

Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta i KBC-a u Zagrebu, Zavod za humanu reprodukciju

NOVE STRATEGIJE I PREPORUKE EUROPSKE ZAJEDNICE U LIJEČENJU NEPLODNOSTI METODAMA POTPOMOŽNUTE OPLODNJE

NEW STRATEGIES AND RECOMMENDATION EUROPEAN COMMUNITY IN TREATMENT OF INFERTILITY WITH ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Branko Radaković

Pregled

Ključne riječi: konvencionalna in vitro fertilizacija (cIVF), blaga in vitro fertilizacija (mIVF), metode potpomognute oplodnje (MPO), demografija, neplodnost

SAŽETAK. Najviše korištena metoda potpomognute oplodnje (MPO) je konvencionalna ili standardna in vitro fertilizacija (conventional in vitro fertilisation, cIVF). To je složen, skup i agresivan postupak liječenja neplodnosti koji je često neugodan za pacijentice i nosi visoki rizik komplikacija. Cilj takvog postupka je ostvariti što veći broj trudnoća u započetom ciklusu. Stoga je potrebno proizvesti što više oocita i zametaka, za prijenos u maternicu, da bi se nadomjestila neučinkovitost laboratorijskih postupaka. Ovarijski hiperstimulacijski sindrom (OHSS) i višepodne trudnoće su najčešće komplikacije cIVF. Većina autora je mišljenja da su višepodne trudnoće ipak najveći problem, a po mnogima i najveća komplikacija cIVF, zbog većeg morbiditeta i mortaliteta djece, ali i većeg rizika komplikacija u tijeku trudnoće. Stoga je cijena višepodnih trudnoća, uključujući cijenu IVF i praćenje trudnice do poroda, veća od ukupne cijene svih postupaka IVF. Zato se predlaže blaži, manje agresivan pristup liječenju neplodnosti in vitro fertilizacijom (mild in vitro fertilisation, mIVF), u prirodnom ciklusu ili u ciklusu s blagim protokolima stimulacije ovulacije, uz prijenos jednog ili najviše dva zametka u maternicu. Cilj takvog postupka IVF je porod živog, zdravog, terminskog djeteta, u određenom vremenskom periodu liječenja. Takav blagi pristup in vitro fertilizaciji je ugodniji za pacijentice, dopušta veći broj pokušaja od cIVF u istom vremenskom periodu, nosi manji rizik komplikacija, a podjednako je uspješan kao cIVF. Cijena jednog takvog pokušaja IVF, ali i cijena djeteta začeto i rođenog poslije mIVF je znatno niža nego poslije cIVF.

Pad ukupne plodnosti u Europskim zemljama, kao i u Hrvatskoj, ima sve značajniji negativan učinak na demografsku strukturu stanovništva Europe. Smanjena plodnost će smanjiti ukupan broj, ali i promijeniti dobnu strukturu stanovništva. To je vjerojatno najveći izazov s kojim se susreće Europska zajednica (EZ). Uz jasne pokazatelje da će takva demografska struktura stanovništva u EZ u budućnosti postati prijetnja životnom standardu i socijalnoj koheziji, upravljanje demografskim promjenama kroz zajednički dogovor političara i stručnjaka je postalo izuzetno važno. Stoga je Parlament Europske zajednice (PEZ) na prijedlog Europske udruge za humanu reprodukciju i embriologiju (European Society of Human Reproduction and Embriology, ESHRE) zauzeo stav da MPO mogu imati značajan pozitivan učinak na demografske i ekonomske čimbenike i da ih stoga treba ugraditi u populacijsku politiku zemalja EZ. Zapreka za veću primjenu MPO su restriktivni zakoni ili nepostojanje zakona o MPO. To otežava pristupačnost MPO i daje krivu percepciju o MPO u društvu. U Hrvatskoj, zbog toga što nemamo zakon o MPO, a niti centralni nacionalni registar MPO, imamo dosta problema u liječenju neplodnosti s MPO. Zbog toga dosta parova liječi neplodnost u inozemstvu. Zakonsko uređenje MPO i stvaranje centralnog nacionalnog registra MPO, te njihova integracija u populacijsku politiku Hrvatske je opravdan zahtjev. To bi omogućilo veću transparentnost, stručnu i zakonsku kontrolu, ali i veću uspješnost MPO u liječenju neplodnosti, što zahtijeva bolju suradnju stručnjaka za MPO, političara i cjelokupne javnosti.

Review

Key words: conventional in vitro fertilization (cIVF), mild in vitro fertilization (mIVF), assisted reproductive technology (ART), demography, infertility

SUMMARY. Mostly used method of assisted reproductive technology (ART) is conventional or standard in vitro fertilization (cIVF). It is a complex, expensive and aggressive treatment of infertility, very often unpleasant for patient and with substantial risk of complications. The aim of such treatment is to achieve as much as possible pregnancies in initiated

cycle. It is necessary to generate many oocytes and embryos for transfer into the uterus to compensate for inefficiencies of laboratory procedures. Ovarian hyperstimulated syndrome (OHSS) and multiple pregnancies are most frequent complications of cIVF. The opinion of most authors is that multiple pregnancies are still the most important problem as well the supreme complication of cIVF because of increased infant mortality and morbidity and higher risk of complications during pregnancy. The costs of multiple pregnancies including costs of IVF and follow up of pregnant woman till delivery are higher than total costs of all the treatments of IVF. That is why we suggest mild, less aggressive treatment of infertility with in vitro fertilization (mIVF) in natural cycle or in cycle with mild protocols of ovarian stimulation with transfer of one or two embryos into the uterus. The aim of such IVF treatment is delivery of a live, healthy and term newborn in determined period of treatment. Such a mild in vitro fertilization is more pleasant for patient, allows more attempts of cIVF in the same period of time, it is not so risky and is equally successful as cIVF. The costs of such attempt of IVF as well as the costs of an infant conceived and delivered by mIVF are significantly lower than those of cIVF. The decrease of the total fertility rate (TFR) in many European countries, as well as in Croatia has more and more important effect on determining the demographic composition of Europe. Reduced fertility rates will have an impact on the total population number, and will change the age structure of the population that is likely to be the most challenging factor faced by the European Union (EU). Based on evidence suggesting that such demographic structure of population in EU threatens future standards of living and social cohesion, the managing the demographic situation through integrated policy of politicians and experts has become extremely important. The Parliament of EU based on proposals of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) has decided that ART can have important positive impact upon demographic and economic factors and should be incorporated into population policy of EU countries. The barrier for better use of ART are restrictive legislative or not having legislative on ART. That makes harder access to ART and wrong perception of ART in society. In Croatia we do not have corresponding legislative on ART or Central National Registrar on ART, so we have many problems in treating infertility with ART.

Metodama potpomognute oplodnje (MPO) nazivamo sve postupke kojima pomažemo neplodnim parovima da ostvare željenu trudnoću. Od svih MPO najviše se radi in vitro fertilizacija (IVF). Od rođenja Louise Brown prije 30 godina, prvog djeteta koje je rođeno nakon začeca poslije IVF i prijenosa zametka u maternicu, do danas je tom metodom liječenja neplodnosti začeto i rođeno oko 3,5 milijuna djece. Prosječna uspješnost je oko 25% trudnoća po započetom ciklusu. Godišnje se učini oko 1,3 milijuna postupaka, a rodi se oko 200 000 djece. Svake godine uradi se oko 12% postupaka MPO više, u odnosu na prethodnu. Više od 50% postupaka MPO se napravi u 7 zemalja svijeta (Japan, SAD, Francuska, Njemačka, Španjolska, V.Britanija, Australija).

Unatoč tome još je dosta suprotstavljenih stavova u javnosti oko MPO, ali i nerazumijevanja i neprihvatanja od strane političara i predstavnika nekih religioznih zajednica. To otežava dostupnost MPO, u najkvalitetnijoj izvedbi, onima kojima je to najviše potrebno, neplodnim parovima. S druge strane, nakon 30 godina IVF i među stručnjacima postoje određene dvojbe oko strategije daljnjeg razvoja MPO. To se posebno odnosi na IVF. O čemu se zapravo radi?

U najvećem broju zemalja gdje se radi IVF, još uvijek prevladava konvencionalni ili standardni pristup in vitro fertilizaciji. Cilj takvog pristupa je postići maksimalan broj trudnoća u započetom ciklusu. Posljedica takvog pristupa je agresivna stimulacija ovulacije radi dobivanja većeg broja oocita i zametaka za prijenos u maternicu. Unatoč tome više od 70% tako vođenih postupaka IVF ne dovodi do trudnoće. Oko 50% pacijentica nikada ne zanesu, zbog poteškoća implantacije embrija uslijed promijenjene receptivnosti endometrija, ali i poremećenih hormonskih odnosa, posebno u luteinskoj fazi ciklusa, poslije prijenosa embrija u maternicu. Visoka je cijena i učestalost komplikacija koje prate takav pristup IVF, ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma (OHSS) i višeplođnih trudnoća. Višeplođne trudnoće su glavni razlog

većeg morbiditeta i mortaliteta djece začete MPO, najčešće zbog prijevremenih poroda. Stoga ih dobar dio stručnjaka danas smatra i najvećom komplikacijom MPO. Posebno treba spomenuti postupak redukcije višeplođnih trudnoća koji zasigurno izaziva brojna etička i moralna pitanja, ali i emocionalno bolno iskustvo za neplodne parove. Činjenica je da gotovo 25% pacijentica više ne želi ponoviti IVF postupak, nakon prvog neuspjelog pokušaja, odbacujući tako jedinu mogućnost da ostvare željenu trudnoću. Sve veći broj stručnjaka za IVF zastupa mišljenje da je cIVF složen, dugotrajan i skup postupak koji je često neugodan za neplodne parove, posebno žene. Procjenjuje se da cijena komplikacija, OHSS i višeplođnih trudnoća višestruko premašuje cijenu svih postupaka IVF. Zbog visoke cijene takvog postupka, IVF je često nedostupna siromašnjoj populaciji, pogotovo u zemljama gdje državno osiguranje financijski ne podržava postupak. Većina stručnjaka za IVF, ali i političara i zdravstvenih osiguranja, te udruge neplodnih parova predlažu nove strategije i daju nove preporuke MPO za liječenje neplodnih parova.

Heijnen i suradnici¹ su nedavno objavili studiju kojom su pokazali da je moguće, tijekom jedne godine, ostvariti podjednak broj poroda terminske, živorođene djece s manje agresivnim, blagim pristupom IVF (mild in vitro fertilisation, mIVF), kao poslije cIVF. Pri tome je značajno manje višeplođnih trudnoća, ali i ušteda od skoro 2 000 eura po ostvarenoj trudnoći. Postavili su hipotezu da se blagim pristupom in vitro fertilizaciji, u dogovorenom periodu liječenja, kumulativno, može postići podjednak broj trudnoća kao poslije cIVF. Pri tome se ostvaruje znatna ušteda, ali i značajno je manje višeplođnih trudnoća. Bitna razlika u ta dva pristupa IVF je u definiciji uspješnosti. U cIVF je cilj ostvariti što veći broj trudnoća u započetom ciklusu, dočim u mIVF to je porod zdravog djeteta rođenog u terminu, u dogovorenom periodu liječenja. Preporuča se više koristiti prirodni ciklus, modificirani prirodni ciklus te minimalnu ili

blagu stimulacije ovulacije, ali i prijenos jednog zametka (single embryo transfer, SET) ili najviše dva u maternicu. Takav pojedinačni postupak IVF je kraći, jednostavniji, jeftiniji, prihvatljiviji i ugodniji većini parova koji na taj način liječe neplodnost, pogotovo ženama. Pri tome uspješnost, s obzirom na primijenjenu definiciju uspješnosti u mIVF, ostaje nepromijenjena, a broj komplikacija, posebice višeplođnih trudnoća, značajno je manji. Neke studije su pokazale i pozitivan učinak takvog postupka na kvalitetu zametaka i receptivnost endometrija, odnosno implantaciju zametaka.¹ Uz sve opisane prednosti mIVF, među stručnjacima su još uvijek suprotstavljene stavovi oko toga je li to postupak samo za odabrane skupine neplodnih parova ili bi na taj način trebalo započeti svaki prvi(e) pokušaj IVF. Neki zastupaju stav da je to budućnost IVF i misle da će cIVF ostati samo za parove kod kojih uz mIVF nije moguće ostvariti željenu trudnoću.²

Jedno od temeljnih pitanja IVF danas je kako spriječiti pojavu najvažnije i najčešće komplikacije, višeplođnu trudnoću, a pri tome zadržati uspješnost? Primjerice, broj višeplođnih trudnoća do 2004. godine u Europi je bio oko 25%, a u SAD 35,4% (2001. godine u SAD 54%!?).³ Najbolji način prevencije višeplođnih trudnoća poslije IVF je ograničavanje broja prenijetih zametaka. Mnoge su zemlje zakonom o MPO to regulirale (maksimalno 2 embrija Nordske zemlje i V. Britanija). Švedani su svojom studijom pokazali da smanjenje broja prenijetih zametaka od 3 na 2 smanjuje broj blizanačkih trudnoća od 29% na 18,5%, da nema trigemina, a rizik prijevremenog poroda je manji za 70%.⁴ Skandinavska multicentrična studija je pokazala da je daljnjim smanjenjem broja prenijetih zametaka, od 2 na 1 moguće smanjiti broj blizanačkih trudnoća na ispod 1%, uz značajno manji broj prijevremenih poroda. Broj živorođene djece je manji, premda ne i statistički značajno.⁵ Pandian i sur.⁶ su samo potvrdili prednosti SET. Poikkeus i sur.⁷ su u svojoj studiji izračunali da bi u 75% programa IVF trebalo raditi SET da bi broj višeplođnih trudnoća bio oko 5%. I ekonomske studije su pokazale da je cijena živorođenog djeteta za 8500 eura manja kada se radi isključivo SET u odnosu na prijenos nekontroliranog broja zametaka.⁸

Osim zahtjeva stručnjaka, ali i zdravstvenih fondova za promjenama strategije u liječenju neplodnosti, u zemljama Europske zajednice došlo je i do značajne promjene u stavu političke elite prema MPO. Posljedica toga je niz novih preporuka za liječenje neplodnosti krovne strukovne organizacije u Europi za liječenje neplodnosti, ESHRE, ali i političara u Parlamentu Europske zajednice (PEZ). Predlaže se implementacija MPO u populacijsku politiku zemalja EZ, ali i ostalih država u Europi, sa ciljem zaustavljanja negativnih demografskih kretanja. MPO je prepoznata kao važan čimbenik koji bi, uz pozitivne reforme u populacijskoj politici, mogao značajno tome pridonijeti. Polazi se od činjenice da je pravo na obitelj temeljno ljudsko pravo,⁹ ali i spoznaje o dramatičnom porastu neplodnosti. Procjene su da je u Europi više od 15% parova u reproduktivnoj dobi

neplodno ili ima ozbiljnih poteškoća da ostvari željenu trudnoću. To je posljedica porasta broja spolno prenosivih bolesti, ali i sve više adipoznih žena i muškaraca koji zbog toga mogu imati poteškoće u reprodukciji. No sasvim je sigurno da u tome važnu negativnu ulogu ima i sve češće odgađanje prve željene trudnoće i poroda za kasniju dob žene. Kako je neplodnost prepoznata kao jedan od važnih uzroka negativnih demografskih kretanja u Europi, stručnjaci za MPO, političari, ali i cjelokupna javnost zemalja u EZ zajedničkim bi djelovanjem i međusobnom suradnjom trebali stvoriti bolje uvjete za primjenu najkvalitetnijih postupaka za liječenje neplodnosti.¹⁰

O kakvim se to negativnim demografskim promjenama u Europi radi, kada se šalju takva dramatična upozorenja i preporuke? Prije svega to je dramatičan pad broja poroda, odnosno novorođenčadi. Prosječna ukupna stopa plodnosti (total fertility rate, TFR), broj djece koju bi trebala roditi žena tijekom reproduktivnog razdoblja, uz izuzimanje mortaliteta, iznosi u Europi 1,5 (2,1 je minimum za osnovnu reprodukciju). Predvidiv je porast na 1,6 do 2030. godine. Uz takav TFR predvidivo je smanjenje broja stanovništva EZ od 486,3 milijuna, 2004 godine, na 472,2 milijuna stanovnika 2050. godine. Još je poraznija predviđiva promjena u dobnoj strukturi stanovnika EZ. Prema podacima iz 2004. godine u EZ je živjelo oko 1/6 stanovnika starijih od 65 godina. Predviđa se da će 2050. godine starijih od 65 godina biti oko 1/3.¹¹ Takva demografska kretanja mogu u zemljama EZ imati negativan zdravstveni, socijalni i ekonomski učinak. Očekuje se pad rasta društvenog bruto proizvoda (gross domestic product, GDP) od 2,4% u periodu 2004.–2010. godine na 1,2% u periodu od 2030.–2050. godine. Stoga članovi PEZ smatraju da EZ ima najviše desetak godina vremena za postupke i reforme kojima bi se zaustavio takav razvoj događaja. Pri tome se reformi populacijske politike pridaje velika važnost.¹²

Demografska kretanja u Hrvatskoj su slična onima u zemljama EZ. Predvidivo je smanjenje broja stanovnika Hrvatske do 2031. godine za 17%, u odnosu na 2001. godinu, što znači da će Hrvatska tada imati 3.680.750 stanovnika ili 756.710 stanovnika manje. Još je poraznije predviđanje po kojem će se postotak najmlađeg stanovništva u Hrvatskoj (0–14 godina) do 2031. smanjiti za 50%, broj žena u idealnoj reproduktivnoj dobi (20–29 godina) za 30%, a broj stanovnika starijih od 65 godina će se povećati za 50%.¹³ Tome pridonosi i niska ukupna stopa plodnosti koja je u Hrvatskoj u stalnom opadanju od 1962. g. kada je bila 2,1, što je minimum za održanje jednostavne reprodukcije, na 1,3 2005. godine. Od 1991. godine je broj umrlih u Hrvatskoj veći od broja rođenih i ta se razlika sve više povećava. I u Hrvatskoj je sve više parova koji odgađaju prvu željenu trudnoću za kasniju dob. To pokazuje i podatak iz 2005. godine kada je na 1000 žena fertile dobi po prvi put zabilježen veći broj poroda u dobi od 30–34 godine, nego u skupini žena u dobi od 20–29 godina, što znači da se i u Hrvatskoj sve manje žena odlučuje za prvi porod u najoptimalnijoj reproduktivnoj dobi, prema biološkim i medicinskim kriterijima.¹³

Pozitivan učinak MPO na demografske i ekonomske pokazatelje najbolje pokazuje primjer Danske, gdje je 2003. godine svako dvadeseto rođeno dijete začeto MPO, što je iznosilo 4.2% ukupnog broja novorođenčadi. To je zasigurno važan doprinos blagom porastu TFR u Danskoj od 1.65 na 1.72, jedinoj zemlji unutar EZ u kojoj se to dogodilo. Sve ostale zemlje u EZ bilježe stalni pad TFR.¹ Hoorens i sur.¹⁴ su izračunali da porast broja novorođenčadi za 25% zahtjeva porast TFR za 0.07%. Cijena djeteta koje bi se rodilo, nakon političko-populacijskih mjera koje su potrebne da se ostvari toliki porast TFR, četverostruko je veća od cijene djeteta koje se rodi iz onog broja MPO koje su potrebne za isti učinak na TFR. Stoga autori zaključuju da bi implementacija MPO u populacijsku politiku zemalja EZ bila i ekonomski isplativa mjera, koja bi pridonijela zaustavljanju negativnih demografskih kretanja unutar EZ. Pri tome je jako važna kvalitetna zakonska regulativa MPO.

U zemljama EZ zakonodavstvo različito regulira MPO, što je najviše uvjetovano kulturološkim razlikama i religioznim uvjerenjima, ali i politikom. Preporuke ESHRE su da u zemljama EZ treba poboljšati i ujednačiti zakone o MPO, sa ciljem da te metode liječenja neplodnosti postanu podjednako dostupne neplodnim parovima, u svojoj najboljoj izvedbi, pod kontrolom odgovarajućih institucija, ali i cjelokupne javnosti. Veliko se značenje pridaje dostupnosti MPO, koja ovisi o zakonskoj regulativi, ali i financijskoj podršci države. To se najbolje vidjelo na primjeru Njemačke u kojoj je država do 2004. u potpunosti financijski podržavala 4 pokušaja IVF u parova koji su tako liječili neplodnost. Reformom zdravstva, koja je provedena u Njemačkoj krajem 2003. godine, na MPO je primijenjen restriktivni model po kojem je država odredila da će financirati samo 50% (3 ciklusa) IVF. U idućoj 2004. godini, za 50% je smanjen broj postupaka IVF.¹⁵ Dostupnost MPO uključuje IVF, ICSI, prijenos prethodno zamrznutih zametaka u maternicu i donaciju oocita, a mjeri se brojem postupaka MPO na 1 milijun stanovnika. Prema tim kriterijima, u Europi je MPO najdostupnija u Danskoj gdje se radi najviše postupaka, 2128 ciklusa MPO na 1 milijun stanovnika. Izračunato je da bi globalno trebalo raditi prosječno oko 1500 ciklusa MPO na 1 milijun stanovnika.¹⁶ Hrvatska je po broju učinjenih MPO, prema izvješću ESHRE za 2005. godinu, na samom dnu Europe s 582 ciklusa MPO na milijun stanovnika. Iza nas su samo Austrija i Makedonija.

Što ugrožava budućnost MPO? Prije svega restriktivna zakonska regulativa koja onemogućava upotrebu tehnika koje mogu povisiti uspješnost MPO. Nedostatak financijske podrške države za istraživački rad, ali i za rutinski rad državnih centara za MPO jako negativno utječe na dostupnost i kvalitetu postupaka. Posljedica toga je i nedostatak kvalitetnih laboratorija za MPO, kao i kvalitetnih stručnjaka za MPO, ali i više nepotrebnih agresivnijih postupaka IVF, kojima se nastoji dobiti veliki broj oocita i zametaka. Prijenosom većeg broja zametaka se želi povisiti uspješnost, prikrivajući time manjkavosti laboratorija za MPO. Senzacionalistički na-

pisu i nastupi u medijima, pogotovo ako su negativno intonirani, imaju negativan učinak na prihvaćanje MPO od strane javnosti, ali i na parove kojima je to možda jedini preostali način da postignu željenu trudnoću. Kriva percepcija MPO je poseban problem. Odgađanje prve željene trudnoće i stav da će MPO i u kasnijoj dobi pomoći svima kojima je to potrebno, doveo je do toga da je sve više starijih žena i muškaraca koji liječe neplodnost. Poznato je da porastom dobi žene prirodno zanošenje postaje sve teže, a raste i broj spontanijih pobačaja. Nažalost to vrijedi i za žene koje ulaze u postupke MPO. Stoga treba znati da je uspješnost MPO u dobi iznad 37 godina značajno manja u odnosu na mlađe žene i u najkvalitetnijim centrima za MPO.

Kakva je budućnost i u kojem smjeru ide klinička praksa MPO, posebice IVF kao najčešćeg postupka? Zadnje izvješće ESHRE (European IVF Monitoring, EIM) za 2005. godinu pokazuje da se sve više radi prijenosom jednog embrija. U zemljama poput Belgije, Finske i Švedske u 50–70% postupaka IVF. Po prvi put broj bližnaka manji je od 20% (19,7%), a broj trigemina manji od 1% (0,8%). Postotak djece rođene nakon MPO u nekim je zemljama viši od 4,0% (Danska 4,2%), što znači da je praktično svako dvadeseto novorođenče začeto MPO. Uspješnost je bila u 2005. godini: 30,4% trudnoća poslije IVF te 30,3% trudnoća poslije ICSI, po ciklusu. Možemo zaključiti da se MPO u Europi radi sve više, te da je uspješnost sve veća. Prenosi se sve manji broj zametaka, a sve se više radi SET. Na taj je način značajno smanjen broj višeplođnih trudnoća i prijevremenih poroda koje su glavni razlog većeg morbiditeta i mortaliteta djece začete MPO, ali i komplikacija trudnoća, što značajno štedi financijska sredstva zdravstvenih fondova. Nažalost još i danas neki, za veći mortalitet i morbiditet djece nakon IVF okrivljuju sam postupak, što apsolutno ne odgovara istini i dosadašnjem iskustvu u liječenju neplodnosti potpomognutom oplodnjom.

Ako prihvatimo činjenicu da je u parova u reproduktivnoj dobi neplodnost, u Europi pa i u Hrvatskoj veća od 15% te da je ona jedan od glavnih uzroka negativnih demografskih kretanja, jasno je da je zadnji čas i u Hrvatskoj da se pozitivnom populacijskom politikom pridonese zaustavljanju takvih kretanja. Kako su MPO prepoznate od strane struke (ESHRE), ali i politike (PEZ) europskih zemalja kao važan čimbenik u tim nastojanjima, potreban je i u Hrvatskoj usklađen zajednički rad stručnjaka za MPO, političara, udruga neplodnih parova, ali i cjelokupne javnosti, da bi se MPO ugradile u populacijsku politiku Hrvatske. Na taj način bi se stvorili uvjeti da MPO postanu podjednako dostupne svima. U svemu tome velika odgovornost je na internacionalnim i nacionalnim udrugama stručnjaka za MPO, kao što je u Europi ESHRE, a u Hrvatskoj Društvo za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju (HDHRGE). Ta bi udruga trebala poticati, kreirati i modulariti daljnji razvoj MPO, ali i davati preporuke i postupnike za MPO temeljene na znanstveno dokazanim činjenicama. Važnu ulogu treba imati i u stvaranju i

donošenju zakona o MPO i centralnog registra MPO, ali i u kontroli kvalitete rada u centrima za MPO. Posebnu aktivnu ulogu bi trebala imati u edukaciji stručnjaka za MPO, ali i pri izdavanju dozvola za rad u IVF centrima temeljem provjere znanja i sposobnosti.

Europski stav i preporuke za MPO najbolje su izraženi u dokumentima ESHRE i PEZ. Parlament Europske zajednice 21. 2. 2008. godine je prihvatio dokument »Demographic future of Europe« u kojem je ukazano na problem neplodnosti i potrebu za omogućavanjem dostupnosti svih oblika liječenja uključujući i MPO. Za nas ginekologe su važne prije svega dvije točke ovog dokumenta, točka 25. i 26. U njima se navodi visoka učestalost neplodnosti u Europi (15% parova) pa se pozivaju sve države članice da omoguće pravo na liječenje kao i dostupnost svih metoda liječenja bez obzira na bračni status para. ESHRE je u lipnju 2008. godine izradila dokument »Good clinical treatment in Assisted Reproduction – An ESHRE position paper« koji izražava stajalište ove najvažnije europske organizacije na području reproduktivne medicine o medicinski potpomognutoj oplodnji i minimalnim standardima terapije koje bi trebale slijediti europske države. Dokument je, u rujanskom broju 2008. godine »The Parliament Magazine« predstavljen članovima Europskog parlamenta. U rezoluciji Europskog parlamenta o demografskoj budućnosti Europe iznesen je zaključak i preporuka da su MPO i populacijska politika različiti postupci s istim ciljem i rezultatima. Stoga se predlaže da bi MPO trebalo ugraditi u populacijsku politiku europskih zemalja. Preporuča se vladama europskih zemalja stvaranje makroekonomskih uvjeta za bolju prirodnu reprodukciju, ali i za MPO. Daljnja važna preporuka je da bi svi centri za MPO u EZ trebali biti pod kontrolom Ministarstva zdravstva svojih zemalja, liječničke komore i stručnih udruga, ali i udruga neplodnih parova i cjelokupne javnosti. To se može postići zakonskom regulativom te stvaranjem centralnog nacionalnog registra MPO, u koji bi svaki centar za MPO bio obavezan svake godine prijavljivati svoje rezultate. Podatke iz nacionalnog registra bi trebalo svake godine slati u Europski registar MPO, EMI u ESHRE. Na taj način bi se u potpunosti osigurala kontrola kvalitete postupaka MPO, a cjelokupan rad centara za MPO bi u potpunosti bio transparentan.

Možemo zaključiti da nakon 30 godina *in vitro* fertilizacije, koja se u tome razdoblju u liječenju neplodnosti najviše koristila, stručnjaci za MPO, ali i političari, zdravstvena osiguranja i neplodni parovi nisu zadovoljni. Uspješnost i pristupačnost MPO nisu na potrebnjoj razini, a sami postupci, posebice *cIVF* je dugotrajan, složen, skup i često neugodan postupak za neplodni par, zbog komplikacija OHSS i višeplođnih trudnoća. Često je nedostatna i financijska podrška države, a u nekim zemljama restriktivni zakoni ruše kvalitetu i uspješnost MPO zbog nemogućnosti korištenja uspješnijih tehnika. Najlošija situacija je u zemljama koje još nemaju nikakav zakon o MPO, kojih je vrlo malo, ali nažalost i Hrvatska je među njima. Stoga stručnjaci predlažu blaži

pristup MPO kod kojeg je moguće održati uspješnost, uz značajno manje komplikacija, ostvarujući pri tome značajnu uštedu. Takav je postupak puno humaniji i manje neugodan za neplodne parove, posebice žene. Vodeći europski stručnjaci za MPO okupljeni u ESHRE, krovnoj udruzi za liječenje neplodnosti, ali i vodeći europski političari u PEZ, potaknuti negativnim demografskim kretanjima u Europi kojima je u velikoj mjeri uzrok zabrinjavajući porast neplodnih parova, prepoznali su MPO kao važan čimbenik u zaustavljanju takvih događanja. Kroz dva važna dokumenta koja su objavljena 2008. godine ESHRE i PEZ su poslali preporuke i poruku stručnjacima, političarima, ali i široj Europskoj javnosti, da bi MPO u svim Europskim državama trebalo ugraditi u populacijsku politiku te ih podržati kvalitetnim zakonima sa ciljem zaustavljanja negativnih demografskih kretanja, koja bi mogla dovesti do dramatičnih ekonomskih i socijalnih poremećaja u Europi.

Na kraju, potrebno je kazati da je Hrvatska, koja je 1983. godine, nakon rođenja prvog djeteta poslije *in vitro* fertilizacije, u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu, bila u samom svjetskom vrhu u liječenju neplodnosti MPO, pala na razinu rijetkih europskih zemalja koje nemaju ni zakon o MPO. To je zasigurno i razlogom da se MPO rade premalo, često i nekvalitetno i – što je najgore – bez dovoljne kontrole i transparentnosti rada centara za MPO. To je vjerojatno i razlog nedostatka jasne zdravstvene politike koja bi trebala odrediti koliko kvalitetnih državnih centara za MPO treba Hrvatskoj, s obzirom na broj stanovnika. Naravno da bi takve centre trebalo adekvatno opremiti i osigurati financijsku podršku za njihov kontinuirani rad. U takvim centrima bi trebali raditi vrhunski i za MPO provjereni stručnjaci. Nemanje zakona o MPO i nacionalnog registra MPO onemogućava kontrolu kvalitete rada centara za MPO, bili oni državni ili privatni. Posljedica takvog stanja MPO u Hrvatskoj je da veliki broj neplodnih parova iz Hrvatske odlazi liječiti neplodnost MPO u druge zemlje. Stoga je zasigurno krajnji čas da svi oni koji sudjeluju u donošenju zakona stvore konsenzus o MPO i donesu zakon koji prije svega treba biti u interesu neplodnih parova, ali i države Hrvatske, zbog dramatičnog pogoršanja demografskih pokazatelja u Hrvatskoj. U budućnosti vjerujemo u još veći pozitivan doprinos MPO u zaustavljanju negativnih demografskih kretanja.

Literatura

1. Heijnen EMEW. How can we improve stimulation protocols? Can we offer more? The 9th World Congress on controversies in obstetrics, gynecology and infertility. Barcelona, 22–25th March 2007.
2. Fauser B. Mild IVF-should it become the norm? Abstract book. The second World Congress on Mild Approaches in Assisted Reproduction. London, 11–12 April 2008.
3. Montfoort APA, Fiddlers AAA, Janssen JM. In unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006;21:338–42.

4. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olannsson PO. Temporal trend in multiple births after in vitro fertilisation in Sweden, 1982–2001 : a register study. *Br J M* 2005;8:408–13.
5. Kjelleberg AT, Carlson P, Bergh C. Randomised single versus double embryo transfer: Obstetrics and pediatric outcome and cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod* 2006;21:210–6.
6. Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: Cochrane review. *Hum Reprod* 2005;20:2681–7.
7. Poikkeus P, Gissler M, Unkila-Kallio. Obstetric and neonatal outcome after single embryo transfer. *Hum Reprod* 2007;22:1073–9.
8. Gerris J, De Sutter P, De Neuborg. A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2004;19:917–23.
9. United Nations. Report of the International Conference on Population and Development. 1994. <http://www.un.org./popin/icpd/conference/offeng/poa.html> (April 2008, data last accessed).
10. Ziebe S, Devroey P. Assisted reproductive technologies are an integrated part of national strategies addressing demographic and reproductive challenges. *Hum Reprod Update* 2008;14:583–92.
11. D’Addio AC, D’Ercole MM. Organisation for Economic Co-Operative and Development. Social, employment of fertility rates in OECD countries: the role of policies. 2005. <http://www.oecd.org/dataoecd/7/33/35304751.pdf> (April 2008, date last accessed).
12. Commission of the European Communities. Commission communication. The demographic future of Europe – from challenge to opportunity. 2006. <http://ec.europa.eu/employment-social/social-situation/docs/>.
13. Nejašmić I, Mišetić R. Buduće kretanje broja stanovnika Hrvatske: projekcija 2001–2031, Društvena istraživanja 2004;4/5:751–76.
14. Hoorens S, Gallo F, Cave JA, Grant JC. Can assisted reproductive technologies help to offset population ageing? An assessment of the demographic and economic impact of ART in Denmark and UK. *Hum Reprod* 2007;22–2471–5.
15. Griesinger G, Diedrich K, Altgassen C. Stronger reduction of assisted reproduction technique treatment cycle numbers in economically weak geographical regions following the German healthcare modernization law in 2004. *Hum Reprod* 2007a;22:3027–30.
16. Collins J. An international survey of the health economics of IVF and ICSI. *Hum Reprod Update* 2002;8:265–77.

Članak primljen: 6. 02. 2009; *prihvaćen:* 4. 04. 2009.

Adresa autora: Prof. dr. Branko Radaković, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu, Petrova 13, 10000 Zagreb