

# Zalecane postępowanie terapeutyczne w rozrodzie wspomaganym

## – stanowisko *ESHRE*

Streszczenie Czerwiec 2008

### Streszczenie

**W krajach rozwiniętych zwiększa się częstość występowania niepłodności. Tendencji tej sprzyjają takie zjawiska, jak: odkładanie zajścia w ciążę na późniejszy okres życia, zwiększający się odsetek występowania otyłości i chorób przenoszonych drogą płciową. Problem został zauważony przez Parlament Europejski, który w lutym 2008 r. wezwał Kraje Członkowskie do „zapewnienia prawa dostępu do technik rozrodu wspomaganego dla par”, ponieważ stale zwiększa się zapotrzebowanie na pomoc medyczną w leczeniu zaburzeń rozrodu.**

***ESHRE* jest europejską grupą specjalistów z dziedziny medycyny i biologii rozrodu, która poprzez działalność swych członków stara się zapewniać bezdzielnym parom dostęp do najlepszych metod leczenia zaburzeń płodności, jednocześnie zabezpieczając ich przed narażeniem na zbędne ryzyko i nieskuteczne formy leczenia.**

W opinii *ESHRE* leczenie niepłodności powinno być oparte na wyważonym wyborze spośród najlepszych dostępnych metod, popartych dowodami naukowymi, uwzględniając ich skuteczność i bezpieczeństwo. *ESHRE* wspomaga postęp w praktyce medycznej i laboratoryjnej poprzez działania edukacyjne oraz szkolenia, wysokiej jakości opiekę medyczną i procedury laboratoryjne. W niniejszym dokumencie celem *ESHRE* jest opisanie stanowiska dotyczącego prawidłowej praktyki terapeutycznej na podstawie opinii wspartej dowodami naukowymi. Dostępność jest kluczowym elementem prawidłowej praktyki klinicznej. Leczenie o udowodnionej skuteczności powinno być łatwo dostępne w całej Europie, bez względu na dochody pacjenta lub miejsce zamieszkania.

Polityka zwracania kosztów wywiera znaczny wpływ na stosowanie technik medycyny rozrodu, brak refinansowania stanowi barierę dla osób wymagających takiego leczenia. Poszczególne kraje UE powinny zapewnić dostęp do publicznie finansowanej służby zdrowia w zakresie nieograniczonym do technik rozrodu wspomaganego, takich jak: inseminacja domaciczna (IUI), zapłodnienie *in vitro* (IVF) i docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI).

Wykazano, że 84% par wspóżyjących regularnie, niestosujących metod antykoncepcyjnych doprowadzi do poczęcia dziecka w ciągu jednego roku; u dalszych 8% par do poczęcia dojdzie w ciągu drugiego roku starań. Tak więc, pierwszym celem badania nad niepłodnością jest identyfikacja par, które najprawdopodobniej nie będą wymagały pomocy medycznej przy poczęciu. Niezamierzona bezdzietność może stanowić obciążenie psychiczne, niepłodne pary powinny uzyskać należytą poradę w zakresie wszelkich kwestii medycznych, psychologicznych i społecznych. Przekazana pacjentom informacja powinna być łatwa do zrozumienia, oparta na badaniach naukowych, na podstawie której para będzie w stanie podejmować świadome decyzje uwzględniające ich przyszłe możliwości rozrodu oraz opiekę, którą chcieliby zostać objęci.

U par, u których badania diagnostyczne wykazują nieprawidłowości, dalsze opóźnianie leczenia nie jest uzasadnione i należy zaproponować leczenie. Postępowanie może obejmować poradę dotyczącą zmiany stylu życia, przyzwyczajzeń dietetycznych, palenia tytoniu, stresującej pracy.

Proponowane leczenie może również obejmować leczenie farmakologiczne, indukcję owulacji, zabiegi chirurgiczne, inseminację, IVF, ICSI oraz dawstwo oocytów i nasienia (czasami po krioprezerwacji).

Współczesne techniki wspomaganego rozrodu były w przeszłości obciążone stosunkowo wysokim ryzykiem: zespołem hiperstymulacji jajników, chorobą zakrzepowo-zatorową, dużym prawdopodobieństwem ciąży mnogiej i powikłaniami chirurgicznymi. Działania *ESHRE*, w trosce o bezpieczeństwo pacjenta, poskutkowały wprowadzeniem mało agresywnych technik IVF, zalecaniem transferu pojedynczego zarodka (SET), rozwinięciem ulepszonych technik kriokonserwacji oraz zaprzestaniem agresywnych technik chirurgicznych na rzecz zabiegów mało inwazyjnych. Należy monitorować przestrzeganie zasad wyszczególnionych przez *ESHRE*, jakość i liczbę zastosowanych metod rozrodu wspomaganego medycznie, ich skuteczność i bezpieczeństwo. Roczne raporty muszą być podawane do publicznej wiadomości. Specjalistyczna, odpowiedzialna opieka nad bezdzietnymi parami, w połączeniu z powszechnym dostępem do technik leczenia niepłodności, powinna być nadrzędnym celem *ESHRE*, organizacji pacjentów oraz polityków UE.

## Wstęp

Pomimo międzynarodowych programów prewencyjnych i łatwego dostępu do odpowiedniego leczenia, niepłodność nadal pozostaje poważnym problemem krajów rozwiniętych (Organizacja Narodów Zjednoczonych 1994).

Zwiększająca się częstość występowania niepłodności na przestrzeni ostatnich lat może być, przynajmniej częściowo wytłumaczona czynnikami związanymi ze stylem życia takimi jak: otyłość i palenie tytoniu oraz wysoką częstością występowania chorób przenoszonych drogą płciową, m.in. zakażenie Chlamydiami.

Odkładanie decyzji o pierwszej ciąży jest coraz częstsze w krajach rozwiniętych (Komisja Unii Europejskiej 2005, Komisja Unii Europejskiej 2006) i może również sprzyjać niepłodności, bo wraz z wiekiem postępuje proces starzenia się jajników. Trudności napotymane przez pary w dostępie do informacji i leczenia zostały niedawno zauważone przez Parlament Europejski, który w rezolucji przyjętej 21 lutego 2008 r. ogłosił, że „wzyna Kraje Członkowskie do zapewnienia parom powszechnego dostępu do metod leczenia niepłodności” (Parlament Europejski 2008). Dotychczasowe dane wskazują na stałe zwiększanie się zapotrzebowania na metody rozrodu wspomaganego (ART) (dane ESHRE EIM).

ESHRE, jako europejska organizacja zrzeszająca specjalistów z dziedziny medycyny i biologii rozrodu, zmierza do zapewnienia pacjentom w całej Europie dostępu do najlepszych metod leczenia i nie narażania ich na zbędne ryzyko. Oznacza to, że proponowane leczenie powinno być oparte na najlepszych dostępnych dowodach naukowych, na podstawie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Rolą ESHRE jest wspieranie postępu w zakresie praktyki medycznej, promocji bezpieczeństwa i jakości postępowania klinicznego, chirurgicznego i procedur laboratoryjnych. Podstawową zasadą ESHRE jest założenie, że specjaliści medycyny i biologii rozrodu mogą wykorzystywać pełen biologiczny potencjał gamet i zarodków. Na tym tle ESHRE uznaje ważność zapewnienia spójności pomiędzy decyzją danego kraju na temat wspierania rozrodu wspomaganego przepisami finansowymi i legislacyjnymi, wpływającymi na jakość zapewnianych usług.

Celem niniejszego dokumentu jest opisanie zasad dobrego postępowania terapeutycznego w zakresie wybranych metod rozrodu wspomaganego, opartego na wynikach specjalistycznych badań naukowych. Bardzo ważne zagadnienia leczenia niepłodności, dotyczące leczenia chirurgicznego, problemów związanych z zagnieżdżeniem oraz wczesną ciążą zostały celowo pominięte w niniejszym dokumencie.

## Dostępność

Podstawowym zagadnieniem jest zapewnienie dostępu do metod rozrodu wspomaganego tak, aby były one łatwo osiągalne. Dowody naukowe wskazują, że polityka finansowania przez państwo leczenia niepłodności metodami rozrodu wspomaganego ma znaczący wpływ na ich dostępność, a brak zwracania kosztów medycznych tego postępowania stanowi barierę w stosowaniu tych metod. Aby zapewnić odpowiednie leczenie niepłodności, poszczególne kraje powinny umożliwić dostęp

do publicznie finansowanych ośrodków rozrodu wspomaganego medycznie (ART) w sposób należyty, realistyczny i w odpowiednich ramach czasowych.

Wszystkie kraje powinny dokumentować sposób, w jaki wprowadzany jest publiczny program na skalę odpowiadającą prawdziwemu zapotrzebowaniu na ART, bez długiego okresu oczekiwania, który wpływa negatywnie na szansę powodzenia leczenia.

## Badanie nad zaburzeniami płodności

Osoby, które są zaniepokojone czy nie mają zaburzeń swojej płodności powinny zostać poinformowane, że około 84% par współżyjących płciowo przez okres roku bez stosowania antykoncepcji zajdzie w ciążę. Powinno się im również udzielić informacji, że płodność kobiet maleje wraz z wiekiem.

Pary muszą mieć również świadomość negatywnego wpływu alkoholu, palenia tytoniu i zaburzeń masy ciała (otyłości lub niedowagi) na płodność oraz tego, że opieka przed poczęciem powinna być skupiona na ocenie indywidualnego ryzyka związanego z leczeniem i ciążą. Pary, u których nie doszło do poczęcia po jednym roku regularnego współżycia, bez stosowania metod antykoncepcji, powinny uzyskać możliwość poddania się dalszym badaniom, wliczając w to badanie nasienia i ocenę owulacji.

Odpowiednie badania hormonalne powinny zostać zaproponowane, jeśli widoczne są objawy zaburzeń owulacji. Badanie nasienia powinno być przeprowadzone na podstawie zaleceń WHO lub ESHRE. Dalsze badania, wliczając w to kliniczne badania andrologiczne, są wskazane w przypadkach, w których stwierdzone zostaną nieprawidłowości.

Wyniki badania nasienia i oceny owulacji powinny być znane przed przeprowadzeniem badania drożności jajowodów. Kobiety, u których podejrzewa się współistniejące zaburzenia, powinny być poddane laparoskopii tak, aby wszelkie patologie jajowodu i miednicy mogły być ocenione i leczone w tym samym czasie. Jajniki mogą być oceniane przy pomocy przezpochwowego badania ultrasonograficznego. W niektórych przypadkach wskazane może być wykonanie histeroskopii.

Na podstawie analizy wyników badań, każda para powinna otrzymać informację dotyczącą szacowanej szansy spontanicznej ciąży oraz szansy powodzenia poszczególnych metod leczenia. Informacja ta powinna zostać przekazana w przystępnej formie pacjentom wymagającym specjalnej opieki, takim jak zaburzenia somatyczne, poznawcze i zmysłowe oraz pacjentom, którzy nie posługują się językiem urzędowym w danym kraju.

## Informacje i poradnictwo

Pacjenci powinni mieć zapewnioną możliwość podejmowania świadomych decyzji dotyczących opieki i leczenia na podstawie danych naukowych. Ich wybór powinien być uznawany za nieodzowną część procesu decyzyjnego. Informacja ustna powinna być wsparta materiałem pisemnym lub audiowizualnym, zawierającym informacje o adopcji i innych możliwościach postępowania. Należy wskazać możliwość kontaktu z grupami wsparcia dla osób z zaburzeniami płodności.

Niezamierzona bezdzietność może stanowić poważne obciążenie psychiczne. Należy zaproponować pacjentom poradnictwo dotyczące wszystkich problemów medycznych, psychologicznych i społecznych. Poradnictwo to powinno stanowić integralną część programu działania każdego ośrodka i powinno być prowadzone przez lekarzy, pielęgniarki lub specjalnie przeszkolone w tym celu osoby.

Poradnictwo powinno być przeprowadzone przed, podczas lub po przeprowadzeniu badania i leczenia, bez względu na wynik tych procedur, a pacjenci powinni zostać poinformowani, że stres może negatywnie wpływać na życie seksualne i trwałość związku.

## Indukcja owulacji

Indukcja owulacji ma na celu przywrócenie płodności u kobiet niejącejzujących. Farmakologiczna indukcja jajczkowania powinna być zlecana po wykluczeniu innych czynników odpowiedzialnych za niepłodność, takich jak: czynnik męski lub występowanie zmian patologicznych w obrębie miednicy mniejszej, zaburzeń masy ciała, zaburzeń odżywiania, występowania stresu i uprawiania nadmiernego wysiłku fizycznego.

Przed rozpoczęciem indukcji należy przeprowadzić co najmniej jedno badanie nasienia partnera, a decyzję, co do oceny drożności jajowodów, podjąć po analizie historii choroby pacjentki.

Jeśli nie istnieją wątpliwości co do stanu macicy i jajowodów, można przeprowadzić trzy cykle stymulacji owulacji przed wykonaniem badania drożności jajowodów.

Proponowane leczenie zaburzeń owulacji uzależnione jest od przyczyny schorzenia:

1. Kobiety z niskim lub wysokim BMI powinny najpierw zostać poinstruowane na temat nawyków żywieniowych i roli stresu. Informacja ta jest również ważna w grupie pacjentek z zespołem PCOS po zmniejszeniu masy ciała.
2. Cytrynian klomifenu pozostaje lekiem pierwszego rzutu i może być stosowany przez okres do 12 miesięcy. Pacjentki powinny zostać poinformowane o niewielkim ryzyku ciąży mnogiej. Nieowulujące kobiety z zespołem policystycznych jajników i BMI > 25, które nie odpowiedziały na monoterapię klomifenem mogą dodatkowo otrzymać metforminę.
3. Terapia gonadotropinami jest stosowana u kobiet, u których nie udaje się wywołać owulacji albo poczęcia za pomocą terapii antyestrogenowej (cytrynian klomifenu) lub, u których występuje niewydolność lub dysfunkcja podwzgórza. Dla tej ostatniej grupy jest również odpowiednia terapia pulsami LHRH i zazwyczaj skutkuje mniejszym ryzykiem wystąpienia ciąży wielopłodowej. Każdy ośrodek przeprowadzający indukcję owulacji za pomocą gonadotropin powinien posiadać możliwość regularnego monitorowania ultrasonograficznego i doświadczenie w nadzorowaniu takich cykli leczenia.
4. U kobiety z hiperprolaktynemią, po sprawdzeniu czynności tarczycy i wyrównaniu wszelkich nieprawidłowości, należy indukować owulację agonistami dopaminy, takimi jak: bromokryptyna lub kabergolina.

## Inseminacja domaciczna (IUI)

Mimo, że IUI stanowi „łagodną” procedurę ART, należy stosować inseminację ostrożnie, zgodnie ze ścisłym protokołem. Drożność jajowodów oraz jakość nasienia musi zostać sprawdzona przed przeprowadzeniem IUI.

Dane literaturowe zgodnie potwierdzają, że szansa powodzenia tej metody jest większa po łagodnej stymulacji jajników oraz osiągnięciu dojrzałości przez maksymalnie dwa do trzech pęcherzyków. Cykl stymulowany należy monitorować ultrasonograficznie i hormonalnie; jeśli obecne są trzy lub więcej dojrzałe pęcherzyki, próbę należy odwołać. Jakkolwiek równoczesne stosowanie stymulacji jajników zwiększa szansę wystąpienia ciąży, jest to uzyskiwane za cenę zwiększonego ryzyka ciąży mnogiej.

Większość ciąż występuje podczas pierwszych sześciu cykli i liczba prób nie powinna przekraczać dziewięciu cykli. Podczas oceny czasu trwania programu IUI należy wziąć pod uwagę wiek pacjentki, tak aby umożliwić zastosowanie bardziej złożonego leczenia jeśli wystąpią stosowne wskazania.

## Zapłodnienie *in vitro* (IVF)

Obustronny brak drożności jajowodów stanowi bezwzględne wskazanie do przeprowadzenia IVF. Inne wskazania obejmują wątpliwą drożność jajowodów, endometriozę, umiarkowane zaburzenia parametrów nasienia, niewyjaśnioną niepłodność lub nieudane leczenie w kilku cyklach stymulacji jajników lub IUI. IVF musi być stosowane jako terapia pierwszego rzutu u kobiet w zaawansowanym wieku, bez względu na przyczynę niepłodności.

Konwencjonalne IVF nie powinno być proponowane w sytuacji stwierdzenia poważnych nieprawidłowości nasienia lub po kilkukrotnym wcześniejszym niepowodzeniu zapłodnienia.

## Docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI)

ICSI należy rozważyć przy stwierdzeniu poważnych nieprawidłowości nasienia lub kilkukrotnym niepowodzeniu zapłodnienia konwencjonalnym IVF. Należy podkreślić, że ICSI nie stanowi najlepszej metody leczenia nieprawidłowości ze strony kobiety, takich jak słaba odpowiedź jajników oraz wcześniejsze zaburzenia zagnieżdżenia zarodka.

## Krioprezerwacja

Krioprezerwacja zarodków powinna być powszechnie dostępna jako nieodzowna część leczenia niepłodności, bo dodatkowe zarodki są zwykle uzyskiwane podczas leczenia IVF/ICSI. Skuteczny program mrożenia zarodków zwiększa skumulowaną częstość żywych urodzeń oraz sprawia, że przeniesienie pojedynczego zarodka przynosi dobre wyniki. Przy większej liczbie elektywnych transferów jednego zarodka, większa liczba embryonów dobrej jakości będzie dostępna do krioprezerwacji. Krioprezerwacja nie tylko powoduje, że zarodki te są dostępne do wykorzystania przez daną parę, ale metoda może być również wykorzystywana w celu uniknięcia wystąpienia ryzyka hiperstymulacji jajników.

## Ciąże wielopłodowe

Najczęstszym powikłaniem ART jest ciąża wielopłodowa. Śmiertelność i chorobowość matek w ciążach wielopłodowych jest znacząco większa niż w ciążach pojedynczych. U bliźniaków częściej stwierdza się powikłania okołoporodowe. Ryzyko problemów neurologicznych u noworodków, w tym mózgowego porażenia dziecięcego, jest wyższe niż z ciąży pojedynczej. Ciąże bliźniacze są coraz częściej uznawane za poważne powikłanie ART dla leczonej pary, noworodków i społeczeństwa.

Zmniejszenie liczby ciąż wielopłodowych może być osiągnięte jedynie poprzez zmniejszenie liczby przenoszonych zarodków. Taka restrykcyjna doktryna przenoszenia zarodków może być uznana za jedyny sposób zapobiegania ciąży wielopłodowej. Przeniesienie dwóch zarodków zapobiega ciąży trojacznej, ale ciąże bliźniacze nadal stanowią więcej niż ~25% ciąż po przeniesieniu zarodków we wczesnej fazie rozwoju i ponad ~35%, jeśli przenoszone są dwie blastocysty.

## Polityka przenoszenia jednego zarodka

**Przenoszenie jednego zarodka (SET), w wybranych grupach pacjentek uważane jest jako jedyny, skuteczny sposób na zmniejszenie częstości ciąż bliźniaczych. Przeniesienie jednego zarodka dobrej jakości spośród co najmniej dwóch dostępnych, zmniejsza znacząco częstość ciąż bliźniaczych.**

Wdrożenie elektywnego SET (*Single Embryo Transfer*) jest możliwe jedynie w ośrodkach z laboratoriami dobrej jakości, dysponującymi programem krioprezerwacji zarodków.

Wytyczne wskazujące, u których pacjentek należy wykonać elektywny transfer, powinny obejmować wiek pacjentki, liczbę wcześniejszych cykli IVF/ICSI i jakość zarodka.

Niedawno uzyskane wyniki badań obserwacyjnych wskazują na relatywnie złe wyniki leczenia, kiedy dostępny był wyłącznie jeden zarodek oraz na dobre wyniki, kiedy transfer pojedynczego zarodka przeprowadzany był jako postępowanie elektywne.

Baza danych Cochrane wskazuje na zmniejszenie szansy żywego urodzenia po elektywnym SET (w cyklu IVF) w porównaniu do przeniesienia dwóch zarodków (DET). Jednakże, połączenie SET z dobrej jakości programem mrożenia zarodka i późniejsze wykorzystanie pojedynczego zamrożonego/rozmrożonego embrionu pozwala osiągnąć wskaźnik urodzeń porównywalny z DET.

Przeniesienie trzech lub czterech zarodków powinno być odradzane.

Polityka przenoszenia dwóch zarodków jest obecnie powszechna w większości krajów Europy. Obecnie, elektywne SET stanowi część polityki przenoszenia zarodków (na mocy przepisów i/lub wytycznych/dobrowolnego wyboru) w pięciu krajach UE.

## Monitorowanie

W celu zapewnienia pełnego monitorowania zarówno jakości, jak i liczby przeprowadzanych zabiegów ART, należy sporządzać zgodnie z zasadami opisanymi przez ESHRE

i publicznie udostępniać roczne raporty obejmujące rodzaje zabiegów, analizę skuteczności, bezpieczeństwo oraz ryzyko.

Monitorowanie danych o ART powinno być prowadzone na poziomie pojedynczych klinik oraz jako niezależny rejestr krajowy prowadzony przez władze.

### Piśmiennictwo

**Niniejszy dokument jest oparty na wytycznych ESHRE i NICE, monografiach ESHRE i raportach EIM**

### Tłumaczenie:

prof. Sławomir Wolczyński  
dr Paweł Radwan

Wydrukowano w:  
*Ginekol Pol.* 2009, 80, 877-880