

Scrisoare Metodologică privind modalitatea de Maximizare a rezultatelor din Subprogramul National de FIV/ET(aprobat de Ministerul Sănătății, Hotărâre 206 din 25 Martie 2015).

EXPUNERE DE MOTIVE: Infertilitatea este recunoscută atât de Asociatia Americana de Reproducere Umana (ASRM), cât și de Organizatia Mondiala a Sanatatii (OMS), ca fiind o boală.

In Europa, prevalența infertilității involuntare a fost estimată a fi între 11,3% și 26,4% (Boivin 2007). In aceasta situație, Societatea Europeană de Embriologie si Reproducere Umana (ESHRE) estimează cererea de tratament prin reproducere asistată la **1500 cupluri / 1 milion locuitori** (ESHRE 2001).

Amânarea momentului nașterii unui copil, creșterea incidenței infertilității primare și a bolilor cu transmitere sexuală au dus la **scăderea ratei fertilității** în toată lumea (Nachtigall 2006). In toate țările Uniunii Europene, rata fertilității este sub nivelul de înlocuire de peste 10 ani (Eurostat 2009).

Reducerea fertilității și a natalității are un impact major asupra structurii demografice pe vîrste – “**îmbătrânirea populației**”. Efectele economice potențiale ale unei astfel de modificări sunt importante: **contribuțiile populației active vor scădea iar fondurile necesare susținerii populației în vîrstă vor crește** (Hoorens 2007).

Descrierea situației actuale in Romania

În România, în ultimii ani, populația s-a redus în mod continuu. Mai mult, îmbătrânirea populației este una dintre cele mai importante provocări sociale și economice cu care se confruntă societatea în secolul al XXI-lea. Fenomenul va avea un impact asupra majorității domeniilor de acțiune. Până în 2025, peste 20% din europeni vor avea cel puțin 65 de ani. De asemenea, se va produce o creștere rapidă a numărului celor de peste 80 de ani. Mai mult, lipsa unor politici coerente de creștere a natalității va duce la scăderea numărului populației, reducerea numerică a persoanelor active și creșterea numerică a persoanelor inactive, cu consecințe asupra scăderii fondurilor necesare susținerii populației în

vârstă. Astfel, amânarea momentului nașterii unui copil, precum și creșterea incidentei infertilității, au dus la scăderea ratei fertilității.

Și România se încadrează în trendul european, în care multe din cupluri decid să amâne momentul conceptiei pentru a-și consolida înainte poziția social-economică. Astfel tot mai multe cupluri decid să conceapă după vîrsta de 35 de ani, vîrstă la care rezerva ovariana este în scădere iar calitatea ovocitelor este tot mai slabă.

Scopul acestei scrisorii metodologice este de a reglementa:

I. Realizarea unui screening la nivel național al stării de fertilitate a femeilor cu vîrste cuprinse între 18-35 ani, în scopul diagnosticării, tratării precoce a diferitelor cauze de infertilitate și maximizarea rezultatelor tratamentelor de specialitate

și

II. Evaluarea cuplurilor infertile

I. SCREENINGUL FERTILITĂȚII

Tehnicile de Reproducere Umana Asistata (ART) susținute din fonduri publice sunt o investiție, nu doar un cost, prin beneficiile pentru societate și stat, inclusiv beneficii financiare prin contribuțiile viitoare la fondurile de stat.

In vederea Maximizarii Ratei de Succes este important să se reușească depistarea precoce a acestei afecțiuni, astfel încat accesul la tratamentul specializat să fie realizat înainte de împlinirea vîrstei de 35 de ani. Cele mai recente cifre emise în SUA de către Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), Clinicele de Fertilitate care urmăresc ratele de succes arată ca procentul copiilor născuți prin proceduri de FIV și a altor tratamente de fertilitate similare folosind ovulele mamei, scade în mod semnificativ o dată cu vîrsta.

De exemplu, pentru femeile sub 35 de ani, șansa de a avea o naștere normală, după un ciclu de tratament de reproducere asistată (inclusiv FIV) folosind ovocitelor lor, a fost de aproximativ 45%. La cele cu vîrstă între 35 și 37 de ani, ratele de succes după un ciclu de tratament de reproducere asistată pentru femeile care utilizează ovocitele lor, a fost de aproximativ 37%, scăzând rapid către o rata de succes de doar 6,6% /ciclu pentru cele cu vîrstă de peste 42 de ani.

Mai mult, în prezent specialiștii se confruntă cu un declin al fertilității instalat înainte de vârsta fiziologicală.

Un element important care influențează rezultatul tehnicilor de reproducere umană asistată este reprezentat de rezerva ovariană, noțiune care cuprinde atât numărul cât și calitatea foliculilor ovarieni disponibili la un moment dat, evaluarea rezervei ovariene putând furniza informații esențiale despre alterarea fertilității.

Insuficiența ovariană primară, caracterizată prin deficit al hormonilor steroizi gonadali la femeile mai tinere de 40 de ani poate fi considerată manifestarea extremă a diminuării rezervei ovariene la femeile tinere. Etiologia insuficienței ovariene primare este în prezent insuficient înțeleasă și, în ciuda eforturilor pentru elucidarea mecanismelor responsabile pentru dezvoltarea acesteia, în mare majoritate a cazurilor această afecțiune este clasificată ca fiind idiopatică.

Markerii cei mai importanți urmăriți în evaluarea funcției și rezervei ovariene sunt : FSH, AMH, Inhibina B și numarul de foliculi ovarieni (AFC).

Deoarece pacientele cu răspuns ovarian sub-optimal reprezintă cea mai mare provocare pentru specialiștii în reproducere umană asistată, prezentul proiect își propune să realizeze depistarea precoce a pacientelor cu risc de Infertilitate și creșterea ratei de sarcini la aceste cupluri.

În acest sens, pentru a se identifica pacientele ce prezintă o probabilitate ridicată de a prezenta infertilitate de cauza anovulatorie, este recomandată realizarea urmatoarelor 2 teste, la pacientele ce au împlinit 30 de ani :

Rezerva Foliculară Antrala (AFC)

Determinarea concentratiilor de hormon Anti – Mullerian - AMH

Rezerva Foliculară Antrala – AFC

Rezerva Ovariana este un termen folosit pentru a determina capacitatea ovarului de a produce ovocite fertilizabile, din care să rezulte embrioni euploizi și o sarcina sănătoasă.

Rezerva foliculară antrala (AFC) este definită ca numarul de foliculi cu dimensiuni intre 2-5mm, diametrul cel mai mare, determinate prin ecografie endovaginală la nivelul ovarelor.

AFC este corelat puternic cu numărul foliculilor primordiali rămași la nivelul ovarelor [Hansen KR et al. Fertil Steril 2011].

Este demonstrat faptul că numarul foliculilor antrali determinati în ziua 2-4 a ciclului menstrual este proporțional cu numarul de foliculi primordiali din care se recrutează aceștia. [Chang MY Fertil Steril 1998, Muttukrishna S, Br J Obstet Gynaecol 2005].

Foliculii antrali răspund la FSH și pot fi considerați **predictori ai răspunsului ovarian la gonadotropine** [Chang MY Fertil Steril 1998, Muttukrishna S, BrJ Obstet Gynaecol 2005].

Un avantaj al evaluării AFC este acela că poate fi măsurat usor și exact prin ecografie endovaginală. Există în prezent standardizarea tehnicii și a mărimii foliculilor antrali care trebuie măsurati.

AFC se determină numărând foliculii antrali (2–5 mm în diametrul cel mai mare) de pe ambele ovare, folosind ecografe 2D sau 3D [The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2012].

Se recomandă ca AFC să se măsoare în timpul fazei foliculare precoce a ciclului menstrual, (ziua 2–4) pentru a minimiza fluctuațiile intraciclice [The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2012. Broekmans FJ et al. Fertil Steril 2010].

O rezervă foliculară < 6 foliculi, este predictor al rezervei foliculare joase și răspunsului ovarian scăzut în ciclurile de stimulare în IVF. Aceste paciente identificate precoce, trebuie orientate către clinicele specializate în proceduri ART.

Determinarea nivelului seric al Hormonului Anti – Mullerian

Hormonul anti-mullerian (AMH), este produs de celulele granuloase ale foliculilor de creștere din ovar și nu de către foliculii primordiali, nici de către foliculii antrali în fază finală de creștere (aflați sub reglarea directă a FSH). AMH constituie un **marker ideal** pentru estimarea rezervei ovariene.

AMH exercită un **efect inhibitor** atât asupra recrutării foliculilor primordiali, cât și asupra răspunsului foliculilor la **hormonul foliculo-stimulant FSH**. Odată cu înaintarea în vîrstă, nivelul AMH scade continuu la femei, în corelație cu rezerva funcțională ovariană. Scăderea sa este semnificativă cu câțiva ani înainte de o creștere evidentă a FSH. Din acest motiv **AMH poate identifica mai bine femeile a căror fertilitate este în scădere** și poate oferi indicații asupra

tranzitiei către menopauză în următorii ani (Nelson SM, Flemming R, 2011).

AMH nu suferă variații intra- și interciclice și, de aceea, poate fi măsurat în orice perioadă a ciclului menstrual.

Valorile cuprinse între :

1. 0,2-1,26 ng/ml incadrează pacientele în categoria "poor responders" cu referire strict la răspunsul ovarian la tratamentele de hiperstimulare ovariană controlată.(La Marca A,2007;).
2. valorile cuprinse între 0,5- 1,26 ng/ml sunt considerate a precede menopauza cu 3-5 ani (Gnoth C, 2005).

Se dozează valoarea AMH din sângele circulant, în laboratoare care au reactivi specifici pt acest test biologic.

Pacientele cu valori < 1,26 ng/ml trebuie direcționate pt investigații suplimentare către centrele specializate în tratamentul infertilității.

II. Evaluarea cuplurilor infertile

1. Definiții , epidemiologie, etiologie

Infertilitate este definită ca incapacitatea unui cuplu de a concepe o sarcină în condițiile unor relații sexuale normale, fără a utiliza metode contraceptive, timp de 1 an la femeile sub 35 ani sau timp de 6 luni la paciente >35 ani.

Infertilitatea este raportată în 10-15% din cupluri.

Vârsta influențează semnificativ fertilitatea în sensul scăderii ei la femeile peste 35 ani (mai accentuat > 40 ani); există o scădere (subtilă) a fertilității la bărbații peste 45 ani.

2. Cauzele infertilitatii:

Infertilitatea are o puternică incărcatură emotională și trebuie privită ca o problemă care afectează cuplul. Cauzele principale ale infertilității, care corespund proceselor biologice ale obținerii sarcinii și etapelor unui diagnostic eficient sunt:

1. - anovulația (15%) lipsa ovulației datorită unor mulți factori mai ales hormonali;
2. - factori datorați partenerului (35%) - infertilitate masculină;
3. - afecțiuni pelvine sau ale trompelor uterine (35%)

Alte două categorii sunt mai dificil de clasificat:

4. endometrioza (crește incidența infertilității prin acțiunea asupra ovulației și a tractului genital feminin);
5. patologii rare – patologii imune și infecții (care ar putea fi considerate la punctul 3 deoarece acționează în special la nivel cervical).
6. infertilitatea de cauza necunoscută este frecvent întâlnită.

În > 10% din cazuri, etiologia poate fi multifactorială: asociere a factorilor de mai sus.

3. Diagnosticarea infertilității:

Prima etapă a diagnosticului o reprezintă anamneza ambilor membri ai cuplului. Anamneza se concentrează pe istoricul menstruațiilor, antecedentele personale obstetricale, copiii născuți anterior, anticoncepționalele folosite, istoricul bolilor inflamatorii pelvine, a celor cu transmitere sexuală, interventii chirurgicale pelvine, tratamente la nivelul cervixului, tratamente medicamentoase sau remedii naturale folosite, frecvența raporturilor sexuale, tipul de contacte sexuale, impotență, dispareunia, folosirea de dușuri intravaginale după raporturile sexuale, lubrifianti (care pot fi spermicide, recomandate fiind uleiurile vegetale).

A doua etapă: evaluarea preconcepției cu scopul identificării factorilor de risc de dinaintea concepției.

Deoarece 35% din cupluri au o componentă de infertilitate masculină, o analiză a spermei trebuie să fie unul din investigațiile inițiale.

Cauzele masculine de infertilitate care trebuie identificate, incep cu spermograma:

Analiza spermei este normală atunci cand: volumul este mai mare de 2 ml, spermatozoizii sunt într-un număr mai mare de 20 milioane/ml, cu motilitate mai mare de 50% cu progresie anteroară, morfologie normală la mai mult de 30% din spermatozoizi, leucocite mai puține de 1 milion/ml). Se vor folosi criterii OMS.

Alte cauze masculine de infertilitate:

- afecțiuni testiculare - varicocel
- hipospadias
- obstrucții ductale
- afecțiuni endocrinologice
- ejaculare retrogradă
- boli genetice (ex. sindromul Klinefelter).

Factorii feminini care pot cauza infertilitatea :

- a. Evaluarea ovulatiei și a ciclului menstrual. Metode de urmarire a curbei termice a fost înlocuită cu teste de ovulație, monitorizarea ecografică endovaginală a ovulației sau determinari hormonale.
- b. Trebuie evaluate și tratate tulburările menstruale care includ :

- Amenoreea
- Insuficiența ovariană prematură, confirmată prin nivelul seric al FSH (hormonul foliculo-stimulant) mai mare de 40 mg/ml și de estradiol mai mic 40 picograme/ml în același eșantion.
- Oligomenoreea cu hirsutism

În cazul acestor simptome, este suspectat sindromul ovarian polichistic. Sunt folosite pentru diagnostic criteriile Rotterdam.

- c. Evaluarea permeabilității trompelor uterine (histerosalpingografia, histerosonografia prin ecografie 2D sau 3D sau cel mai corect prin laparoscopie). Prin anamneza sau examen clinic și paraclinic pot fi identificate cauze care pot determina infertilitate de cauza tubări și

anume: bolile inflamatorii pelvine anteroare, antecedente de sarcina ectopică, chirurgia abdominopelvină, folosirea de sterilete.

d. Identificarea altor cauze de infertilitate (endometrioza, factori cervicali, infecții cervicale, etc) pot fi evaluate specific în centre specializate.

Abordarea terapeutică a cuplurilor se face individual, ținând cont de contextul afecțiunii, de durata sa, de cauze, de istoricul terapiilor anterioare.



Această scrisoare metodologică are acordul Societății de Obstetrică și Ginecologie