

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Intrauteriinne inseminatsioon (IUI)
<b>Taotluse number</b>	1327
<b>Kuupäev</b>	1.12.2018

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Intrauteriinne inseminatsioon (IUI) on üks abistatud reproduktsiooni tehnoloogia meetodeid. IUI puhul viiakse seemneraku otse emakaõõnde eesmärgiga on suurendada eluvõimeliste seemnerakkude hulka munajuhades ja seeläbi rasestumise edukust.

Taotluses toodud näidustused tuginevad Euroopa Inimese Reproduktsiooni ja Embrüoloogia Ühingu (ESHRE, European Society of Human Reproduction and Embryology) seisukohtadele aastast 2009 (1) ning National Institute for Clinical Excellence poolt 2017 a kaasajastatud viljatuse käsitluse soovitudele:

- 1) mehepoolse viljatuse korral, kui on tegemist sperma kvaliteedi mõõduka langusega või ejakulatsioonihäiretega;
- 2) naisepoolse viljatusega emaka ja emakakaela talitlushäirete korral;
- 3) naise viljastamiseks partneri eelnevalt külmutatud spermaga (nt pärast mehe viljakust kahjustavat ravi või partneri eemalolekul ovulatsiooniperioodil);
- 4) naise viljastamisel doonorispermaga;
- 5) idiopaatilise viljatuse korral.

Aastatel 2010-2016 on levinud seisukohti, kus IUI madala tulemuslikkuse tõttu on pigem kohe soovitatav teostada kunstliku viljastamise protseduur (IVF). Viimastel aastatel on aga uuemate uuringute tulemusena leitud, et IUI tulemuslikkus on sobiva patsiendi ja ravimite/raviviisi valiku korral piisavalt tõhus (3-6). IUI suureks eeliseks on väiksem invasiivsus ja odavus.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Viljatuse kohta on kasutusel mitmeid määratlusi. Kliiniliselt saab diagnoosida viljatust, kui regulaarse seksuaalelu ja kaitsmata seksuaalvahekorra puhul naine ei rasestu 12 kuu jooksul. Eesti Naise Tervise uuringu andmetel on ligi 20% naistest elu jooksul kogunud viljatust, neist enam kui pooled pöörduvad selle murega tervishoiuteenuste osutaja poole (6,7). Paljudel juhtudel on tegemist ajutise või püsiva viljakuse langusega ehk subfertiilsusega. Viljatuse kergemate vormide puhul on eelistatud esmajoones väheinvasiivsed raviviisid. SA TÜK naistekliinikus 2013-2015a läbiviidud Happy Pregnancy uuringu põhjal on ligikaudu 1/3 juhtudel tegemist mehepoolse viljatusega, 1/5 juhtudel seletamatu viljatusega (8). Viljatuse tõttu SA TÜK Androloogia keskusesse poole pöördunud meestest 20% oli tegemist raske sperma patoloogiaga, mis vajab kunstliku viljastamist või spermil intratsütoplasmaatilist injektsiooni (ICSI)(9). Tuginedes Eestis läbiviidud uuringutele ja kirjanduse andmetele, on meil piisavalt patsiente, kellele võiks olla esmase viljaturavi meetodina näidustatud IUI. IUI on soovitatud kasutada kergematel juhtudel enne planeeritud IVF-i ning edu korral langeb vajadus invasiivseks IVF protseduuriks.

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Kaasaegsemad andmed abistatud reproduktsioonimeetodite kasutamise järgselt tekkinud rasedustest ja sünnitustest kõikides Euroopa riikides pärinevad aastast 2014 (ESHRE raport 2018, 10). Selle kohaselt on elussünni määr IVF järgselt Eestis 20,6% ühe tsükli kohta, ICSI järgselt 19,4% ja külmutatud embrüote siirdamise järgselt 8,2%. Võrreldes teiste meetoditega on IUI kasutatud 6 korda vähem, vaid 295 korral, elussünnimäär on 5% (10). Pooltel IUI juhtudel on kasutatud doonorspermat. Esmapilgul näib IUI tulemuslikkus olevat madalam, kuid tuleb arvestada, et IUI on võrreldes IVF-ga oluliselt odavam ning vähem invasiivsem. Õigesti valitud patsientidel on kumulatiivne elussünnimäär IUI korduval rakendamisel samaväärne IVF ja ICSIGA (4,5,11). Kui IVF ja ICSI järgselt on kaksikraseduse esinemine sagedasem, siis IUI järgselt ei ületa mitmike hulk ilma sekkumiseta tekkinud mitmikraseduste hulka. Teadaolevalt on mitmikrasedus võrreldes üksikrasedusega oluliselt tüsikum ja seondub mitmete tõsiste rasedustüsistuste: enneaegne sünnitus, preeklampsia, loote kasvupeetus, loote hukk, sagedasema esinemisega.

Tabelis 1 on esitatud uuringu tulemused, kus on võrreldud IUI tulemuslikkust võrreldes äraootava taktikaga (5)

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Prospektiivne randomiseeritud uuring, kuhu kaasati 201 paari seletamatu viljatusega, viljatuse kestus üle 2 aasta.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	IUI + ovulatsiooni induktsioon (n=101)
Võrdlusravi	Äraootav taktika (n=100)
Uuringu pikkus	3 IUI tsükli 6 kuu jooksul või 6 kuud (kontrollgrupis)
Esmane tulemusnäitaja	Elussündide hulk
Esmase tulemusnäitaja tulemus	Elus laps sündis 31% paaridel IUI grupis, 9% kontrollgrupis (p=0,0003).
Teised tulemusnäitajad	Kliiniliste raseduse hulk, raseduse katkemised, surnultsünd, mitmikrasedused.
Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kliinilise rasedusi tekkis IUI grupis suuremal hulgal patsientidest (37% versus 11%; p<0,00001). Raseduse katkemist esines mõlemas grupis sama sageli: 16% kõikidest tekkinud rasedustest IUI grupis ja 9% jälgiva taktika grupis, p>0,05. Surnultsündi oli ühel juhul äraootava taktika grupis, mitmikuid neljal juhul IUI grupis, erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Tabelis 2 on esitatud uuringu tulemused, kus on võrreldud erinevate abistatud reproduktsioonimeetodite tulemuslikkust (11)

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Prospektiivne randomiseeritud uuring:, kuhu kaasati 258 paari seletamatu viljatuse või kerge mehepoolse viljatusega.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	IUI naturaalses tsükliis, (n=86) IUI stimuleeritud tsükliis (n=85)
Võrdlusravi	IVF (n=87)
Uuringu pikkus	Aeg kuni rasestumiseni või 6 kuud
Esmane tulemusnäitaja	Elussündide hulk
Esmase tulemusnäitaja tulemus	Elus laps sündis 31% paaril IUI grupis, 37% IUI + stimulatsiooni ja 38% IVF grupis, erinevus ei olnud statistiliselt oluline (p>0,05).
Teised tulemusnäitajad	Kliiniliste raseduse hulk, mitmikraseduse osakaal, kumulatiivne ravi maksumus viljakusravile (va raseduse ja sünnitusega seotud kulud).
Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kliinilise rasedusi tekkis IVF grupis suuremal hulgal patsientidest (12,2% versus 7.4% IUI ja 8.7% IUI + stimulatsioon), kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline (p=0,09). Mitmikrasedusi tekkis IUI grupis 4%, IUI+stimulatsiooni grupis 29% ja 21% IVF grupis. Kulutused IUI-le olid 4511-5710 USD, IVF-le 14679 USD).

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

IUI on väheinvasiivne protseduur. Protseduuri käigus viiakse spermatoosidid sondi abil emakaõõnde. Vaagnapiirkonna põletiku on kirjeldatud 0,16 juhul 1000 protseduuri kohta (12). Muud protseduurist tingitud tüsistused on veelgi harvemad.

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

2018a avaldatud ESHRE raporti põhjal abistatud reproduktsioonimeetodite kasutamise kohta Euroopas 2014a on IUI kasutamine erinevates riikides vägagi erinev (10). Euroopas tervikuna on kasutatud IUI-d 224528 tsükliis ning IVF, ICSI ja külmutatud embrüote siirdamist kokku 933056 tsükliis, seega IUI osakaal on 19,4%. Eestis on IUI osakaal 7,1% (10).

## **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Ebaselge põhjusega viljatuse tõttu võib teostada IUI või IVF-i. On leitud, et kumulatiivne elussünnimäär on sarnane 3 IUI protseduuri ja ühe IVF protseduuri järgselt (13).

## **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

IUI on soovitatud kasutada taotluses toodud näidustustel mitmetes ravijuhistes:

Euroopa Inimese Reproduktiooni ja Embrüoloogia Ühingu (ESHRE, European Society of Human Reproduction and Embryology) soovitusel (1); NICE viljatuse käsitluse juhend, kaasajastatud 2017a (2).

Detailne raport IUI kasutamise kohta Euroopas iga maa kohta on toodud 2018a avaldatud ESHRE raportis (10).

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotletav teenus "Intrauteriinne inseminatsioon" koosneb kolmest tegevusest: sperma kogumine, sperma ettevalmistamine ning IUI protseduuri läbiviimine.

Taotluses loetletud tegevused on asjakohased ja piisavad.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

### **9.1. Tervishoiuteenuse osutaja**

Tervishoiuasutus, kellel on IVF labor koos vastava sisustuse ja väljaõppinud personaliga – asjakohane ja ammendav

### **9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp**

Ambulatoorne või päevaravi – asjakohane ja ammendav

### **9.3. Raviarve eriala**

IVF ja/või günekoloogia – asjakohane ja ammendav

### **9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks**

Ei ole sätestatud, praegune tegevus kindlustab piisava kogemuse – asjakohane ja ammendav

### **9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus**

Väljaõppe protseduuri teostamiseks on günekoloogia residentuuri osa.

Lisaks peab teenuse teostamiseks olema rakubioloogil, geenitehnoloogil või muu biomeditsiini eriala spetsialistil oskus töötada rakkudega. Reeglina on igas IVF teenust pakkuvad laboris vastava eriala spetsialistid olemas. Lisaväljaõppe vajadus puudub.

### **9.6. Teenuseosutaja valmisolek**

Eestis tegutsevad IVF kliinikud/laborid on sisustatud teenuse osutamiseks vajaliku tehnoloogia ja kõikides kliinikutes töötavad erialaspetsialistid.

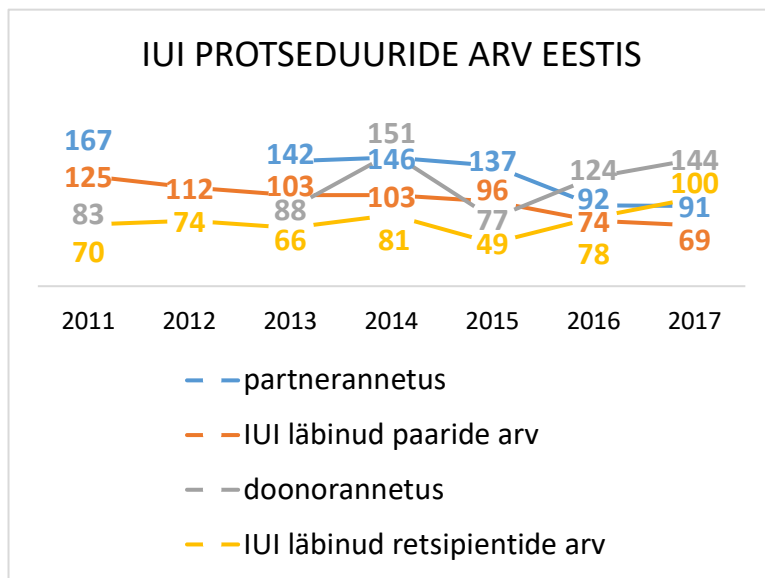
Tegemist on teenusega, mida praegu juba teostatakse.

Kokkuvõtte punktidele 9.1.-9.6.

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad, Eestis on olemas võimekus teenust osutada

## 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis teostatakse IUI protseduure juba üle 15 aasta. Viimasel 7 aastal teostatud abistatud reproduktiivtehnoloogiatega kasutamise kohta kogutud andmeid Ravimiameti poolt. IUI kasutamine on püsinud suhteliselt stabiilne.



## 11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses on prognoositud teenuse kasutamise hulgaks nelja aasta jooksul kuni 440 protseduuri aastas 220 isikul. Arvestades teenuse kasutust viimase 7 aasta jooksul (214-295 protseduuri 145-195 patsiendil), on see arv üsna realistlik. Seni on teenust osutatud ainult patsiendi kulus, mistõttu on mitmed paarid eelistanud praegu haigekassa poolt kaetavat IVF protseduuri IUI asemel. Kui IUI protseduuri teostamise kulud katab haigekassa, suureneb mõningal määral teenust kasutavate paaride/retsipientide hulk.

Lisaks suurendab protseduuride arvu lapsesaamise edasilükkamine hilisemasse vanusesse. Vanuse tõusuga seonduvalt suureneb ka viljatuse tõttu ravile pöörduvate patsientide hulk.

## 12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule – günekoloogi ambulatoorne vastuvõtt, osadel juhtudel ka vaginaalne ultraheli uuring

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Ei ole alternatiivset teenust

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

IUI protseduur võib osaliselt asendada IVF teenuse koos embrüo siirdamise protseduuriga

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Uute juhtude osakaal on hinnanguliselt 50%, mõnel juhul piisab rasestumiseks ühest protseduurist, mõnel juhul on vajalik mitmeid protseduure

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Eelnevalt on vajalik teostada analüüsid infektsioonidele. Rasestumise korral lisanduvad raseduse ja sünnitusega seotud kulud. Samas raseduse saavutamine ja elus lapse sünd ongi ravi eesmärk.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

IVF või ICSIga seotud kulud.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Teenusel ei ole otsest seost töövõimetusega ei ole.

Kokkuvõtte punktide 12.1-12.7 kohta:

Taotluses toodud informatsioon on asjakohane ja ammendav kõigi punktide osas

### **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Seni on patsient tasunud protseduuri eest ise. Tulemuseks on selle teenuse alakasutus ning mõnedel juhtudel asendamine kallima teenusega.

### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Liigkasutamist piirab protseduuri vähene tulemuslikkus kui seda ei kasutata õigetel näidustustel. Kuna viljatuseravi spetsialistidel on piisavalt pikaajaline kogemus, siis teenuse liigkasutamine ei ole tõenäoline.

IUI teostamist reguleerib Kunstliku viljastamise ja embrüo kaitse seadus (15).

### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Sarnaselt teistele abistatud reproduktsiooni meetoditele määrab ka IUI puhul ravi edukuse patsiendi vanus. Vanuse tõustes väheneb nii loomulik viljakus kui ka abistatud reproduktsioonimeetodite tulemuslikkus. Teenuse kasutamise põhjendatust tuleb iga patsiendi puhul hinnata individuaalselt.

### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Teenuse kohaldamine on reguleeritud praegu kehtiva Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse poolt (15). Haigekassa poolt võiks olla teenus kaetud naistele alla 41 eluaasta sarnaselt kunstliku viljastamise teenusega.

### **17. Kokkuvõtte**

Oma ekspertarvamuses taotletava tervishoiuteenuse „Intrauteriinne inseminatsioon“ kohta tuginesin peamiselt

- 1) *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 2009a ja National Institute for Clinical Excellence* poolt 2017 a kaasajastatud viljatuse käsitlemise soovitusetele
- 2) Andmetele abistatud reproduktsoonimeetodite rakendamise tulemuslikkuse kohta
- 3) Andmetele viljatuse levimuse ja viljatuse põhjuste kohta Eestis
- 4) Andmetele teenuse senise kasutamise mahu kohta Eestis olukorras, kus teenuse maksumus on täielikult patsiendi enda poolt.

Taotletav teenus on näidustatud:

- 1) mehepoolse viljatuse korral, kui on tegemist sperma kvaliteedi mõõduka langusega või ejakulatsioonihäiretega;
- 2) naisepoolse viljatusega emaka ja emakakaela talitlushäirete korral;
- 3) naise viljastamiseks partneri eelnevalt külmutatud spermaga;
- 4) naise viljastamisel doonorispermaga;
- 5) idiopaatilise viljatuse korral.

Teenus on kohaldatav alla 41 aastastele naistele

Iga patsiendi korral otsustab teenuse rakendamise otstarbekuse konkreetsel juhul viljakusravi arst koos teenust sooviva patsiendiga.

## 18. Kasutatud kirjandus

1. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):265-77.
2. NICE guideline Fertility problems: assessment and treatment *Clinical guideline (CG 156)* revised 2017, juhend on kättesaadav <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations#intrauterine-insemination-2>
3. Ombelet W. The revival of intrauterine insemination: evidence-based data have changed the Picture *Facts Views Vis Obgyn*. 2017; 9(3): 131–132
4. Farquhar et al. A randomized controlled trial of intrauterine insemination with clomiphene citrate stimulation compared with expectant management for women with unexplained infertility (The TUI study). *Hum Reprod*. 2017;32:S1 (i5-)
5. Farquhar et al. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*. 2018 3;391(10119):441-450.
6. Eesti Naiste Tervise uuring 2004 ja 2014; kättesaadav <https://sisu.ut.ee/naisteterviseuuring/avaleht-0>
7. Sildnik L. Magistritöö, Viljatuse levimus ja viljatuse ning viljatusravile pöördumisega seotud tegurid aastatel 2004 ja 2014 Eestis; kättesaadav <http://hdl.handle.net/10062/57216>
8. Rull et al. *FSHB-211 G>T* is a major genetic modulator of reproductive physiology and health in childbearing age women. *Hum Reprod*. 2018;33(5):954-966
9. Punab et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod*. 2017; 32(1):18-31.
10. De Geyter et European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2018;33(9):1586-1601.

11. Goverde et al. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355:13–8.
12. Matorras et al. Risk of pelvic inflammatory disease after intrauterine insemination: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(2):164-17
13. Pandian et al. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD003357
14. Ravimiamet, Rakkude, kudede ja elundite hankimis- ja käitlemisandmete kokkuvõte 2017a seisuga, avaldatud 24.04.2018, kättesaadav <https://www.ravimiamet.ee/rakkude-kudede-ja-elundite-hankimis-ja-k%C3%A4itlemisandmete-kokkuv%C3%B5te>
15. Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus, vastuvõetud 1.06.1997, RT 1997, 51, 824. Hetkel kehtiv redaktsioon alates 01.01.2018, RT 28.12.2017, 35; <https://www.riigiteataja.ee/akt/128122017035>