kako bi se osigurao dobro nadgledanje kvalitete i kvantitete potpomognute reprodukcije, važno je da se godišnja izvješća javno objavljuju, prema načelima koje je donio ESHRE, s obzirom na tip, učinkovitost, sigurnost i rizik postupaka. Posebna pozornost treba biti posvećena parovima bez djece uz primjenu jedinstvenog pristupa liječenju neplodnosti, što bi trebao biti zajednički cilj ESHRE i organizacija pacijentica i EU političara.

### **Uvod**

Unatoč međunarodnim pozivima na preventivne mjere 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 spolno prenosivih bolesti, poput klamidije. Dodatno, odgađanje prve trudnoće je u razvijenom svijetu sve učestalije (Europska komisija, 2005; 2006.), što također može dovesti do »starenja« jajnika i pridružene neplodnosti.

Poteškoće u pristupu odgovarajućim preporukama i liječenju neplodnosti također su nedavno prepoznate od strane Europskog parlamenta, koji u rezoluciji prihvaćenoj 21. veljače 2008., navodi da »poziva države člani-

ce da osiguraju parovima pravo na univerzalni pristup liječenju neplodnosti« (Europski parlament, 2008.).

Iz svega navedenog utvrđeno je progresivno povećanje potreba za liječenjem metodama biomedicinski potpomognute reprodukcije (BPR) (ESHRE EIM podatci).

Kao europsko tijelo stručnjaka 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 liječenje temelji na najboljim dostupnim podacima s obzirom na učinkovitost i sigurnost. Uloga ESHRE je i podrška napretku na području medicinske prakse i promoviranje sigurnosti i kvalitete kliničkih, kirurških i laboratorijskih postupaka. ESHRE smatra temeljnim načelom da se stručnjacima u reproduktivnoj medicini i biologiji dozvoli uporaba punih bioloških potencijala

gameta i embrija. Na osnovi toga ESHRE smatra važnim da postoji usklađenost između odluke države da podrži potpomognutu reprodukciju te financijskih i regulatornih strategija koje utječu na kvalitetu pružene usluge.

Cilj ovog dokumenta je opisati načela dobrog kliničkog liječenja unutar *izabраних područja* potpomognute reprodukcije s profesionalne perspektive temeljene na dokazima. Vrlo važna područja liječenja neplodnosti, koja uključuju kirurgiju, probleme tijekom implantacije i ranu trudnoću, namjerno su isključena iz ovog dokumenta.

## Dostupnost

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

## Dijagnostika problema neplodnosti

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 spolne 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 težine (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 snošaja trebali bi 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 dodatne probleme veane uz neplodnost trebalo bi preporučiti laparoskopiju sa svrhom procjene oštećenja jajovoda ili drugih oštećenja male zdjelice, kako bi se u istom aktu provela i dijagnostika i terapija. Morfologija jajnika utvrđuje se primjenom ultrazvuka, a u nekih je žena potrebno dodatno izvršiti histeroskopiju.

Na temelju provedenog dijagnostičkog postupka svaki bi par trebao imati kompletnu informaciju o plodnosti, uključujući i procjenu mogućnosti spontane trud-

noće te mogućnosti trudnoće nakon primjene različitih terapijskih postupaka. Ove informacije trebalo bi 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

Pacijentice bi trebale imati mogućnost donošenja informiranih odluka o svojoj skrbi i liječenju, koje se temelje na informacijama zasnovanim na dokazima. Ove odluke trebale bi biti sastavni dio procesa. Usmene informacije trebale bi biti nadopunjene pisanim i/ili audio-vizualnim materijalima, uključujući informacije oko drugih mogućnosti poput usvojenja. Također bi trebalo 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 trebalo ponuditi prije, tijekom 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, muški faktor neplodnosti, težine ili poremećaja prehrane, stresa ili previše tjelovježbe. Prije indukcije ovulacije potrebno je učiniti barem jednu analizu sjemena, a provjeru prohodnosti jajovoda treba provesti ovisno o anamnezi.

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. 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 koje pate od sindroma policističnih jajnika, te bi mogle postići ovulaciju nakon redukcije tjelesne težine.
2. Klomifen citrat je i dalje prvi terapijski izbor i može se davati do 12 mjeseci. Pacijentice treba informirati o malom riziku višepodne trudnoće. Ženama s anovulacijskim ciklusima sa sindromom policističnih jajnika i BMI >25, a koje nisu reagirale samo na klomifen, može se dodatno provesti liječenje metforminom.

3. Terapija gonadotropinima je prikladna za žene kojima se ne može postići ovulacija ili ne mogu začeti pomoću antiestrogenske terapije (klomifen citrat) ili imaju problem na razini hipotalamusa. Pulsno LHRH liječenje pruža niži rizik višepodne trudnoće. Ipak, svaki centar koji pomoću gonadotropina provodi indukciju ovulacije trebao bi imati mogućnost redovite ultrazvučne kontrole te iskustvo u primjeni gonadotropina.
4. Žene s hiperprolaktinemijom trebalo bi liječiti agonistima dopamina poput Bromokriptina ili karbegolina nakon provjere funkcije štitnjače i ispravka bilo kakvih anomalija.

### Unošenje sjemena u maternicu (IUI)

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

U literaturi postoji opća suglasnost da je izgled za uspjeh bolji nakon blage stimulacije jajnika i dozrijevanja najviše dva ili tri folikula. Ipak, ciklus treba nadzirati ultrazvukom i hormonalnom analizom, a ako postoje više od tri folikula, pokušaj treba prekinuti. Iako istovremena uporaba stimulacije jajnika može povećati mogućnost trudnoće, postoji velika mogućnost nastanka višepodne trudnoće.

Većina trudnoća nastupi tijekom prvih šest ciklusa stimulacije. 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 za njih postoji indikacija.

### In vitro fertilizacija (IVF)

Obostrana neprohodnost jajovoda predstavlja apsolutnu indikaciju za obavljanje IVF. Druge indikacije uključuju dvojbenu prohodnost jajovoda, endometrioza, umjerene alteracije karakteristika sjemena, neobjašnjivu neplodnost ili neuspjeh nekoliko prethodnih ciklusa indukcije ovulacije ili IUI-a. IVF se mora nuditi kao prvotno liječenje u žena podmakle dobi bez obzira na uzrok neplodnosti. Uobičajenu IVF ne bi trebalo nuditi u slučaju ozbiljnih abnormalnosti sperme, ili nakon nekoliko neuspjeha fertilizacije u prethodnim pokušajima.

### Intracitoplazmatska injekcija sjemena (ICSI)

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

### Krioprezervacija

Budući da se višak embrija obično dobiva tijekom IVF/ICSI liječenja, krioprezervacija embrija bi trebala

biti rutinski dostupna kao sastavni dio usluga liječenja neplodnosti. Uspostava uspješnog programa krioprezervacije povećat će kumulativni omjer živih poroda i također učiniti prijenos jednog embrija učinkovitom opcijom. Povećanje broja prijenosa jednog embrija omogućuje da više kvalitetnijih embrija bude dostupno za krioprezervaciju. Krioprezervacija ne samo da čini te embrije dostupnima paru za buduće korištenje, nego također može biti korisna za izbjegavanje rizika hiperstimulacije jajnika.

### Višepodne trudnoće

Najčešća komplikacija BPR su višepodne trudnoće. Mortalitet i morbiditet majke značajno su povećani u višepodnim trudnoćama u usporedbi s jednopodnim. Blizanačka trudnoća povezana je s višom stopom perinatalnih komplikacija. U usporedbi sa jednopodnom trudnoćom također je povećan rizik neuroloških posljedica kod djece. Blizanačka trudnoća danas je prihvaćena kao ozbiljna komplikacija BPR ne samo za par, nego i za novorođenčad i društvo.

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

### Praksa prijenosa jednog embrija

Prijenos jednog embrija (SET) kod odabranih grupa pacijenata preporuča se kao jedini učinkovit način smanjenja učestalosti blizanačkih trudnoća. Prijenos jednog embrija dobre kvalitete od barem dva dostupna, može značajno smanjiti stopu blizanačkih trudnoća. Praksa prijenosa 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 relativno slabe rezultate u slučajevima kada je samo jedan embrij bio dostupan za transfer, a dobri rezultati su dobiveni u slučajevima kada je bilo moguće odabrati jedan od više dostupnih embrija za transfer.

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

Prijenos tri ili četiri embrija treba obeshrabrati.

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

## Nadgledanje

Kako bi se osiguralo dobro nadgledanje (monitoring) kvalitete i kvantitete potpomognute reprodukcije, važno je da se godišnja izvješća javno objavljuju, prema načelima koja je donio ESHRE, s obzirom na tip, učinkovitost, sigurnost i rizike postupaka. Nadgledanje podataka BMPRT trebalo bi obavljati na razini pojedinih klinika te formirati neovisni nacionalni registar.

**Tumačenje kratica:** SET – prijenos jednog embrija; IUI – unošenje sjemena u materičnu šupljinu; DET – prijenos dva embrija; BPR – biomedicinski potpomognuta reprodukcija; IVF – in vitro fertilizacija; ICSI – intracitoplazmatska injekcija sjemena

*Ovaj dokument se temelji na ESHRE i NICE smjericama, ESHRE monografijama i EIM izvješćima.*

*Suglasnost za objavljivanje dokumenta na hrvatskom jeziku dao je Executive committee ESHRE na sjednici 18.09.2008. u Bruxellesu, uz napomenu, da je jedino engleska verzija dokumenta ([www.eshre.com](http://www.eshre.com)) službena verzija.*

*Prof. Veljko Vlajsavljević*  
Executive Committee of ESHRE



## VIJESTI NEWS

Slovene Society for Reproductive Medicine,  
University Clinical Centre Maribor  
Clinic for Gynecology and Perinatology  
Department of Reproductive Medicine

### ASSISTED HUMAN REPRODUCTION Basic Course – Clinical and Laboratory Aspects University Clinical Centre Maribor, November 25–29, 2008

**Lectures:** Methods for ART for patients in late reproductive age. When is time to stop the treatment? (*V. Vlajsavljević*)

• Ultrasonographic monitoring of endometrium (*R. Dmitrović*) • Ultrasonographic monitoring of follicle growth. Doppler in reproductive medicine (*V. Gavrić Lovrec*) • Minimum laboratory standards for ART (*B. Kovačić*) • Physiology and anomalies of fertilization (*V. Kovačić*) • ICSI – clinical aspect from andrologist point of view (*V. Vlajsavljević*) • Identification and evaluation of oocyte and embryo quality (*M. Čížek Sajko*) • IVF/ICSI – laboratory aspect (*B. Kovačić*) • Embryo transfer techniques and luteal supplementation in fresh and frozen cycles (*V. Gavrić Lovrec*) • Technique of semen preparation for IUI (*N. Hojnik*) • IUI: when to choose natural cycle, clomide or gonadotrophins (*V. Kovač*) • Oocyte in IVM: laboratory aspect (*M. Čížek Sajko*) • Oocyte in IVM: clinical aspect (*V. Kovač*) • Ovulation induction protocols (*H. Meden Vrtovec*) • New medication – new protocols: mild stimulation or »big bang«? (*V. Vlajsavljević*) • ART and cancer patients (*V. Gavrić-Lovrec*) • Ovarian hyperstimulation: outpatient and hospital treatment (*M. Reljić*) • Vascular complications after ART (*R. Dmitrović*) • Freezing of human embryos (*B. Kovačić*) • Freezing of semen and testicular tissue (*M. Čížek Sajko*) • Freezing of oocyte and ovarian tissue (*I. Virant Klun*) • Deliveries after ART – Results of Maribor IVF Centre (*L. Mlakar*) • Spontaneous abortion and implanted embryo reduction after ART (*M. Došen*) • Genetic counseling and PGT in ART patients (*M. Geršak*) • Importance of appropriate registration and quality control in IVF Centre (*B. Kovačić*)

**Friday, November 28, 2008 – Habakuk Congress Center: Our first 3000 children**

**Saturday, November 29, 2008** – How to do IVF/ICSI: Laboratory for reproductive biology • Laboratory for andrology • Laboratory for cryobiology • Outpatient station for ART

**Registration fee** (included refreshments and 4 lunches): € 200,00

**All informations:** Mrs. Suzana Knuplež, Clinic for Gynaecology and Perinatology,  
Department of Human Reproduction and Gynaecologic Endocrinology;  
Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenia,  
Tel. +386 2 321 24 60; Fax.+386 2 331 23 93;  
E-mail. [ivf.mb@ukc-mb.si](mailto:ivf.mb@ukc-mb.si); [www.ivf-mb.net](http://www.ivf-mb.net)