

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo
analüüsigrupp

Kehavälise viljastamise efektiivsus ja kulud Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH04

Tartu 2013

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut

Kehavälise viljastamise efektiivsus ja kulud Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH04

Tartu 2013

Käesoleva raporti on koostanud:

Telvi Tonsiver, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Aivar Ehrenberg, Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliiniku direktor

Inge Ringmets, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi biostatistika lektor

Kadre Saare, Tartu Ülikooli arstiteaduse üliõpilane

Kristiina Lepik, Tartu Ülikooli arstiteaduse üliõpilane

Raul Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Sarapuu

Viide raportile:

Tonsiver T, Ehrenberg A, Ringmets I, Saare K, Lepik K, Kiivet R A. Kehavälise viljastamise efektiivsus ja kulud Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2013.

Kehavälise viljastamise efektiivsus ja kulud Eestis:
ISBN 978-9985-4-0762-2

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel.



TerVE



Sisukord

Lühendid.....	2
Kokkuvõte	3
Sissejuhatus	7
1. Analüüsi eesmärk ja raporti ülesehitus	8
2. Viljatus ja kehaviline viljastamine	9
2.1. Viljatuse põhjused	9
2.2. Viljatusravi meetodid	10
2.3. Kehavilise viljastamise tsükkel	11
2.4. Munasarjade stimuleerimine ja munaraku induktioon	12
2.5. Munarakkude kogumine ja viljastamine	14
2.6. Embrüo siirdamine ja siirdamisjärgne periood	14
2.7. Külmutatud embrüo siirdamine	15
2.8. IVF-ravi näidustused ja efektiivsuse võrdlus intrauteriinse inseminatsiooniga	16
3. Kehavilise viljastamise regulatsioonid Euroopas	18
3.1. Kehavilise viljastamise kättesaadavus	18
3.2. Kehavilise viljastamise kulude hüvitamine	19
4. Kehavilise viljastamise efektiivsus ja seda mõjutavad tegurid	21
4.1. Kehavilise viljastamise efektiivsus Euroopas ja USA-s	23
4.2. Efektiivsus sõltuvalt naise vanusest	23
4.3. Efektiivsus sõltuvalt tsükli arvest	26
4.4. Efektiivsus sõltuvalt siiratud embrüote arvust	30
4.5. Eri raviskeemide efektiivsus	33
4.6. Kokkuvõtte IVFi efektiivsuse uuringutest	34
5. Kehavilise viljastamise riskid	36
5.1. Ohud naisele	36
5.2. Ohud lapsele	38
5.3. Kokkuvõtte IVFi riskidest	39
6. Kehavilise viljastamise kulud ja kuluefektiivsus	41
6.1. Kulud sõltuvalt naise vanusest ja läbitud tsükli arvest	42
6.2. Kulud sõltuvalt siiratud embrüote arvust	43
6.3. Mitmikraseduse mõju kuludele	49
6.4. NICeI kuluefektiivsuse mudelid	50
6.5. Kokkuvõtte IVFi kuluefektiivsusest	50
7. Kehaviline viljastamine Eestis	52
7.1. Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus	52
7.2. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu	53
7.3. Eesti IVF-laste kirjeldus Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetel	55
7.4. Andmed IVF-protseduuride arvu ja efektiivsuse kohta	56
7.5. Kehavilise viljastamise kulud Eestis	58
8. Eestis tehtud IVF-protseduurid ja naiste vanus	61
8.1. Kasutatud andmestik ja analüüsi meetodika	61
8.2. Viljatusravi põhjused	62
8.3. IVF- ja embrüosiirdamise protseduuride arv	62
8.4. Naiste vanus kehavilise viljastamise ajal	65
8.5. Kasutatud ravimid	66
9. Kehavilise viljastamise efektiivsus Eestis	67
9.1. Raseduste arv	67
9.2. Sünnituste ja laste arv	67
9.3. Värske ja külmutatud embrüo siirdamise efektiivsus	69
9.4. IVFi tüsistused ja enneaegsed sünnitused	70
9.5. IVF-kohordi võrdlus Statistikaameti ja Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetega	71
9.6. Efektiivsus sõltuvalt naise vanusest ja läbitud tsükli arvest	72
9.7. Efektiivsus sõltuvalt raviskeemist	75
9.8. Raviasutuste võrdlus	76
10. Kehavilise viljastamise kulud ja kuluefektiivsus	77
10.1. Protseduuride kulud	77
10.2. Ravimite kulud	78
10.3. Kogukulud ja kulud ühe IVF lapse kohta	80
11. Järeldused ja ettepanekud	83
Järeldused	83
Ettepanekud kehavilise viljastamise paremaks korraldamiseks	84
Kasutatud kirjandus	85
Lisa 1. Kehavilise viljastamise efektiivsus Euroopas 2008. a	91
Lisa 2. Rasedused IVFi tulemusena sõltuvalt naise vanusest	93
Lisa 3. Sünnitused IVFi tulemusena sõltuvalt naise vanusest	94
Lisa 4. Elussünnid IVFi tulemusena sõltuvalt läbitud tsükli arvest	95
Lisa 5. EUROCETi andmed kehavilise viljastamise kohta Eestis	96
Lisa 6. Analüüsil arvesse võetud sünnitusele viitavad koodid	97
Summary	98

Lühendid

ART	– ingl <i>assisted reproductive technology</i> , abistava reproduktsiooni meetod
CI	– usaldusvahemik, ingl <i>confidence interval</i> ; arvuvahemik, mis sisaldab üldkogumit iseloomustavat näitajat teatud (näiteks 95%) tõenäosusega
DET	– ingl <i>dual embryo transfer</i> , kahe embrüo siirdamine
(e)SET	– ingl <i>(elective) single embryo transfer</i> , (valikuline) ühe embrüo siirdamine; valikulise ühe embrüo siirdamisega on tegemist, kui siirdamiseks on olemas mitu embrüot, kuid otsustatakse ühe embrüo siirdamise kasuks
ESHRE	– European Society of Human Reproduction and Embryology
EUROCET	– European Registry of Organs, Tissues and Cells
FET	– ingl <i>frozen embryo transfer</i> , külmutatud embrüo siirdamine
fSET	– ingl <i>frozen single embryo transfer</i> , ühe külmutatud embrüo siirdamine
FSH	– folliikuleid stimuleeriv hormoon e follitropiin; hüpofüüsi eessagara gonadotroopne hormoon, mis mh stimuleerib munarakkude ja spermatoosidide arengut
GnRH	– gonadotroopsete hormoonide riliisinghormoon; hüpotalamuse hormoon, mis vabastab hüpofüüsi eessagarast nii follitropiini kui ka luteiniseerivat hormooni
GnRH analoogid	– ravimid, mida kasutatakse enneaegse LH väljapaiskumise ärahoidmiseks; kasutusel on kaht tüüpi analooge: agonistid ja antagonistid
ICER	– ingl <i>incremental cost effectiveness ratio</i> , täiendkulu tõhususe määr; kahe alternatiivse sekkumise kulude vahe jagatud nende sekkumiste tulemuslikkuse vahega
ICSI	– ingl <i>intracytoplasmatic sperm injection</i> , seemneraku intratsütoplasmaatiline injektsioon
IVF	– ingl <i>in vitro fertilization</i> , kehaväline viljastamine
IUI	– ingl <i>intrauterine insemination</i> , intrauteriinne inseminatsioon
LH	– luteiniseeriv hormoon; hüpofüüsi eessagarast erituv gonadotroopne hormoon, mis põhjustab naisel ovulatsiooni ja kollaskeha teket
OR	– ingl <i>odds ratio</i> , šansisuhe, näitaja, millega võrreldakse šansse kahes populatsioonis
QALY	– ingl <i>quality adjusted life year</i> , kvaliteediga kohandatud eluaasta; suurus, mis näitab, kui terve on inimene ühe aasta jooksul võrreldes hea tervise standardiga. Tervislikku seisundit hinnatakse skaalal 0–1 (näiteks hea tervisega inimese 1 eluaasta on võrdne 1 QALYga, veidi halvema tervisega inimese 1 eluaasta on võrdne 0,9 QALYga)
RR	– ingl <i>rate ratio</i> , näitaja, millega võrreldakse avaldumuskordajaid kahes populatsioonis

Kokkuvõte

Kehaväline viljastamine (ingl *in vitro fertilization*, IVF) on viljatusravi meetod, mille puhul munarakk ja seemnerakk viiakse kokku väljaspool naise organismi ehk *in vitro* ja emakasse siiratakse viljastatud munarakust saadud embrüo. Kehavälisele viljastamisele eelneb munasarjade stimuleerimine hormoonravimite abil ja embrüo kasvatamine. Pärast embrüo siirdamist toetatakse rasedust samuti hormoonravimitega.

Enamikus Euroopa Liidu liikmesriikidest kehtivad IVF-ravi rakendamise kohta seadusandlikud piirangud. Mõnes riigis hüvitatakse IVF-teenused riigieelarvest, kuid teenuste ja ravimite hüvitamise skeemid ja määrad on erinevad. Võrreldes paljude teiste Euroopa riikidega on Eestis piiranguid vähe ja viljastada võib kuni 50-aastast naist, kui selleks on meditsiiniline näidustus. Samuti hüvitatakse Eestis naisele suures mahus viljatusravi kulud. Kehavälise viljastamise teenused hüvitab Eesti Haigekassa kuni 40-aastasele ravikindlustatud naisele täies ulatuses ja lisaks hüvitatakse teatud piirini viljatusravi ravimid. Kehtestatud on piirangud hüvitatavate protseduuride arvule, kuid neid praktikas ei järgita.

Samas on Eestis seni kogutud andmed IVF-protseduuride ja IVFi abil sündinud laste arvu kohta vastukäivad ning andmed maksumaksja rahalistest kulutustest kehavälisele viljastamisele on puudulikud. Lisaks protseduuride ja ravimite kuludele on teadmata ka IVF-protseduuride tulemusel tekkinud raseduste jälgimisega, tüsistuste esinemise ja raviga seotud kulud ning sünnitus- ja vastsündinu hooldamise kulud. Käesolev raport võtab kokku nii riikliku sihtfinantseeringu alusel kui ka ravikindlustuse eelarvest hüvitatud kulud.

NB! *Käesolev raport hõlmab ainult Eesti Haigekassa ja riigieelarvest tasutud IVF- ja embrüosiirdamise protseduure. Siin ei kajastata protseduure, mille eest maksid patsiendid ise (s.o protseduure, mis tehti väljaspool Eesti Haigekassa ravijärjekorda, üle 40-aastastele või ravikindlustuseta naistele ja välismaalastele).*

Käesoleva analüüsi eesmärk oli anda ülevaade kehavälise viljastamise efektiivsusest ja kuludest Eestis. Efektiivsusena vaadeldi raseduste ja sünnituste arvu IVFi tulemusena. Efektiivsuse ja kulude analüüsimiseks seoti omavahel Eesti Haigekassast ja Eesti Meditsiinilisest Sünniregistrist pärinevad andmed.

Kokku läbis Eestis aastatel 2005–2011 IVF-protseduuri ja/või embrüosiirdamise protseduuri 4445 naist, IVFi läbis seejuures 4358 naist. Kokku tehti nendele naistele sel perioodil 7933 IVF-protseduuri ja 9255 embrüosiirdamise protseduuri.

Suurem osa naistest (53%) läbis ühe IVF-protseduuri, kaks protseduuri läbis 26% naistest, kolm protseduuri 12% ja enam kui kolm protseduuri 9% naistest. Maksimaliselt läbis üks naine vaadeldud perioodil üheksa IVF-protseduuri. Üheksa protseduuri läbis kolm naist.

IVFi järgneb embrüote kasvatamine ja siirdamine. Embrüosiirdamine ei ole võimalik, kui ei saada sobilikke embrüoid või kui naise tervis halveneb niivõrd, et siirdamine ei ole meditsiiniliselt võimalik. Eestis ei järgnenud aastatel 2005–2011 embrüosiirdamist 8%-le IVF-protseduuridest. Samas on ühe IVFi käigus saadud embrüoid võimalik külmutada ning siirata hiljem, kui eelnev siirdamise protseduur peaks ebaõnnestuma. 20%-l IVF-protseduuridest tuli pärast värske embrüo siirdamist siirata ka külmutatud embrüo. Efektiivsust hinnati raportis ühe IVF-protseduuri kohta, s.t arvesse võeti rasedused ja sünnitused nii värske kui ka külmutatud embrüo siirdamise järel.

Aastatel 2005–2011 Eesti Haigekassa kaudu rahastatud IVF-protseduuride tulemus oli 3278 rasedust ja 2274 sünnitust, s.t rasedustumäär oli 41% ja sünnitamismäär 29%. Kokkuvõttes sünnitas 2005.–2011. a kehavälise viljastamise järel 2200 naist, mis on 49% kõigist neil aastail IVFi läbinud naistest, ja kokku sündis protseduuride tulemusena Eestis 2861 last. Eesti Haigekassa andmete analüüsil selgus, et Eesti Meditsiinilises Sünniregistris oli asjakohane kanne mitte kõigil, vaid 79–89%-l neil aastatel IVFi abil sündinud lastest.

IVFi efektiivsus ja kulud sõltuvad eri teguritest. Raportis esitatakse süstemaatiline kirjanduse ülevaade, kuidas mõjutab IVFi efektiivsust naise vanus, läbitud tsükli- te arv, kasutatud raviprotokoll ja siiratud embrüote arv. Lisaks esitatakse ülevaated IVFi riskidest emale ja lapsele ning võrreldakse aegselt ja enneaegselt sündinud laste ravikulusid.

Kõik siinsesse raportisse kaasatud artiklid kinnitavad kehavälise viljastamise efektiivsuse vähenemist vanuse tõustes. Aastatel 2005–2011 oli Eestis IVF-protse- duuri läbinud naiste keskmine vanus 32,5 aastat. Eestis lõppes alla 30-aastaste naiste seas sünnitusega 34% tsüklistest, 31–35-aastaste seas 30% ning 36-aastaste ja vanemate seas 19% tsüklistest.

Raporti aluseks olevad uurimused ei toonud välja selget efektiivsuse vähenemist sõltuvalt eelnevalt läbitud IVF-tsükli- te arvust. Mõne uurimuse järgi väheneb ke- havälise viljastamise efektiivsus tsükli järjekorranumbri kasvades, kuid ka nendes uurimustes on efektiivsuse (elussündide arvu) langus väga erinev. Kirjanduse andmetel on teise tsükli efektiivsus 66–91% ja kolmanda tsükli efektiivsus 55–87% esimese tsükli efektiivsusest.

Raporti analüüsi andmetel oli sünnitamismäär Eestis kuni 30-aastaste seas 35% esimeses tsüklis, 34% teises tsüklis ja 32% kolmandas j j tsüklites. 31–35-aastaste seas oli sünnitamismäär esimeses tsüklis 33%, teises 30% ning alates kolmandast tsüklis 28%. Vähemalt 36-aastaste seas oli sünnitamismäär esimeses tsüklis 22%, teises tsüklis 19% ja kolmandas 17%.

IVFi korral on vajalik kasutada munasarjade stimuleerimiseks hormoonravimeid ja selleks on kasutusel GnRH agonisti või antagonistide protokollid sõltuvalt sellest, millist ravimit kasutatakse enneaegse ovulatsiooni ärahoidmiseks. Kirjanduse ülevaate põhjal võib järeldada, et kahe protokollide efektiivsus ei erine. Eestis kasutati agoniste 44% ja antagonistide 56% IVF-protseduuride puhul ja raviskeemide analüüsil selgus, et agonisti ja antagonistide raviskeemides erines sünnitamismäär vaid vanimas vanuserühmas – 36 a ja vanemate seas sünnitas agonistirühmas 21% ja antagonistirühmas 16% (RR = 1,16; 95% CI 1,05–1,29).

Kogukulude analüüsil on võetud arvesse 4358 naise raviarved ja retseptid, mille eest tasuti kas ravikindlustusrahast või riigieelarvest Eesti Haigekassa kaudu. Analüüsis ei ole arvestatud patsiendi omaosalust ravimite eest tasumisel ega tasuliste raviteenustega.

7933 tsükli kohta oli IVFi ja embrüosiirdamise arвете kogukulu 8 610 774 eurot. Kehavälise viljastamise ravimeid olid naised ostnud välja kogusummas 6 234 394 eurot. Kuna viljatusravi ravimite puhul on enamikus tegemist 50% soodusmääraga ravimitega, oli Eesti Haigekassa esialgu tasunud ravimite eest 558 213 ja patsiendid 5 676 181 eurot, kuid naisel on õigus taotleda tagantjärele IVFiga seotud ravimite hüvitamist ja täiendavat ravimihüvitist. Eesti Haigekassa maksis analüüsi kaasatud naistele IVFiga seotud ravimihüvitist kokku 6 551 881 eurot, seejuures oli keskmine IVF-hüvitis 1170 eurot ja täiendav ravimihüvitis 341 eurot.

Kogukulu ravimitele agonistitsüklites oli 2 861 599 eurot, s.o 866 eurot tsükli kohta ja antagonistitsüklites 3 198 666 eurot, s.o 766 eurot tsükli kohta. Ainult agonistitsüklite kulu oli 527 410 eurot, s.o 160 eurot tsükli kohta, ja ainult antagonistitsüklite kulu oli 774 216 eurot, s.o 185 eurot tsükli kohta. Seega oli agonistide kasutamisel kulu agonistidele endile väiksem kui antagonistidele, kuid kulu kõigile ravimitele suurem kui antagonistitsüklite puhul.

Kogukulude analüüsil võeti arvesse ka rasedus- ja sünnituskulusid ning lapse sünnijärgseid ravikulusid. Kõige suurema osa (66%) kogukuludest moodustasid protseduuride ja ravimite kulud, mis olid kokku 15 342 832 eurot. Rasedusaegsed kulud moodustasid kogukuludest 11% (2 659 807 eurot), sünnitusega seotud kulud

8% (1 951 384 eurot) ja sündinud laste kolme esimese elukuu ravikulud 15% (3 414 854 eurot).

Kui naine sünnitas lapse esimese tsükli järel, oli kulu sünnituse kohta 3449 eurot, teise tsükli korral oli kulu sünnituse kohta 5618 eurot ja kaheksa tsükli korral 18 568 eurot. See tähendab, et kulud ühe sünnituse kohta suurenesid iga järgneva tsükli läbimisel ligikaudu 2000 euro võrra.

Andmete analüüsil selgus, et 21% IVF-sünnitustest olid enneaegsed, st enneaegsete sünnituste osakaal oli neli korda suurem kui tavasünnituste korral. Seejuures olid 60% enneaegsetest IVF-sünnitustest ja 13% aegsetest IVF-sünnitustest mitmik-sünnitused. Kui võrrelda aegsete ja enneaegsete laste kulusid, siis aegsete laste puhul oli kulu lapse kohta 982 ja enneaegse lapse puhul 5139 eurot. Arvesse on seejuures võetud nii sünnituskulud kui ka lapse ravikulud kolme kuu jooksul pärast sünnitust. Kulude suur erinevus tuleneb statsionaarse ravi kuludest, mis enneaegsete puhul oli 3966 eurot ja aegse lapse puhul 218 eurot lapse kohta.

Aastatel 2005–2011 läbis Eestis kehavälise viljastamise protseduuri 4445 naist, kelle protseduuride ja ravimite eest tasuti Eesti Haigekassa eelarvest ja riigieelarvest. Kokku tehti neile naistele sel perioodil 7933 IVF-protseduuri ja 9255 embrüosiirdamise protseduuri, mille tulemusel sündis 2861 last, mis on 2,6% kõikidest selle perioodi elussündinutest. Lisades protseduuride ja ravimite kuludele raseduse, sünnituse ja lapse kolme esimese elukuu raviarved, kulus ravikindlustusrahast ja riigieelarvest ühe IVF-lapse sünniks keskmiselt 8409 eurot, kusjuures mitmikute sünni korral olid kulud lapse kohta suuremad kui üksiksünnituse korral, sest enamik IVF-mitmikest sündis enneaegsetena.

Sissejuhatus

Esimene kehavälise viljastamise abil eostatud laps sündis Inglismaal 1978. a. Eesti esimene IVF-laps sündis 1995. a. Alates 1999. a hakati kehavälisest viljastamisest osaliselt toetama Eesti Haigekassa eelarvest ning alates 2008. a tasutakse ravikindlustusrahasest ja riigieelarvest nii embrüosiirdamise kui IVFi kulud kõigile kuni 40 a ravikindlustatud naistele.

Samas pole selget ülevaadet, kui palju naisi on Eestis kehavälise viljastamise teenust kasutanud, kui palju lapsi on selle tulemusena sündinud ja kui suured on nende teenuste kulud. Kuna kehavälise viljastamise kulud hüvitab Eesti Haigekassa, avaldatakse Eesti Haigekassa majandusaasta aruannetes andmed kehavälise viljastamise protseduuride arvu ja kulude kohta, kuid need andmed ei sisalda kõiki kulusid. Eesti Meditsiiniline Sünniregister eristab loomuliku viljastumise tulemusena ja kehavälise viljastamise abil toimunud sünde, kuid need andmed pole seostatavad emadele tehtud protseduuridega ja seega ei ole nende andmete põhjal võimalik hinnata IVFi efektiivsust Eestis.

Raviasutustel, kus tehakse kehavälise viljastamise protseduure, on kohustus esitada koondandmeid oma tegevuse kohta Ravimiametile alates 2009. a ja Tervise Arengu Instituudile alates 2011. a. Peale selle edastatakse alates 2008. a andmeid ESHREle (*European Society of Human Reproduction and Embryology*), mis koondab Euroopa vastavat statistikat. Erinevatesse asutustesse kogunevad andmed on agregeeritud, osaliselt lünklikud ja vastukäivad ning ei võimalda hinnata kehavälise viljastamise efektiivsust ega võrrelda seda teiste riikide andmetega. Näiteks erinevad Eesti Meditsiinilise Sünniregistri ja ESHREle esitatud andmed IVFi abil sündinud laste koguarvu kohta ligi kaks korda (vt ptk 7.3).

Eestis ei ole seni analüüsitud IVFi efektiivsust ega eri tegurite (naise vanus, läbitud protseduuride arv ja kasutatud raviskeemid) mõju sellele. Andmeid ei ole ka selle kohta, kui palju kaasneb IVFiga tüsistusi, milline on mitmikraseduste ja -sünnituste osakaal, kui suur osa IVFi lastest sünnib enneaegsena ning millised on naiste ja Eesti Haigekassa kulutused ravimitele, mida kasutatakse enne embrüo siirdamist.

1. Analüüsi eesmärk ja raporti ülesehitus

Käesoleva analüüsi eesmärk on anda ülevaade kehavälise viljastamise efektiivsusest ja kuludest Eestis ja võrrelda seda teiste riikide ravitulemustega. Raporti eesmärkide täitmiseks koostati kirjanduse ülevaated ning analüüsiti Eesti Haigekassast ja Eesti Meditsiinilisest Sünniregistrist saadud andmeid.

Teema avamiseks koostati ülevaade viljatuse põhjustest ja kirjeldati kehavälise viljastamise protseduuri ja kasutatavaid ravimeid. Seejärel käsitleti kehavälise viljastamise reguleerivate seaduste ja protseduuride hüvitamise tingimuste erisusi Euroopa riikides, sest sellest sõltub nende teenuste kättesaadavus ja kasutamine.

Kehavälise viljastamise efektiivsuse, riskide ja kulutõhususe kohta tehti kolm iseseisvat süstemaatilist kirjanduse otsingut ja koostati ülevaated selle kohta, kuidas mõjutavad IVFi efektiivsust ja kulusid naise vanus, läbitud tsüklite arv, siiratud embrüote arv ja raviskeem. Kulude osas võrreldi ka üksik- ja mitmikrasedustega seotud kulusid.

Efektiivsuse ja kulude analüüsimiseks Eesti kontekstis esitati päringud Eesti Haigekassale viljatusravi protseduure läbinud naiste raviarvete ja nende protseduuridega seotud retseptide kohta. Eesti Meditsiinilisest Sünniregistrist tehti päring viljatusravi saanud naiste laste kohta. Eesti Haigekassa ja Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmete sidumine võimaldas isikupõhiselt analüüsida kehavälise viljastamise efektiivsust, tüsistusi ja kulusid. Efektiivsusena vaadeldakse raseduste ja sünnituste arvu IVF-protseduuride järel.

Uurimisküsimused

1. Milline on IVFi efektiivsus Eestis ja kuidas mõjutavad seda naise vanus, eelnevalt läbitud IVF-tsüklite arv ja kasutatud raviskeemid?
2. Kui suured on kulutused kehavälise viljastamise protseduuridele ja ravimitele ning kuidas jaotuvad kulud patsientide ja riigi vahel?
3. Kuidas mõjutavad kulusid naise vanus, eelnevalt läbitud IVF-tsüklite arv ja raviskeem?
4. Kui palju on Eestis IVFiga seotud mitmikrasedusi ja tüsistusi?
5. Milline on kulu IVF-lapse kohta aegsete ja enneaegsete laste korral?

2. Viljatus ja kehaväline viljastamine

Viljastumiseks peab naise munarakk ühinema mehe seemnerakuga. Munarakk vabaneb munasarjast ovulatsiooni käigus, mis juhtub tavaliselt 14 päeva jooksul menstruatsiooni esimesest päevast arvates. Seejärel liigub munarakk mööda munajuha emakasse. Kui munajuhas on seemnerakud, siis võib mõni neist munaraku viljastada ja moodustub embrüo. Sellisel juhul liigub arenev embrüo mööda munajuha ja jõuab arengu 5.–8. päeval emakasse ning kinnitub selle limaskestale.

2.1. Viljatuse põhjused

Viljatust defineeritakse kui võimetust rasestuda 12 kuud kestnud aktiivse suguelu vältel, mil ei kasutata ühtegi kontratseptsioonivahendit. 12-kuuline piir on valitud, kuna suurem osa (hinnanguliselt 85%) naistest rasestuvad selle aja jooksul [1]. Siiski on ka neid, kes väidavad, et 12-kuuline piir ülehindab viljatuse riski, sest 50% naistest, kes ei ole rasestunud ühe aasta jooksul, jäävad rasedaks järgneva aasta jooksul [2, 3]. Arenenud maades on viljatud hinnanguliselt 10–15% paaridest. Viljatus sõltub ka vanusest: 25–29-aastaste seas hinnatakse viljatuse levimuseks 5,5%, 30–34-aastaste seas 9,4% ja 35–39-aastaste seas 19% [4, 5].

Viljatuse põhjused on erinevad, need võivad tuleneda nii naisest kui ka mehest ja 10%-l juhtudest jääb viljatuse põhjus ebaselgeks [6]. 35%-l viljatutest paaridest on põhjuseks sperma patoloogia – oligospermia (liiga väike spermatoosoidide hulk), azospermia (spermatoosoidide puudumine) või halb sperma kvaliteet [6]. Naise viljatuse peamised põhjused on munajuhade kahjustus (30%), ovulatsioonihäired (20%) ja emakakaela patoloogia (5%), harvem emakaõõne patoloogia, emaka kuju anomaaliad või endometrioos.

Kui munajuhad pole läbitavad, siis viljastumist ei toimu. Munajuhasid võivad kahjustada sugulisel teel levivad infektsioonid (klamüdioos, gonorröa jms). Peale selle võivad munajuhade tööd häirida väikese vaagna liitelised muutused, mille põhjuseks võivad olla kõhuõõne operatsioonid või endometrioos. Põletik, endometrioos ja operatsioonid võivad kahjustada ka emaka limaskesta ning takistada embrüo kinnitumist [7].

Ovulatsioonihäirete puhul on häiritud munarakkude küpsemine ja/või vabanemine. Munarakkude küpsemist reguleerivad ajuripatsi folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH) ja luteiniseeriv hormoon (LH). Neist esimene kutsub esile munaraku follii-

kuli kasvamise, teine aga on vajalik munaraku küpsemiseks ja munasarjast vabanemiseks. Kui ajuripats toodab üht neid hormoonidest liiga vähe või liiga palju, on häiritud vastavalt munaraku küpsemine või vabanemine [7].

Endometriosis on haigus, mille puhul emakaõõnt vooderdav limaskest (endomeetrium) kasvab ja toimib väljaspool emakat. Haiguse korral on endometriosisi kolded munasarjades, emakas, kõhukelmel, soole ja kusepõie pinnal. Viljatus on tingitud endometriosisi poolt põhjustatud liidetest (munajuhad on niverdunud ega ole läbitavad), hormonaalsetest nihetest ja kõhuõõne vedeliku koostise muutustest [8].

Viljatus võib olla tingitud paljudest erinevatest teguritest, kuid selle põhjused võivad jääda ka ebaselgeks. Sel juhul on tegu täpsustamata põhjusega e idiopaatilise viljatusega.

2.2. Viljatusravi meetodid

Kuna viljatuse põhjused on erinevad, on kasutusel eri ravimeetodid – hormoonravi, kirurgiline ravi, intrauteriinne inseminatsioon ja abistava reproduktsiooni meetodid.

Hormoonravi on efektiivne, kui lastetus on põhjustatud munaraku küpsemise ja ovulatsiooni häiretest. Sel juhul kasutatakse ravimeid ovulatsiooni indutseerimiseks [9].

Kirurgiline ravi võib olla näidustatud kahjustatud munajuhade probleemide korral. Operatsioon võib aidata ka endometriosisi puhul. Mehe viljatuse korral võib kirurgiline sekkumine olla näidustatud munandiveeni laiendite puhul või juhul, kui sperma liikumine on takistatud [9].

Üks meetod viljatuse ravis on intrauteriinne inseminatsioon (ingl *intrauterine insemination* e IUI). IUI puhul viiakse mehe sperma kateetri abil naise emakasse. Inseminatsiooni saab ajastada hetkele, mil naisel toimub ovulatsioon. Selle protseduuri tegemiseks peavad naisel olema terved munajuhad, et munarakk saaks liikuda munasarjast emakasse [9].

Abistav reproduktsioon (ingl *assisted reproductive technology* e ART) hõlmab kõiki ravimeetodeid ja protseduure, mil toimub muna- ja seemneraku või embrüo *in vitro* käitlemine raseduse eesmärgil [10]. Abistava reproduktsiooni meetodid on:

- kehaväline viljastamine (ingl *in vitro fertilisation* e IVF) ja embrüosiirdamine,

- gameedi munajuhasisene ülekanne (ingl *gamete intrafallopian transfer*),
- sügoodi munajuhasisene ülekanne (ingl *zygote intrafallopian transfer*),
- embrüo munajuhasisene ülekanne (ingl *tubal embryo transfer*),
- sugurakkude ja embrüote krüopreservatsioon ehk külmutamine, muna- ja seemneraku doonorlus ja asendusemadus.

Kõige sagedamini kasutatav abistava reproduktsiooni meetod on kehaväline viljastamine (IVF), mil viljastamine toimub *in vitro* ja embrüod siiratakse naise emakasse [11]. Seda meetodit kasutatakse munajuhade kahjustuse, endometrioosi ja täpsustamata põhjusega viljatuse korral ning mehest tingitud viljatuse ravis [6]. Eestis kasutatakse abistava reproduktsiooni meetoditest ainult kehavälist viljastamist, s.t Eestis ei tehta gameedi, sügoodi ega embrüo munajuhasisest ülekannet.

Kehaväline viljastamine hõlmab viljastamist nii IVF- kui ICSI-meetodil (ingl *intracytoplasmatic sperm injection*). Oma olemuselt on tegemist sarnaste protseduuridega, mille käigus toimub munasarjade punkteerimine (punktaadivedelikust eraldatakse munarakud) ja viljastamine viiakse läbi *in vitro*. Erinevus seisneb selles, et ICSI puhul süstitakse seemnerakk munarakku, mis on vajalik, kui seemnerakk ei suuda iseseisvalt viljastamiseks munarakku tungida. ICSI-protseduur tehakse raske spermapatoloogia korral või juhul, kui konventsionaalsema IVF-meetodiga ei ole õnnestunud munarakke viljastada [9, 6].

Kirjanduses kehavälise viljastamise protseduure viljastamise meetodi järgi sageli ei eristata ja IVFi all käsitletakse viljastamisi, mida tehakse nii IVF- kui ka ICSI-meetodil. Ka Eestis kasutatakse mõlemat meetodit ja Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus hõlmab kehavälise viljastamise tervishoiuteenus nii IVF- kui ka ICSI-meetodit. Kui raportis ei ole viljastamise meetodit eraldi välja toodud, käsitletakse IVFi all mõlema meetodiga tehtud protseduure.

2.3. Kehavälise viljastamise tsükkel

In vitro kehaväline viljastamine (seemneraku ja munaraku kokkuviiimine katseklaasis) on üheks etapiks protsessis, mida on tavaks nimetada kehavälise viljastamise tsükliks ja mis koosneb kolmest etapist. Kehavälisele viljastamisele eelneb munasarjade stimuleerimine hormoonravimite abil ja sellele järgneb embrüo kasvatamine ja siirdamine. Kokku kestab see tsükkel enamasti 30–50 päeva. Alapeatükkides 2.3–2.7 esitatud kokkuvõtte viljatusravi kohta põhineb NICEi ravijuhendil [12].

Põhimõtteliselt võib protseduuri läbi viia ka loomulikus tsükli ilma ravimiteta. Siis hõlmab kehaväline viljastamine folliikuli punkteerimist ja munaraku viljastamist ning embrüo kasvatamist ja siirdamist. Praktikas aga nii ei toimita, sest sellise protseduuri õnnestumise tõenäosus on liiga väike peamiselt kahel põhjusel:

- loomulikus tsükli jõuab küpsemiseni enamasti ainult üks munarakk ja see võib mitte viljastuda. Tehnilisest küljest võib ebaõnnestuda ka munaraku hankimine – rakk ei tule folliikuli küljest lahti, läheb punktsiooni käigus kaduma või puruneb ICSI-meetodil viljastamise käigus;
- luteiniseeriva hormooni (LH) loomulik väljapaiskumine (ingl *LH peak*), kui organism on tajub, et folliikel on ovulatsiooniks valmis. Tagajärjeks on ebaküps või üliküps munarakk, mida ei ole võimalik viljastada.

Seetõttu viiakse kehaväline viljastamine pea eranditult läbi ravimite abil.

2.4. Munasarjade stimulatsioon ja munaraku induktsioon

Folliikulite kasvu stimuleerimiseks kasutatakse folliikuleid stimuleerivat hormooni (FSH). Eestis on registreeritud kolm süstitavat FSH preparaati:

- alfafollitropiin (GonalF®),
- beetafolliitropiin (Puregon®),
- korifollitropiin (Elonva®).
- LH loomuliku väljapaiskumise ärahoidmiseks on kasutusel gonadotropsete hormoonide riliisinghormooni (GnRH) analoogid:
- GnRH agonistid triptoreliin (Diphereline®), gosereliin (Zoladex®) ja busereliin (Suprecur®);
- GnRH antagonistid ganireliks (Orgalutran®) ja tsetroreliks (Cetrotide®).

Kasutatud ravimite järgi jaotatakse stimuleerimine GnRH agonisti või antagonistiraviskeemideks.

GnRH agonisti raviskeem

Esmalt luuakse GnRH agonistide abil olukord, kus aju (hüpotalamus ja hüpofüüs) n-ö „lülitatakse välja“, et organism ei reageeriks naissuguhormoonide taseme tõusule, mis folliikuli(te) kasvades aset leiab. Ovulatsiooni käsku sel juhul LH väljapaiskumisena ei anta ja munarakkude lõplik küpsemine spontaanselt ei käivititu. Hüpotalamuse desensibiliseerimiseks kasutatakse GnRH agoniste – depoopreparaate Zoladexi® või Diphereline'i®, mida manustatakse ühekordse süstena,

või Suprecuri®, mida pihustatakse ninna. Desensibiliseerimist alustatakse üldiselt nädal enne menstruatsiooni ja oodatud efekt saabub 7–10 päevaga.

Seejärel alustatakse FSH süstimist. Enne FSH süstete alustamist kontrollitakse ultraheliuuringu ja hormoonanalüüside abil, kas GnRH agonist on mõjuma hakanud. Kuna GnRH agonisti mõjul jääb ära spontaanne FSH tõus, mis loomulikus tsükliks kutsuks esile folliikuli(te) kasvu, on võimalik munasarjade stimulatsiooni alustada laborile sobival nädalapäeval, mis võimaldab labori tööd paremini planeerida. FSH manustamine kestab tavaliselt 9–10 päeva, sõltudes naise tsükli pikkusest, munasarjade seisundist jms.

Kui naisel on raske endometrioos, siis on üks võimalusi kasutada nn ülipikka GnRH agonisti raviskeemi, mil ettevalmistus GnRH preparaatidega kestab 4–6 kuud.

GnRH antagonistide raviskeem

Siin alustatakse FSH süstimisega menstruatsioonitsükli 2.–3. päevast ilma eelneva hüpotalamuse ja hüpofüüsi töö mahasurumiseta. LH loomuliku väljapaiskumise ennetamiseks kasutatakse GnRH antagonistide, mille süstimine algab kas kindlast stimulatsiooni päevast või hetkest, mil juhtiv folliikel on saavutanud teatud suuruse. Kuna menstruatsioon võib alata suvalisel nädalapäeval, reguleeritakse antagonistidega ravimise puhul tsükli eelnevalt rasestumisvastaste tablettidega. Antagonistide kasutamine on eelistatud, kui on tuvastatud suurenenud OHSS risk.

Nii agonisti kui antagonistide raviskeemi kasutamise puhul tuleb siiski, kui folliikulid on saavutanud vajaliku suuruse, käivitada munarakkude lõplik küpsemine (munaraku küpsemise induktsioon, ingl *triggering*). Selleks mõõdetakse arsti visiidi ajal folliikulite suurust, hormoonide taset ja muudetakse vajadusel raviskeemi.

Olukorras, kus hüpofüüsi tegevus on maha surutud, indutseeritakse mõlema skeemi puhul munarakkude küpsemine kooriongonadotropiiniga (hCG). Kasutusel on loomulik hCG (Pregnyl®) või rekombinantne preparaat Ovitrelle® (alfakooriongonadotropiin).

Kokkuvõtvalt võib öelda, et kehavälise viljastamise puhul kasutatakse alati hormoonravimeid. Igal juhul kasutatakse folliikulite stimuleerimiseks FSH-preparaate ning LH väljapaiskumist kontrollitakse kas GnRH agonistide või antagonistide abil. Agonistide kasutamisel alustatakse GnRH agonisti ravi enne FSH-ravi, antagonistide kasutamise korral algab ravi FSH süstidega, millele järgneb GnRH antagonistide manustamine. Mõlema raviskeemi puhul kasutatakse kooriongonadotropiini (hCG) LH väljapaiskumise esilekutsumiseks.

Agonistid on olnud kasutusel kauem ja nende puhul on FSH vajadus mõnevõrra suurem, sest organismi enda poolt FSHd ei toodeta. Selle protokolliga eeliseks on see, et spontaanset LH väljapaiskumist ei toimu. Antagonisti kasutamine on eelistatud, kui on tuvastatud suur munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomi (OHSS) risk, mida vallandab kas eksogeenne või endogeenne hCG.

2.5. Munarakkude kogumine ja viljastamine

Umbes 36 tundi pärast hCG süstimist tehakse folliikulite punktsioon ehk kogutakse munarakud. Ultraheli kontrolli all tühjendatakse nõela abil folliikulid. Nõnda hangitud folliikulivedelikust eraldatakse laboris munarakud. Seemnevedelik valmistatakse ette „sperma pesemise” teel, mille käigus eraldatakse kõige viljastamisvõimelisemad seemnerakud. Munarakkude viljastamiseks pannakse sugurakud katseklaasi ja viljastumist kontrollitakse 16–18 tunni möödudes. Raske mehepoolse viljatuse puhul on tulemuslik seemneraku intratsütoplasmaatilise injektsiooni meetod (ingl *intracytoplasmic sperm injection* e ICSI). ICSI-protseduuril saab kasutada ka munandimanusest või munandist saadud seemnerakke. Sellega välditakse vajadust doonorseemnerakkude järele.

Pärast folliikulite punkteerimist muunduvad need kollaskehadeks, mille ülesandeks on toota raseduse tekkeks ja kestmiseks hädavajalikku progesterooni. Ehkki folliikuleid/kollaskehi tekib kunstliku viljastamise korral tavalisest rohkem, manustatakse progesterooni veel lisaks, sest LHd, mis kollaskehi stimuleerima peaks, on eelnenud ravi tõttu liiga vähe.

2.6. Embrüo siirdamine ja siirdamisjärgne periood

Ravi kolmandas etapis toimub embrüote kasvatamine ja siirdamine. Viljastunud munarakke saab inkubaatoris kasvatada kuni viis päeva, kuid tavaliselt siiratakse embrüod emakasse aspiratsioonist ülejäärgmisel päeval.

Laboris välja valitud 1–3 kõige sobivamat (eluvõimelisemat) embrüot imetakse süstla abil peenesse kateetrisse. See viiakse läbi tupe ja emakakaela ning embrüod süstitakse emakaõõnde. Embrüote valiku peamised kriteeriumid on nende väliskuju ja embrüo rakkude jagunemise kiirus. IVF-protseduuril saadakse kuni paarikümmend embrüot. Siirdamisest üle jäänud embrüod külmutatakse ja säilitatakse vedelas lämmastikus ning siiratakse emakasse järgmistel viljastamiskatsetel, juhul kui värske embrüo siirdamine ebaõnnestub.

Munasarjade punktsiooni või sellele järgneval päeval alustab naine rasedust säilitavat ravi progesterooniga. Progesterooni saab manustada kas lihasesiseste süstidena või tupe kaudu geelina (Crinone®). Viimane manustamisviis on mugavam, kuid kolm korda kallim.

Luteiinfraasi toetamine kestab vähemalt rasedustesti tegemiseni. Kui test on positiivne, sõltub edasine ravikäik konkreetsest olukorrast ja arsti kogemustest. Toetav ravi võidakse siis lõpetada, kuid vahel peetakse õigemaks jätkata toetust kuni raseduse 8.–12. nädalani. Ultraheliuuringul saab loote südametegevust näha juba 28. siirdamisjärgsel päeval, kui lootemuna läbimõõt on 10 mm.

2.7. Külmutatud embrüo siirdamine

Eluvõimelised embrüod, mis siirdamisest üle jäid, võib patsiendi nõusolekul külmutada ja säilitada vedelas lämmastikus (–196 °C). Hiljem saab neid soovi korral mõne järgmise menstruaaltsükli ajal kasutada uueks siirdamiseks (ingl *frozen embryo transfer*, FET).

Külmutatud embrüo siirdamine toimub samamoodi nagu värske embrüo siirdamine. Emaka limaskestast valmidust embrüote siirdamiseks kontrollitakse 2–3 ultraheliuuringu abil. Embrüod sulatatakse siirdamise päeval, seejuures hävida võib suur osa embrüotest. Ainult tugevad, terve membraaniga rakud elavad selle protseduuri üle ning on võimelised edasi kasvama ja arenema.

Külmutatud embrüoid saab siirata nii loomulikus tsükli kui ka ravimite abil e programmeeritud tsükli. Esimene lähenemine on võimalik üksnes siis, kui naisel toimuvad ovulatsioonid. Loomulikus tsükli siirdamine on naisele mugavam, kuid eeldab sagedasemat siirdamiseelset jälgimist ning sunnib laborit nädalavahetustel töötama.

Programmeeritud tsükli korral alustab naine menstruaaltsükli esimesest-teisest päevast östrogeeni manustamist (Eestis peamiselt Estrofemi® tabletid). Pärast kahe nädalast ravi kontrollitakse, kas emaka limaskest (endomeetrium) on kasvanud piisavalt paksuks ja raviskeemile lisatakse progesteroon, imiteerides sellega ovulatsioonijärgset seisundit. Paari päeva pärast siiratakse embrüod ning toetavat ravi jätkatakse esmalt kuni rasedustestini (u 12–14 päeva siirdamisest), positiivse tulemuse korral aga kuni 8. rasedusnädalani.

Vastavalt arsti eelistusele viiakse mõnikord enne östrogeenravi algust läbi hüpo-füüsi desensibiliseerimine GnRH agonistiga (analoogiliselt pika protokolliga), et ära hoida spontaanset folliikulite kasvu / ovulatsiooni.

2.8. IVF-ravi näidustused ja efektiivsuse võrdlus intrauteriinne inseminatsiooniga

Kehaväline viljastamine on efektiivne ravimeetod viljatuse mitme põhjuse korral. Siiski on tegemist kalliga ja invasiivse meetodiga, millega võib kaasneda mitmeid komplikatsioone.

Viljatuse teatud põhjuste puhul ei ole spontaanne (ehk loomulikul teel) viljastamine võimalik. NICEi ravijuhendi järgi on selliseks diagnoosiks näiteks munajuhade kahjustusest tingitud viljatus (ingl *tubal infertility*) [12]. Juhtudel, mil spontaanne viljastamine on välistatud või selle võimalus väga väike ja IVF on ainuke efektiivne ravimeetod, soovitab NICEi ravijuhend kehavälise viljastamisega mitte oodata. Mõnede patoloogiate puhul on võimalik, et naine rasestub spontaanselt. Sellisteks diagnoosideks on näiteks kerge astme endometrioos, mehe kerge spermapatoloogia ja teadmata põhjusega viljatus. Sellistel juhtudel soovitab NICEi ravijuhend IVF-ravi alustada alles siis, kui paaril ei ole õnnestunud rasestuda kaks aastat kestnud regulaarse suguelu järel. Inglise keeles nimetatakse seda strateegiat *expectant management*, s.t et viljatusravi ei tehta ja oodatakse, kas naine rasestub loomulikul teel [12].

Teadmata põhjusega viljatuse, kerge endometrioosi ja mehe kerge spermapatoloogia puhul on alternatiivseks ravivariandiks ka intrauteriinne inseminatsioon (IUI). NICEi ravijuhendis jõutakse järeldusele, et IUI ei ole efektiivsem kui *expectant management* (elussündide arvus ja sündinud mitmike arvus ei olnud erinevusi) ja IVF on efektiivsem kui IUI.

NICEi ravijuhendis järeldatakse, et ravimitega stimuleeritud mitme IUI-tsükli tulemusena sünnib sama arv lapsi kui ühe IVF-protseduuri tulemusena, mistõttu ei soovitata ravimitega stimuleeritud IUI-tsükli IVFi asemel [12]. Ka ESHRE uuringu tulemused näitavad, et IVF on efektiivsem kui IUI [13]. Seega ei soovitata NICEi uus ravijuhend teadmata põhjusega viljatuse, kerge endometrioosi ja mehe kerge spermapatoloogia puhul IUI-d ühe ravimeetodina kaaluda. IUI-d peaks paarile pakkuma vaid erandjuhtudel, nt kui paar ei ole füüsilise puude või psühhoseksuaalsete probleemide tõttu võimeline ise vaginaalsesse vahekorda astuma või kui on tegemist samasoolise paariga [12].

Teadmata põhjusega viljatuse korral IUI ja IVFi efektiivsust võrrelnud Cochrane'i süstemaatilises ülevaates jõuti NICEi ravijuhendiga sarnastele tulemustele, kuid ei tehta nii selgeid järeldusi. Võrreldes IVFi efektiivsust ja IUI efektiivsust naistel, kes ei olnud eelnevalt IUI-ravi saanud, ei leitud kahe rühma elussündide arvus statistiliselt olulist erinevust. IVF-rühmas lõppes elussünniga 32% ja IUI-rühmas 29% tsüklitest (OR = 1,09; 95% CI 0,74–1,59). Küll aga oli IVF-rühmas elussünde enam kui IUI-rühmas, kui naine oli eelnevalt IUI-ravi saanud – IVF-rühmas lõppes elussünniga 58% ja IUI-rühmas 22% tsüklitest (OR = 2,66; 95% CI 1,94–3,63). Selles süstemaatilises ülevaates järeldatakse, et IVF on efektiivsem kui IUI, kuid tõendusmaterjal selle kohta on piiratud. Samuti tuuakse välja, et kaasatud uurin-gutes ei olnud vaadeldud meetoditega seotud kõrvaltoimeid ja kulusid [14].

3. Kehavälise viljastamise regulatsioonid Euroopas

Enamikus Euroopa Liidu liikmesriikidest kehtivad seadusandlikud piirangud ja/või arstlikud tegevusjuhendid ART-ravi rakendamise kohta. Osas riikidest hüvitatakse ART-teenused osaliselt riigieelarvest, kuid teenuste ja ravimite hüvitamise skeemid ja määrad on seejuures erinevad.

3.1. Kehavälise viljastamise kättesaadavus

Euroopa Liidu 27 liikmesriigist 21 piirab õiguslikult juurdepääsu ART-ravile. Vanusepiir on üks sagedamaid ARTiga seotud piiranguid. Leedus on ART lubatud 18–45-aastastele naistele, Eestis ja Kreekas kuni 50-aastastele naistele. Näiteks Saksamaal, Ühendkuningriigis ega Bulgaarias ei ole ART-ravi patsientidele vanuspiiri kehtestatud. 2010. aastal sünnitas Bulgaarias 62-aastane naine doneeritud munaraku abil kaksikud [4].

Piirangud ARTile võivad olla seotud ka naise perekonnaseisu või seksuaalse orientatsiooniga. Itaalias on ART lubatud vaid heteroseksuaalsetele paaridele. Prantsusmaal ja Portugalis on ART lubatud vaid heteroseksuaalsetele paaride, kes on abielus või on elanud koos vähemalt kaks aastat. Leedus on ART lubatud vaid abielus naistele. Sloveenias lisandub heteroseksuaalsuse ja stabiilse suhte nõudele veel tingimus, et mõlemad partnerid peavad olema hea tervise juures ja enne ART-protseduuri hinnatakse nende psühholoogilist profiili [4].

Üksikutele või lesbilistele naistele on ART lubatud Belgias, Bulgaarias, Taanis, Eestis, Soomes, Saksamaal, Kreekas, Lätis, Hollandis, Hispaanias, Rootsis ja Ühendkuningriigis [4].

Seadusandlikult saab reguleerida ka doonorlust ja asendusemadust. Portugalis on asendusemadus keelatud ja Leedus on peale selle keelatud ka spermadoonorlus. Soomes on samuti keelatud asendusemadus, kuid lubatud on sperma-, munaraku- ja embrüodoonorlus. Taanis on lubatud munaraku- ja seemnerakudoonorlus, kuid embrüodoonorlus ja asendusemadus on keelatud. Rootsis on seemne- ja munarakudoonorlus lubatud riiklikes haiglates, kuid mitte erahaiglates. Kokkuvõtvalt on suuremas osas ELi liikmesriikidest lubatud seemne- ja munarakudoonorlus. Embryodoonorlus lubatud Belgias, Tšehhis, Eestis, Soomes, Prantsusmaal, Kreekas, Ungaris, Lätis, Luksemburgis, Hollandis, Slovakkias, Hispaanias, Rootsis ja Ühendkuningriigis. Asendusemadus on keelatud suuremas osas ELi riikidest, kuid lubatud Kreekas, Ühendkuningriigis, Belgias ja Hollandis [4].

Kehaväline viljastamine võib olla ka lubatud üksnes teiste ravimeetodite ebaõnnestumisel. Bulgaarias ja Sloveenias peab viljatu paar enne ARTi olema proovinud teisi meetodeid nagu medikamentoosne või kirurgiline ravi [4].

Erinevad piirangud ELi liikmesriikides on ka põhjuseks, miks naised otsivad piiriülest reproduktiivravi. Ravile juurdepääsu takistamine elukohamaal sunnib naisi otsima alternatiivseid võimalusi mujalt. 2008. a oktoobrist kuni 2009. a märtsini viidi kuue Euroopa riigi (Belgia, Tšehhi, Taani, Šveits, Sloveenia ja Hispaania) viljatusravikeskuste välismaalastest patsientide seas läbi uuring, kus neilt küsiti välismaale ravile tulemise põhjuseid. Saksamaal on keelatud munarakudoonorlus ja seda teenust osutati ligi pooltele välismaal ravi saanud Saksa patsientidele. Kuna Itaalias on keelatud nii munaraku- kui ka seemnerakudoonorlus, käisid patsiendid ravil Hispaanias ja Šveitsis. Prantsusmaal on ART keelatud üksikule naisele ja samasoolisele paarile, mistõttu 39% välismaal ravil käinud Prantsuse naistest olid homoseksuaalsed ja 16%-l ei olnud partnerit. Hollandist tulnud patsiendid nimetasid peamiseks välismaale ravile mineku põhjuseks paremat ravikvaliteeti [13].

Kohalikud piirangud ei ole piiriülese liikumise ainukeseks põhjuseks. Uuringus osalenud naiste keskmine vanus oli $37,3 \pm 5,1$ aastat, mis on kõrgem kui Euroopa ART-patsientide keskmine vanus. Kõrgemat keskmist vanust selgitab see, et kolmandik (29%) välismaale ravile suundujatest oli oma kodumaal juba IVF-ravi saanud, kuid see oli ebaõnnestunud [13].

3.2. Kehavälise viljastamise kulude hüvitamine

Enamikus Euroopa Liidu liikmesriikidest on olemas ka ART-ravi hüvitamise skeem kas riigieelarvest või ravikindlustuse eelarvest, kuid hüvitamise piirangud ja tingimused erinevad riigiti nagu ravile juurdepääski [13].

Enamasti on hüvitamise piirangud seotud naise vanusega ja tavaliselt on ravi hüvitamise vanusepiir madalam kui vanusepiir, milleni ART-ravi on lubatud. 18 ELi liikmesriiki on sätestanud vanuselise ülempiiri IVFi kulude hüvitamiseks [13]. Nii hüvitatakse Eestis IVF kuni 40-aastastele, Luksemburgis kuni 42-aastastele ja Soomes kuni 43-aastastele naistele [4].

14 riiki 27 liikmesriigist on kehtestanud piiri hüvitatavate tsüklite arvule. Rootsis, Hollandis, Soomes ja Portugalis hüvitatakse kuni kolm, Luksemburgis ja Prantsusmaal kuni neli, Ungaris kuni viis, Belgias ja Sloveenias kuni kuus IVF-tsüklit [4]. Kuigi teaduskirjanduse põhjal on teada, et IVFi efektiivsus väheneb läbitud

IVF-tsüklite arvu suurenedes, ei ole selge, mitme tsükli hüvitamine on optimaalne ja mis on eri riikides kehtivate piirangute põhjendused.

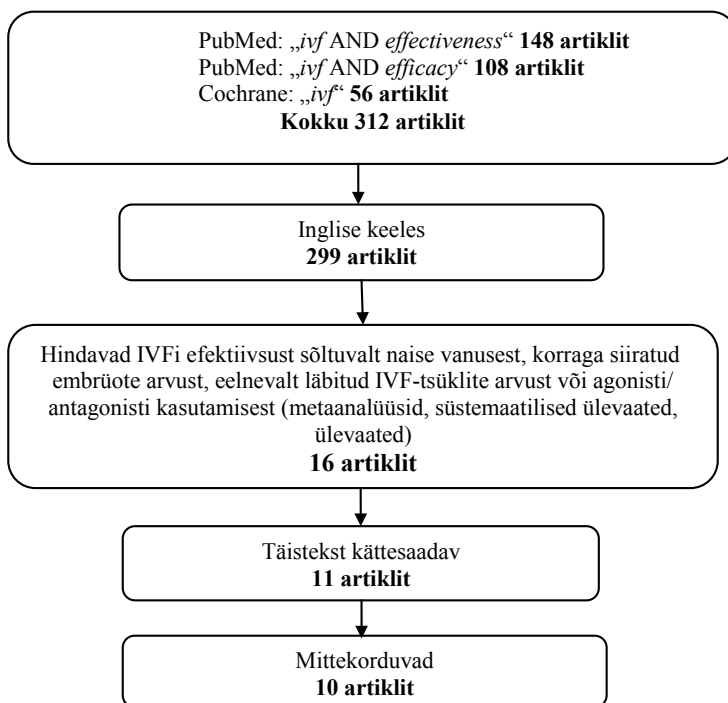
Kõige suuremas mahus kogukuludest hüvitavad ART-ravi kulused Sloveenia, Belgia, Ungari, Prantsusmaa, Eesti, Holland ja Portugal [4]. Osaliselt hüvitatakse ART-ravi Austrias, Taanis, Saksamaal, Soomes, Kreekas, Itaalias, Rootsis ja Ühendkuningriigis. Näiteks Austrias kaetakse kuni nelja IVF-tsükli kulud 70% ulatuses. Saksamaal hüvitatakse patsiendile kulud kuni 50% ulatuses maksimaalselt kolme IVF-tsükli eest. Rootsis sõltub protseduuride hüvitamine omavalitsuse otsusest – mõnes maakonnas hüvitatakse ART-protseduurid osaliselt ja mõnes ei tehta seda üldse. ART-ravi eest peavad naised maksma täishinda Bulgaarias, Iiriimaal, Lätis, Leedus, Maltas ja Poolas [4].

Piiriülene liikumine on ART-ravi puhul osaliselt seotud ka ravi hüvitamisega. Arvatavasti otsib üha enam Saksamaa elanikke ravi mujalt riigist, kuna Saksamaal vähendati hüvitatavate tsüklite arvu, mistõttu võib Tšehhis olla ravi patsiendi jaoks odavam kui Saksamaa erakliinikutes [13].

4. Kehavälise viljastamise efektiivsus ja seda mõjutavad tegurid

Koondandmeid kehavälise viljastamise efektiivsuse kohta Euroopas otsiti European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) kogutud andmetest. Kehavälise viljastamise efektiivsust USAs hinnatakse organisatsiooni Centers for Disease Control and Prevention (CDC) koostatud kokkuvõtivatest ART-ravi raportitest. Need andmed on esitatud alapeatükis 4.1.

Peale selle tehti teaduskirjanduse otsing. PubMedi andmebaasis otsiti märksõnade „*ivf* AND *effectiveness*” ja „*ivf* AND *efficacy*” järgi. Otsing oli piiratud metaanalüüside (ingl *meta-analysis*), süstemaatiliste ülevaadete (ingl *systematic review*) ja ülevaateartiklitega (ingl *review*), mis olid avaldatud 2000. a ja hiljem. Lisaks otsiti märksõna „*ivf*” järgi allikaid Cochrane'i andmebaasist. Nende otsingute tulemusena leiti 312 artiklit, millest raportisse kaasati 10 (vt joonis 1).



Joonis 1. Raportisse kaasatud artiklite selektsioon

Raportisse kaasati vaid need artiklid, milles vaadati kehavälise viljastamise efektiivsuse seost vanuse, tsükli järjekorranumbriga, siiratud embrüote arvu ja valitud raviskeemiga (agonisti ja antagonistiga raviskeemid). Analüüsist jäid kõrvale need artiklid, mille puudus ingliskeelne täistekst. Raportist jäeti välja ka Cochrane'i varasematel aastatel ilmunud süstemaatilised ülevaated, mida oli uuendatud.

Lisaks kasutati efektiivsuse ja kuluefektiivsuse andmeid NICEi uuest viljatusravi ravijuhendist, mis avaldati 2013. a veebruaris [12].

IVFi efektiivsusena vaadeldakse raseduste ja sünnituste arvu läbitud ravitsükli (ingl *cycle*) kohta. Kuna IVF koosneb erinevatest etappidest, siis võib ka efektiivsust arvutada erinevalt olenevalt sellest, millised tsüklid arvesse võetakse. Üks võimalus on arvutada raseduste ja sündide arv iga alustatud tsükli kohta. Värske tsükli (ingl *fresh cycle*) puhul kasutatakse mõistet „alustatud tsükkel“ (ingl *initiated cycle*), mis algab siis, kui naine alustab viljatusravimite võtmist või kui loomuliku tsükli puhul hakatakse naist jälgima viljatusravi eesmärgil [15].

Naised võivad küll viljatusravi alustada, kuid katkestada tsükli enne seda, kui munasarju jõutakse punkteerida. Seega võib efektiivsust arvutada ka ainult nende tsüklite kohta, kus munasarju punkteeriti. Samuti võib efektiivsust leida ainult nende tsüklite kohta, kus viidi läbi embrüosiirdamine, sest ka pärast punkteerimist võib tsükli katkestada, s.t naine saab viljatusravimeid ja tema munarakke aspireeritakse, kuid embrüot naisele ei siirata.

Efektiivsuse arvutamisel jagatakse raseduste ja sünnituste arvud tsüklite arvuga ja seega sõltub efektiivsus sellest, millised IVFi etapid on tsükli defineerimisel arvesse võetud. Külmutatud tsükli (ingl *frozen cycle*) efektiivsuse arvutamisel võib võtta arvesse kõik tsüklid, mil alustati naise jälgimist külmutatud embrüo siirdamise eesmärgil. Alternatiivselt võib arvutada efektiivsust ainult nende tsüklite kohta, kus embrüod ka tegelikult sulatati või siirati.

Arvesse võib võtta rasedused ja sünnitused ainult IVFi järgnenud värske embrüo siirdamise järel. Kuna IVFi järel võib embrüoid ka külmutada ja siirata naisele hiljem, võib IVFi efektiivsuse arvutamisel arvesse võtta ka rasedused ja sünnid IVFi järgnenud külmutatud embrüo siirdamise järel. Igal juhul peab ART-ravi tulemuste võrdlemisel olema tähelepanelik, et oleks kasutatud samu definitsioone ja meetodikat.

4.1. Kehavälise viljastamise efektiivsus Euroopas ja USAs

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 2012. a avaldatud ART-ülevaade sisaldab 2008. a andmeid 36 Euroopa riigist, sh esimest korda ka Eestist [16]. Seitsmes riigis kogutakse andmeid ARTi efektiivsuse kohta tsükliplõhiselt, ülejäänud esitavad agregeeritud andmeid. Ülevaade katab 85% ARTiga tegelevatest kliinikutest, sest ainult 19 riiki on ESHREle 2008. a kohta esitanud andmeid kõigist kliinikutest.

Kokku tehti 2008. a 36 Euroopa riigis 532 260 ART-protseduuri, sh 405 091 värske embrüo siirdamist ja 97 120 külmutatud embrüo siirdamist. Riigiti oli ART-protseduuride arv ja sagedus erinev. ART-tsüklite arv miljoni elaniku kohta oli kõige väiksem Moldovas (150 tsükli) ja kõige suurem Belgias (2687 tsükli). Ka siis, kui jagada ART-tsüklid ainult reproduktiivses eas naiste (vanuses 15–49) arvuga, oli tsüklite arv 2008. a väiksem Moldovas (589 tsükli) ja suurim Belgias (13 096 tsükli). ARTi abil sündinud lapsed moodustasid kõikidest vastündinutest Türgis 0,5% ja Taanis 4,6% [16].

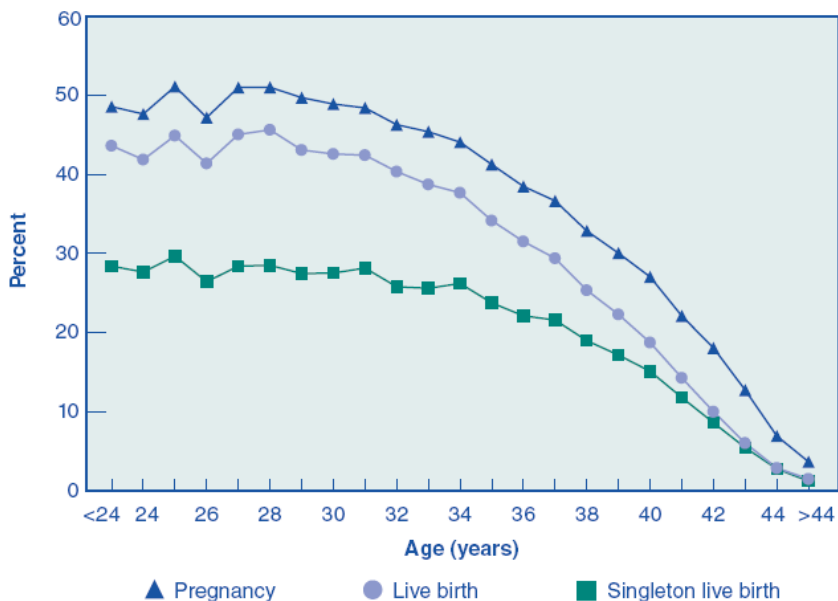
Kehavälise viljastamise efektiivsust näitab rasestumiste ja sünnituste arv protseduuride tulemusena. ESHRE andmetel oli 2008. a rasestumismäär IVF-tsüklites 28,5%, ICSI-tsüklites 28,7% ja FET-tsüklites 19,3%. Keskmise sünnitamismäär oli IVF-tsüklites 21,2%, ICSI-tsüklites 20,4% ja FET-tsüklites 13,7%. Siiski on efektiivsuse näitajad Euroopa riikides erinevad – 2008. a andmetel lõppes Montenegros sünnitusega 52,2%, Eestis 30,2%, Rootsis 23,8%, Soomes 19,8% ja Itaalias 15,2% IVF-tsüklitest [16]. Kokkuvõttev tabel kehavälise viljastamise kohta Euroopas 2008. a on esitatud raporti lisas 1.

Keskmine sünnitamismäär kehavälise viljastamise korral oli 2008. a USAs kõrgem kui Euroopas – 34,2% IVF-tsükli ja 33,6% ICSI-tsükli puhul [17]. Need tulemused on saadud võttes arvesse kõiki tsükleid, kus folliikuleid punkteeriti.

4.2. Efektiivsus sõltuvalt naise vanusest

ESHRE poolt koondatud Euroopa riikide kokkuvõtvad andmed näitavad, et IVF-protseduuride efektiivsus väheneb naise vanuse kasvades. Kui alla 34 a vanuserühmas oli rasestumismäär 34,1%, siis 35–39 a seas oli see 26,1% ja üle 40 a seas 13,8%. Sarnaselt langes ka sünnitusega lõppenud IVF-protseduuride osakaal, mis oli nimetatud vanuserühmades vastavalt 26,1%, 18,8% ja 8,4% [16].

Ka CDC raportist 2009. a kohta [17] järeldub, et rasedustumismäär langeb vanuse kasvades. Kui alla 35 a seas rasedus naine 47,4% tsüklite järel, siis 38–40 a seas 30,1% ja 43–44 a seas 10,7% tsüklite järel. Elussünniga lõppes samades vanuserühmades vastavalt 41,2%, 22,3% ja 4,9% tsüklitest.



Joonis 2. Raseduse, elussünni- ja üksiksünni määrad sõltuvalt vanusest [17]

Efektiivsuse uuringutest leiti üks sobiv süstemaatiline ülevaade [18], mis käsitles erinevaid uuringuid naise vanuse ja IVFi efektiivsuse vahelise seose kohta.

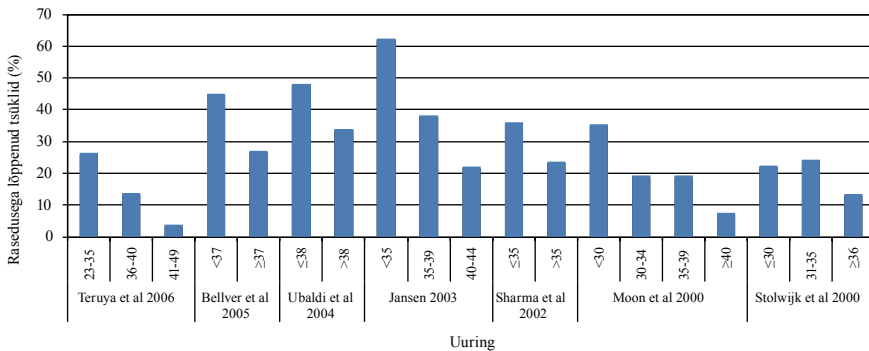
Watt et al. 2011 [18]

Selles süstemaatilises ülevaates vaadeldi vanuse ja tsüklite arvu mõju IVFi efektiivsusele. Ülevaates kajastati iga üksiku uurimuse tulemused eraldi ning ei tehtud andmete koondanalüüsi.

Ehkki ülevaatesse oli kaasatud uurimusi aastatest 1994–2009, tuuakse raportis ära vaid uemate (2000–2009) andmed. Vanuse ja efektiivsuse vahelise seose kohta oli ülevaatesse kaasatud 10 artiklit. Ülevaade nende uurimuste tulemustest on

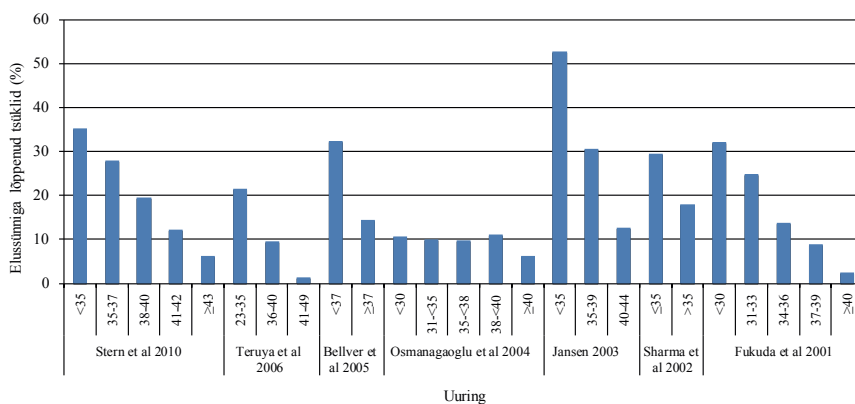
esitatud joonistel 3 ja 4 ning täpsed andmed efektiivsusest vanuserühmade kaupa on toodud raporti lisades 2 ja 3.

Eri uurimuste järgi on IVFi efektiivsus väga erinev. Kui Janseni [19] järgi oli rasedustumäär kuni 35-aastaste seas 61,9%, siis Sharma *et al.* [20] järgi oli selles vanuserühmas rasedusega tsükleid 35,6% (vt joonis 3 ja lisa 2). Hoolimata erinevustest rasedustumäärades, on jooniselt 3 näha, et naise vanuse kasvades kehavälise viljastamise efektiivsus väheneb. Vaid ühe uuringu järgi on vanemas vanuserühmas efektiivsus suurem. Nimelt oli Stolwijk *et al.* [21] järgi kuni 30 a rasedustumäär 21,7% ja 31–35 a rasedustumäär 23,8%.



Joonis 3. Rasedustumäär IVF-tsüklites (%) sõltuvalt naise vanusest [18]

Ka elussündide määr oli eri uurimustes väga erinev. Elussünniga lõppes alla 30 seas Fukuda *et al.* [26] järgi 31,8% ja Osmanagaoglu *et al.* [27] järgi 10,3% tsüklitest. Alla 35 a seas lõppes elussünniga Janseni [19] järgi 52,4% ja Stern *et al.* [28] järgi 34,9% tsüklitest (vt joonis 4, lisa 3). Sarnaselt rasedustumäära langusele on jooniselt 4 näha, et ka elussünniga tsüklite osakaal langeb vanuse kasvades pidevalt.



Joonis 4. Elussünni määr IVF-tsüklites (%) sõltuvalt naise vanusest [18]

Üks erisuguste tulemuste võimalikke põhjusi on vaadeldud tsüklite erinev arv. Mõnes uurimuses võeti arvesse rasedused ja elussünnid ainult ühe tsükli järel, mõnes aga mitme tsükli järel. Mõnes uurimuses oli vaadeldud ainult värske embrüo siirdamisega tsükleid, teistes olid kaasatud nii värske kui ka külmutatud embrüo siirdamised. Samuti võeti mõnes uurimuses arvesse ainult IVF-tsükleid, teistes nii IVF- kui ka ICSI-tsükleid. Uurimustes kasutati ka erinevaid elussünni ning biokeemilise ja kliinilise raseduse definitsioone.

Kokkuvõttena võib öelda, et hoolimata sellest, et eri uuringutes vaadeldi erinevaid vanuserühmi ja saadud tulemused erinesid oluliselt, langeb kõigis uuringutes naise vanuse kasvades nii raseduse kui ka elussünniga lõppenud raseduste osakaal.

4.3. Efektiivsus sõltuvalt tsüklite arvust

Kuna enamik naisi esimese IVF-tsükli järel ei viljastu, on oluline teada, kuidas muutub IVFi efektiivsus järgnevates tsüklites. Kuigi Euroopa ega USA kokkuvõtted andmed ei erista otseselt erinevate tsüklite efektiivsust, kirjeldab CDC raport tsüklite efektiivsuse vähenemist. Alla 35 a naiste seas, kes ei olnud varem läbinud ühtegi ART-tsüklit ega ka varem sünnitanud, sünnitas esimese tsükli tulemusena 42,9%. Nendest naistest, kes olid eelnevalt läbinud vähemalt ühe ART-tsükli, sünnitas 35,4%. Samasugune trend oli ka vanemates vanuserühmades [11].

Watt *et al.* 2011 [18]

Süsteemaatilisse ülevaatesse oli kaasatud 12 uurimust, kus vaadeldi tsükliite arvu ja efektiivsuse vahelist seost. Ka tsükliite arvu puhul ei ole artiklis kajastatud koondandmeid, vaid iga üksiku uurimuse tulemusi eraldi.

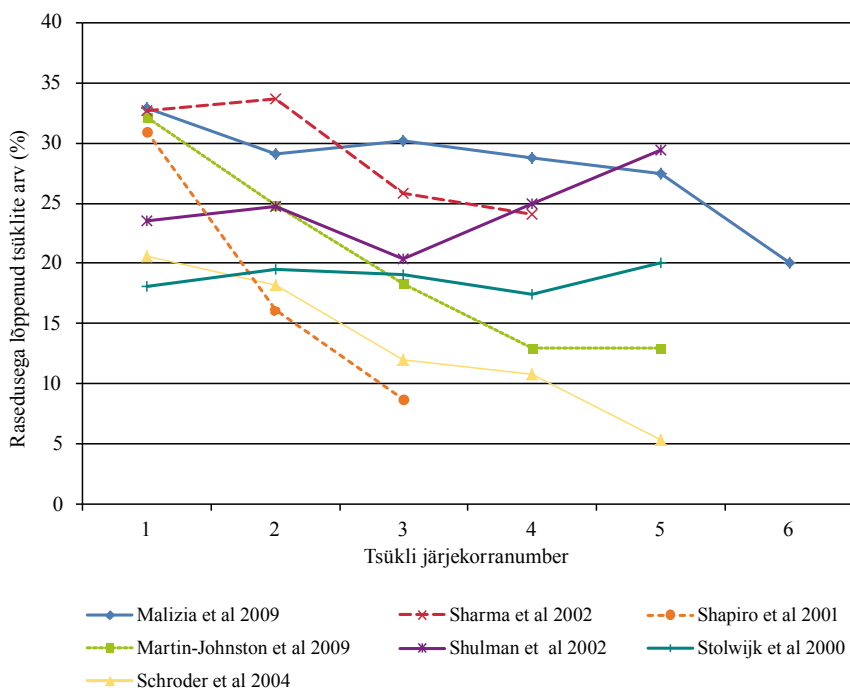
Raseduste arvu IVFi tulemusena oli vaadeldud seitsmes uurimuses. Nendest viie uurimuse põhjal [29-31, 20, 32] vähenes raseduste arv tsükli järjekorranumbri suurenedes. Kahes artiklis efektiivsuse vähenemist andmetest selgelt välja ei tulnud. Shulman *et al.* [33] järgi oli esimese tsükli puhul rasestumismäär 23,5%, teise tsükli puhul 24,7% ja viienda tsükli puhul 29,4%. Stowijk *et al.* [21] järgi oli esimeses tsükli rasestumismäär 18,1%, teises tsükli 19,5% ja viiendas tsükli 20% (vt tabel 1, joonis 5).

Tabel 1. Rasestumismäär IVFi tulemusena sõltuvalt läbitud tsükliite arvust

Uurimus	Tsükkel 1 N (%)	Tsükkel 2 N (%)	Tsükkel 3 N (%)	Tsükkel 4 N (%)	Tsükkel 5 N (%)	Tsükkel 6 N (%)
Malizia <i>et al.</i> 2009 [29]	2025 (32,9)	1115 (29,1)	673 (30,2)	337 (28,8)	157 (27,4)	58 (20,0)
Martin-Johnston <i>et al.</i> 2009 [30]	300 (32,1)	118 (24,8)	22 (18,3)	3 (13,0)	–	–
Schroder <i>et al.</i> 2004 [31]	439 (20,6)	198 (18,2)	62 (12,0)	24 (10,8)	4 (5,4)	1
Sharma <i>et al.</i> 2002 [20]	672 (32,7)	167 (33,7)	33 (25,8)	7 (24,1)	–	–
Shulman <i>et al.</i> 2002 [33]	190 (23,5)	69 (24,7)	21 (20,4)	11 (25,0)	5 (29,4)	1
Shapiro <i>et al.</i> 2001 [32]	94 (30,9)	14 (16,1)	2 (8,7)	–	–	–
Stolwijk <i>et al.</i> 2000 [21]	238 (18,1)	178 (19,5)	103 (19,1)	31 (17,4)	8 (20,0)	–

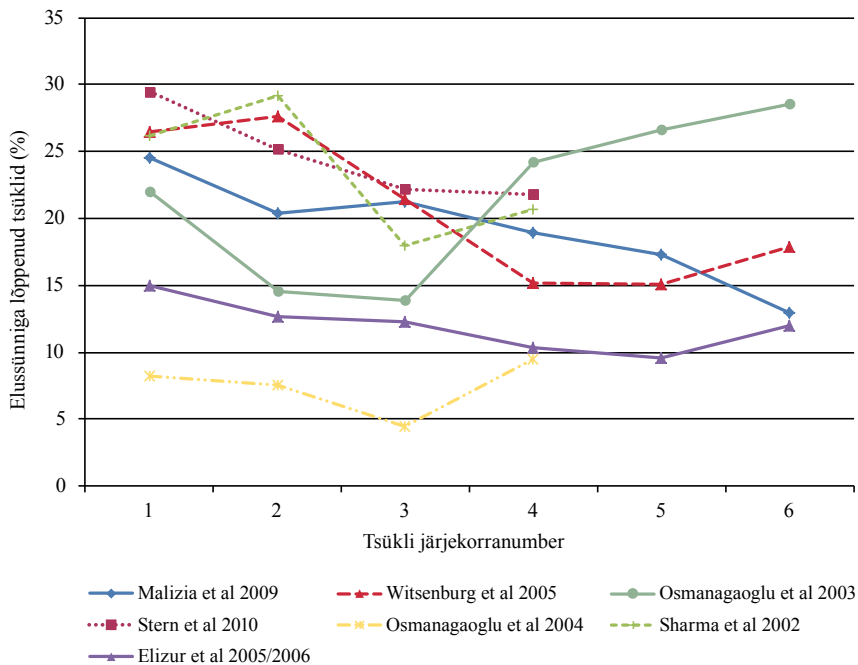
– andmed puuduvad

Tsükliite arvu puhul tuleb märkida, et tsükli järjekorranumbri kasvades muutusid valimi mahud väga väikeseks, mis võis mõjutada tulemusi. Näiteks Shulman *et al.* [33] uuringus läbis esimese tsükli 810 naist (rasestumismäär 23,5%), aga viienda tsükli ainult 17 naist (rasestumismäär 29,4%).



Joonis 5. Rasestumismäär (%) sõltuvalt tsükli järjekorranumbrist

Ka elussündide arvu sõltuvalt tsükli järjekorranumbrist oli käsitletud seitsmes artiklis (vt lisa 4 ja joonis 6). Iga järgneva tsükliga vähenes efektiivsus ainult ühes uuringus [28]. Uuringutes analüüsiti efektiivsust erinevas arvus tsükliites, aga kõigis uuringutes vaadeldi efektiivsust vähemalt neljanda tsüklini. Uuringute põhjal [34, 35, 29, 28, 36] oli neljanda tsükli efektiivsus väiksem kui eelmiste tsükliite efektiivsus. Siiski oli eri uuringutes efektiivsuse vähenemine erinev – neljanda tsükli efektiivsus oli eri uuringute järgi 57–77% esimese tsükli efektiivsusest.



Joonis 6. Elussündide määr (%) sõltuvalt läbitud tsüklite arvust

Neljas uuringus vaadeldi efektiivsust ka pärast neljandat tsüklit. Malizia *et al.*[29] uurimuses, kus oli vaadeldavatest kõige rohkem osalejaid, oli neljandas tsüklis elussündide määr 18,9%, viiendas tsüklis 17,3% ja kuuendas tsüklis 13%. Kolme uuringu tulemused ei viidanud efektiivsuse vähenemisele järgnevates tsüklites. Andmed elussündide kohta sõltuvalt tsükli järjekorranumbrist on toodud lisas 4 ja joonisel 6.

Stern *et al.* [28], Elizur *et al.* [35], Osmanagaoglu *et al.* [27] ja Sharma *et al.* [20] esitasid efektiivsuse andmeid sõltuvalt naise vanusest ja tsükli järjekorranumbrist. Stern *et al.* [28] uurimuses jaotati naised vanuserühmadesse esimese tsükli läbimisel, kuid naise vanust ei jälgitud edasiste tsüklite käigus. Kuigi on näha, et efektiivsus vähenes iga tsükliga, ei ole uuringus arvesse võetud naise vanust esimesele tsüklile järgnenud tsüklite läbimisel. Elizur *et al.* [35] uuringus langes elussündide arv küll pärast esimest tsüklit, kuid edasistes tsüklites ei olnud võimalik selget tsükli järjekorranumbri ja efektiivsuse vahelist seost välja tuua. Osa-

managaoglu *et al.* [27] ja Sharma *et al.* [20] uurimustes ei tooda välja selget efektiivsuse vähenemist.

Tabel 2. IVFi järel sünnitanud (elussünnid) naiste arv ning osakaal sõltuvalt naise vanusest ja läbitud tsüklite arvust (värske embrüo siirdamised)

Uuring	Vanus	Tsükkel 1 N (%)	Tsükkel 2 N (%)	Tsükkel 3 N (%)	Tsükkel 4 N (%)	Tsükkel 5 N (%)	Tsükkel 6 N (%)
Elizur <i>et al.</i> 2006 [35]	≤ 40	274 (16,7)	143 (14,1)	83 (12,6)	49 (11,3)	32 (10,7)	27 (12,4)
	> 41	11 (4,7)	4 (3,1)	7 (8,6)	1 (2,0)	0	2 (8,0)
Stern <i>et al.</i> 2010 [28]	< 35	2205 (38,3)	886 (32,4)	374 (27,8)	183 (30,0)	–	–
	35–37	967 (30,1)	437 (26,2)	193 (23,6)	83 (21,2)	–	–
	38–40	549 (21,1)	265 (18,3)	124 (16,8)	49 (14,2)	–	–
	41–42	149 (12,8)	75 (11,7)	29 (9,8)	12 (9,4)	–	–
	≥ 43	27 (5,7)	11 (6,7)	2 (3,7)	1 (5,0)	–	–
Osmana- gaoglu <i>et al.</i> 2004 [27]	< 30	79 (10,6)	14 (8,1)	7 (16,3)	0	–	–
	30–34	79 (9,8)	17 (8,9)	5 (8,1)	3 (12,5)	–	–
	35–37	24 (8,9)	6 (9,8)	3 (13,0)	1 (20,0)	–	–
	38–39	12 (13,6)	1 (4,2)	0	0	–	–
	≥ 40	5 (4,9)	2 (12,5)	0	0	–	–
Sharma <i>et al.</i> 2002 [20]	≤ 35	456 (29,0)	117 (31,8)	17 (21,0)	4 (36,4)	–	–
	> 35	83 (17,1)	28 (21,9)	6 (12,8)	2 (11,1)	–	–

– andmed puuduvad

Watt *et al.* [18] süstemaatiline ülevaade järeldas olemasolevate uuringute põhjal, et ei ole võimalik määrata kindlat vanust või tsüklite arvu, millest alates oleks IVFi rahastamise suurendamine või vähendamine õigustatud. Küll aga kinnitavad uuringud, et naise vanuse kasvades IVFi efektiivsus väheneb.

NICEi ravijuhend soovib piirduda maksmaalselt kolme IVF-tsükliga. Siiski ei too juhend välja konkreetseid põhjendusi, miks peetakse just kolme tsükli läbimist mõistlikuks. Tsüklite arvu kohta on mainitud vaid, et kolme tsükliit “peetakse mõistlikuks maksimaalseks NHSi (National Health Service) pakutavaks tsüklite arvuk” [12].

4.4. Efektiivsus sõltuvalt siiratud embrüote arvust

Kehavälise viljastamise puhul siiratakse naisele tavaliselt üks või kaks embrüot. Siin alapeatükis vaadatakse ühe protseduuri käigus naisele siiratud embrüote arvu seost IVFi efektiivsusega. Ühe embrüo siirdamist märgib lühend lühend SET või eSET (ingl (*elective single embryo transfer*) ja kahe embrüo siirdamist DET (ingl *dual embryo transfer*).

Euroopa riikide 2008. a kokkuvõtte järgi siirati 22,4%-l tsüklitest üks embrüo (SET) ja 53,2%-l tsüklitest kaks embrüot (DET). Kolm embrüot siirati 22,3%-l ja neli või enam embrüot 2,1%-l juhtudest. Ka siin on riikide vahel suured erinevused. Ühe embrüo siirdamine oli kõige levinum Rootsis (69,5%), Soomes (62,1%) ja Norras (52,9%). Kui Rootsis ei siiratud 2008. aastal kordagi korraga kolme embrüot, siis Albaanias siirati kolm embrüot 71,2%-l kehavälise viljastamise protseduuridest. 15 riigis ei siiratud kordagi nelja embrüot, kuid seda tehti Leedus 41,8% tsüklitest (Ferraretti *et al.* 2012). USAs siirati 2009. a värske embrüoga protseduuride puhul 13,5%-l juhtudest üks embrüo, 51,5%-l juhtudest kaks embrüot ja 23,4%-l juhtudest kolm embrüot [11].

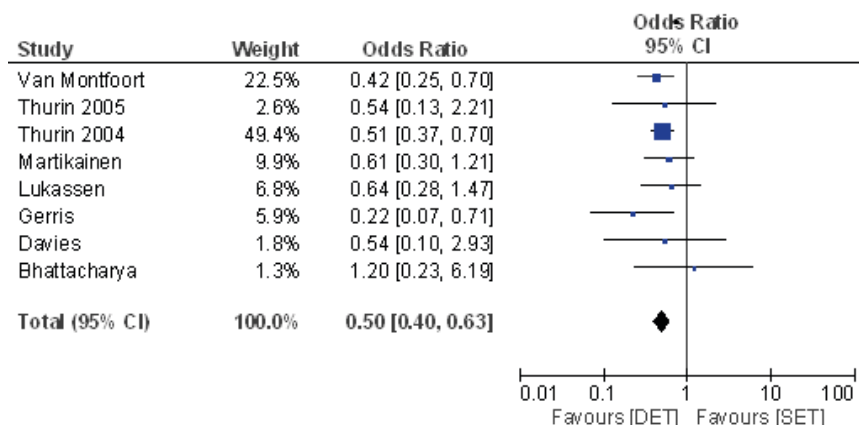
Rootsis siirati enamikel juhtudel üks embrüo, mistõttu Rootsis oli 2008. a mitmike osakaal väga madal – 7,1% sündidest. Veel vähem oli mitmikke Bosnias (6,7%), kuid Bosnia andmed põhinevad vaid 30 sünnitusel, millest kahel juhul sündisid kaksikud [16]. Võrreldes ühe DET-tsükli efektiivsust SET-tsükliga, on DET efektiivsem, sest rasestumise tõenäosus kahe embrüo siirdamise korral on kõrgem kui ühe embrüo siirdamisel.

Kuna ühele IVF-tsüklile võib järgneda mitu külmutatud embrüo siirdamist (FET), võib võrrelda ka ühe IVF-tsükli kumulatiivset efektiivsust (sünnid ühele IVFile järgnenud värske ja külmutatud embrüo siirdamise järel) erinevate embrüosiirdamisstrateegiatega korral. ESHRE 2007. a andmetel tõstis FET oluliselt sünnitamis-määra ühe IVF-tsükli kohta (Soomes 20,7%-lt 32,5%-ni, Islandil 22,4%-lt 35,2%-ni, Rootsis 22,0%-lt 29,7%-ni ja Šveitsis 18,6%-lt 27,8%-ni) [38].

Kirjanduse otsingu tulemusena leiti üks sobiv metaanalüüs, kolm ülevaateartiklit ja üks süstemaatiline ülevaade, milles käsitleti seost siiratud embrüote arvu ja IVFi efektiivsuse vahel. Varasemad artiklid [39-41] on analüüsi kaasanud samu artikleid kui McLernon *et al.* [42]. Seega on siinses raportis IVFi efektiivsuse andmed elussündide kohta toodud McLernon *et al.* [42] andmete alusel.

McLernon *et al.* 2010 [42]

Metaanalüüsi kaasatud kaheksa originaalartikli tulemuste kokkuvõttes lõppes elussünniga ühe värskelt embrüo siirdamise järel 27% ja kahe värskelt embrüo siirdamise järel 42% tsüklitest (OR = 0,50; 95% CI 0,40–0,63). Artiklisse kaasatud uuringute tulemused on esitatud joonisel 7.



Joonis 7. Elussünni tõenäosus ühe embrüo (SET) ja kahe embrüo (DET) siirdamise korral [42]

Kahe metaanalüüsi kaasatud uuringus [43, 44] võeti lisaks ühe värskelt embrüo siirdamise tulemustele arvesse ka rasedusi ja sünde ühe külmutatud embrüo siirdamise järel. Nende artiklite tulemused näitavad, et kahe järjestikuse ühe embrüo siirdamise efektiivsus (SET + fSET) on sarnane korraga kahe värskelt embrüo (DET) siirdamisega – elussünniga lõppes vastavalt 38% ja 42% protseduuridest (OR = 0,85; 95% CI 0,62–1,15). Mitmikrüündide osakaal kummagi strateegia puhul oli vastavalt 1% ja 32%.

Kuna DETi puhul on suurem tõenäosus mitmikrüündide tekkeks, sünnib SET-protseduuriga võrreldes enam lapsi enneaegsena. Tabelis 3 on esitatud andmed McLer-

non *et al.* [42] metaanalüüsis, kus ühe embrüo siirdamise korral oli madala sünnikaaluga lapsi 8% ja kahe embrüo siirdamise korral 24%. Enneaegsena sündis DETi puhul 30% ja eSETi puhul 13% lastest. Mitmikraseduse- ja sünnitusega seotud ohtusid käsitletakse raporti 5. peatükis.

Tabel 3. Perinataalsed tulemused elussünniga lõppenud IVF-protseduuride järel [42]

	eSET N = 181 (%)	DET N = 284 (%)	DET vs SET OR (95% CI)
Aegselt sündinud üksiklaps	158 (87)	169 (60)	4,93 (2,98–8,18)
sh vähemalt üks madala sünnikaaluga (< 2500 g) laps	14 (8)	69 (24)	0,26 (0,14–0,48)
Enneaegsed sünnid 24.–37. nädalal	23 (13)	85 (30)	0,33 (0,20–0,55)
sh 24.–34. nädalal	6 (3)	29 (10)	0,29 (0,12–0,72)
sh 24.–32. nädalal	1 (< 1)	16 (6)	0,09 (0,01–0,70)

Lisaks vastas otsingukriteerumitele üks ülevaateartikkel [45]. Selles artiklis ka-
jastati Tiitinen *et al.* [46] originaaluuringu andmeid, mis näitasid samuti, et DET
on efektiivsem kui SET. Tiitinen *et al.* [46] järgi oli rasedustumäär DETi korral
40% ja eSETi korral 38,6%. Sünniga lõppes DETi korral 30,9% tsüklitest ja eSETi
korral 26,8% tsüklitest. Rasedumis- ja sünnitamismäär oli madalam, kui SET ei
olnud valikuline, vaid siirata oligi võimalik vaid üks embrüo (ingl *compulsory*
SET). Sellistest protseduuridest lõppes rasedusega 18,1% ja sünniga 13,8%. Ka
Tiitinen *et al.* [46] järgi oli mitmiksyndide osakaal DETi korral kõrgem. Kaksiksyndi-
tuste osakaal oli DETi korral 26,2% ja eSETi korral 2,9%.

4.5. Eri raviskeemide efektiivsus

Kehavälise viljastamise käigus hoitakse enneaegset ovulatsiooni ära kas GnRH
agonisti või antagonistiga (vt ptk 2.1). Nende kahe protokollide efektiivsuse võrdluse
kohta leiti neli artiklit, peale selle käsitletakse seda teemat ka NICEi viljatusravi
ravijuhendis.

Al-Inany *et al.* 2011 [47]

See ülevaateartikkel hõlmab 45 uurimust, milles analüüsiti kokku 7511 naise and-
meid. 28 uurimuses käsitleti rasedustumäära (kokku 5014 naise andmed). Anta-
gonisti raviskeemi puhul diagnoositi kliinilist rasedust (ultraheliuuringus tuvasta-

tud loote südamelöögid ja lootekott) vähem (agonistirühmas 315 ja antagonistirühmas 279 juhtu 1000 naise kohta), kuid 12. nädalani kestnud raseduste hulgas (ingl *ongoing pregnancy*) puudus agonisti ja antagonistirühmade vahel statistiliselt oluline erinevus (OR = 0,88; 95% CI 0,77–1,00). Samuti ei olnud statistiliselt oluliselt erinevust elussünni määras – agonistirühmas sünnitas 314 ja antagonistirühmas 282 naist 1000-st (OR = 0,86; 95% CI 0,69–1,08).

Raseduse katkemist raporteeriti 27 uurimuses (kokku uuringutesse kaasatud 1647 naist), mille järgi olulist erinevust kahe rühma vahel ei olnud (OR = 0,96; 95% CI 0,70–1,31). Munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomi (OHSS) esinemist raporteeriti 29 uurimuses (5417 naisel). OHSSi esines antagonistirühmas 66 naisel ja antagonistirühmas 29 naisel 1000-st (OR = 0,43; 95% CI 0,33–0,57). 16 uurimust hindasid tsükli enneaegset lõpetamist või FSHi manustamise katkestamist (ingl *coasting*), mida esines antagonistiprotokollis oluliselt harvem (OR = 0,50; 95% CI 0,33–0,76).

Ülevaateartiklis järeldatakse, et kuna antagonistiprotokoll on elussündide määra alusel võrreldav agonistiprotokolliga ja antagonistiprotokollis esineb vähem OHSSi, on antagonistiprotokoll eelistamine õigustatud. Siiski rõhutavad autorid, et vajalikud on edasised uuringud patsientide seas, kes reageerivad ravile ebatüüpiliselt (ingl *poor/high responders*), ning samuti tuleb uurida patsientide rahulolu mõlema protokolliga korral.

NICEi viljatusravi ravijuhend 2012 [12]

NICEi 2012. a ravijuhendi järeldused on sarnased Al-Inany *et al.* [47] ülevaateartikli omadega – GnRH agonisti protokollis puhul esineb küll enam kliinilisi rasedusi, kuid erinevus elussündide määras puudub ja agonistiprotokollis esineb enam OHSSi kui antagonistirühmas. Siiski rõhutab NICEi ravijuhend, et OHSSi risk võib sõltuda ka sellest, millist konkreetset gonadotropiini ja ovulatsiooni vallandavat ravimit (ingl *ovulation trigger*) kasutatakse teiste IVF-ravi protseduuride ajal ja seega ei ole kohane antagonistiprotokoll ja agonistiprotokoll omavahel vastandada. Ravijuhendi järgi võib kasutada mõlemat raviprotokoll, kuid nende naiste puhul, kellel on risk OHSSi tekkeks, tuleb eelistada antagonistiprotokoll.

Lisaks Al-Inany *et al.* [47] artiklile leiti sama teema kohta üks ülevaateartikkel ja kaks metaanalüüsi. Pu *et al.* [48] metaanalüüs näitas, et kahe protokollis puhul puudus erinevus kliiniliste raseduste määras (OR = 1,23; 95% CI 0,92–1,66) ning Franco *et al.* [49] metaanalüüs jõuab samale järeldusele, et kliinilise rasedustumismäär kahe protokollis puhul ei erine (OR = 2,23; 95% CI 0,71–6,98). Ka Olivennes *et al.*

[50] ülevaateartiklis järeldati, et OHSSi määr on madalam antagonistiprotopkollil puhul ja rasestumismäär ei olnud kahe protokollil puhul statistiliselt oluliselt erinev.

4.6. Kokkuvõte IVFi efektiivsuse uuringutest

ESHRE [13] andmetel oli Euroopas oli 2008. a IVFi tulemusena keskmine (üle kõigi vanuste) rasestumismäär 28,5% ja sünnitamismäär 21,2%, kuid riigiti on IVFi efektiivsuse näitajad üsna erinevad. Kui Eestis lõppes 2008. a sünnitusega 30,2%, siis Itaalias 15,2% IVF-tsüklitest, kui arvestada efektiivsust nende tsüklite kohta, kus munasarju aspireeriti.

IVFi efektiivsus kahaneb naise vanuse kasvades. ESHRE [13] 2008. a andmetel lõppes alla 34 a vanuserühmas sünnitusega 26,1%, 35–39 a seas 18,8% ja üle 40 a seas 8,4% tsüklitest. Efektiivsuse vähenemist naise vanuse kasvades kinnitavad ka kõik raportisse kaasatud uurimused. Kuna uurimustes on vaadeldud erinevaid populatsioone ja vanuserühmi, siis ei ole võimalik nende kokkuvõttena arutada välja konkreetset protsentuaalset eluaasta lisandumisest tulenevat efektiivsuse vähenemist.

IVFi efektiivsuse ja tsükli järjekorranumbri vahelise seose kohta ei ole raportisse kaasatud uurimuste tulemuste põhjal võimalik kindlaid järeldusi teha. Osa uurimustest raporteerib, et läbitud tsüklite arvu kasvades väheneb selgelt IVFi efektiivsus. Siiski oli ka nende uurimuste puhul efektiivsuse (elussündide arvu) langus väga erinev. Teise tsükli efektiivsus oli esimese omast 66–91% ja kolmanda tsükli efektiivsus 55–87% oli esimese tsükli efektiivsusest.

Võrreldes ühe ja kahe embrüo siirdamise efektiivsust, on kahe embrüo siirdamine selgelt efektiivsem. Kui ühe embrüo siirdamise järel lõppes elussünniga 27%, siis kahe embrüo siirdamise korral 42% tsüklitest (OR = 0,50; 95% CI 0,40–0,63). Samal ajal esineb kahe embrüo siirdamisel enam mitmikrasedusi ja selle tulemusena ka enam enneaegseid sünnitusi.

Kahe erineva raviprotopkollil – GnRH agonisti ja GnRH antagonistil – kasutamisel korral elussündide määr ei erine, kuid antagonistide kasutamisel esineb vähem OHSSi (munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomi).

5. Kehavälise viljastamise riskid

Kõige sagedasem ja IVFigas kaasnev negatiivne tulemus on ebaõnnestumisest tingitud pettumus. Isegi kui embrüo siirdamine on tulemuslik ja naine rasedust, võib rasedus katkeda ja naisel ei õnnestu last saada. Siin alapeatükis ei käsitleta siiski mitte võimalikke negatiivseid psühholoogilisi ega emotsionaalseid mõjusid, vaid bioloogilisi ja meditsiinilisi riske naisele ja lapsele.

Kehavälise viljastamise riskide kohta otsiti PubMedi andmebaasist aastatel 2005–2012 avaldatud artikleid järgnevat märksõnade järgi: “*ivf AND risks*”, “*ivf AND complications*”, “*ivf AND safety*”. Kriteeriumiteks seati antud märksõnade leidumine pealkirjas või abstraktis, inimeste kohta käivad uuringud, inglise keeles avaldatud, täistekstina kättesaadavad ülevaated ja süstemaatilised ülevaated. Otsingutele saadi 312 vastust, millest pealkirjade ja seejärel lühikokkuvõtete järgi selekteeriti esmalt 26 teemakohast ülevaadet ja üks tervisetehnoloogia hindamine [51].

Artiklite läbitöötamise käigus valiti siin peatükis esitamiseks kuus ülevaateartiklit ja üks tervisetehnoloogia hindamise raport. Peale selle käsitletakse nendes uurimustes kasutatud kirjandusest kuut artiklit, mis käsitlevad riske ARTi teel ja spontaanselt viljastunud naiste seas.

5.1. Ohud naisele

Kõige sagedam kehavälise viljastamise kõrvaltoime on munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom (OHSS), mis võib tekkida hormoonravi tagajärjel. OHSSi vallandab viljatusravi käigus manustatav või raseduse tekkimisega naise organismis tekkiv kooriongonadotropiin (hCG). OHSS on oma olemuselt organismi vedeliku-tasakaalu häire – vesi liigub veresoontest kudedesse ja kehaõõntesse. Sümptomiteks on kõhuvalu, kõhupuhitus, surumistunne mao piirkonnas ja pärasooles ning iiveldus [7]. Raske OHSSi korral võivad esineda oksendamine, düspnoe (hingeldamine e õhupuudus), hüpotensioon, astsiit (vedeliku kogunemine kõhuõõnde), oliguuria (uriinierituse vähenemine) või anuuria (täielik uriinierituse puudumine). Raske OHSS võib olla eluohtlik [52].

Euroopas raporteeriti ESHRE [13] andmete põhjal 2008. aastal kokku 2947 OHSSi juhtu (0,6% tsükli korral). ESHRE [13] andmetes raporteeriti veel munarakkude punkteerimisega (nt veritsus, infektsioon) seotud komplikatsioone, mida tuli ette

0,1% tsüklite käigus. Verejooks (tupest või kõhuõõnde) võib ette tulla munarakkude punktsiooni käigus, kui vigastatakse mõnda veresoont. Embrüoreduktsioon oli vajalik 0,07% tsüklite käigus [16]. Embrüoreduktsioon on embrüote arvu vähendamine perinataalse tulemuse parandamiseks mitmikraseduse korral [53].

Kirjanduse põhjal on varase rasedusaegse veritsuse tõenäosus ARTi järel rasestunud naistel ligi neli korda suurem kui spontaanselt rasestunud naistel [54].

Samuti suurendab IVF preeklampsia riski. Preeklampsia on süsteemne hüpertensiooni, proteiinuuria ja tursetega kulgev potentsiaalselt eluohtlik haigusseisund. Gelbaya [55] järgi suurendab IVF preeklampsia riski (OR = 1,78; 95% CI 1,05–3,06). Ka Jackson *et al.* [56] järgi oli ART-ravi saanud naistel preeklampsia risk suurem (OR = 1,55; 95% CI 1,23–1,95).

Platsenta eesasetsemise risk suureneb ART-raseduse korral võrreldes spontaanse rasedusega 4,8 korda. See platsenta seadumus arvatakse põhjustavat 12% rasedusega seotud suurtest verejooksudest [54]. Myers *et al.* [51] järgi tõstab kehaväline viljastamine platsenta eesasetsemise sagedust 5,5 korda (95% CI 4,4–7,0).

Källén *et al.* [54] andmetel suureneb ART-patsientidel platsenta enneaegse irdumisega seotud risk 120%, vaginaalsünnitusega seotud veritsusrisk 40% ja enneaegsete lootekestade rebendi risk 150% [54]. ART-patsientidel on ka sagedam nii ektoopiliste kui ka heterotoopiliste raseduste esinemine [51].

Mitmikraseduse puhul on ema surma risk 2,5 korda suurem kui ühe lootega raseduse korral [55]. Kuna IVFi puhul on tõenäosus mitmikraseduste tekkeks suurem kui spontaanse raseduse puhul, siis mitmikrasedus on tõsine IVFiga seotud oht naise tervisele.

Viljatusravimeid seostatakse ka rinna-, endomeetriumi- ja munasarjavähiga, sest nende vähihaiguste kulg on seotud naise hormonaalse seisundiga. Klip *et al.* [57] on uurinud vähi ja IVFi seost ning leidnud, et kui võtta arvesse ka viljatuse põhjuseid, siis endomeetriumi- ja munasarjavähi risk suureneb IVF-protseduuri järgselt ainult hormonaalsete häiretega naistel. Samuti ei ole leitud, et gonadotropiinide kasutamine tõstaks rinna- või munasarjavähi riski [57, 58, 51].

5.2. Ohud lapsele

Kehavälise viljastamise peamiseks ohuks on mitmikrasedused ja -sünnitused, mille puhul suureneb enneaegse sünni risk ja esineb komplikatsioone sagedamini kui üksikraseduste ja -sünnituste puhul. McDonald *et al.* [59] järgi oli IVFi teel viljastatud lastel 1,84 korda suurem risk enneaegseks (< 37 rasedusnädalal) sünniks (95% CI 1,54–2,21) ja 1,6 korda suurem risk madalaks (< 2500 g) sünnikaaluks (95% CI 1,29–1,98). IVF-lastel sünnikaal oli keskmiselt 97 g madalam (95% CI 33–161 g) ja üsasisene kasvuaeg 0,6 nädalat lühem (95% CI 0,4–0,9) [59].

USA statistika põhjal lõppes mitmikrünnitusega 1,5% spontaansetest rasedustest ja 50% ART-rasedustest [60]. Sügavalt enneaegsete sünnituste (20.–27. gestatsiooninädalal) osakaal IVF-lastel seas oli Euroopas 2007. a 1% üksikrünnituste, 3,2% kaksikrünnituste ja 11,8% kolmikrünnituste puhul. 28.–32. gestatsiooninädalal sündis 2,7% üksiklastest, 11,1% kaksikutest ja 35,7% kolmikikutest. USAs sündis 2009. a ART-kaksikutest 60% ja 98% ART-kolmikikutest enneaegsetena [38]. Ligi 56%-l kaksikutel ja 92%-l kolmikutel oli madal sünnikaal (< 2500 g) [11]. Helmerhorsti [61] järgi oli üksikrünnituse puhul risk enneaegseks sünnituseks (< 37 nädalal) ARTi korral 2,04 korda suurem (95% CI 1,80–2,32). McDonald *et al.* [62] järgi oli ka IVF-kaksikutel suurem risk sündida enneaegsena (RR = 1,23; 95% CI 1,09–1,41) ja madalama sünnikaaluga (RR = 1,14; 95% CI 1,06–1,22) kui spontaansel teel eostatud kaksikutega.

IVFi järel sündinud lapsi hospitaliseeritakse sagedamini (OR = 1,84; 95% CI 1,76–1,92). Diagnoosidest on sagedasemad neuroloogiliste haiguste (tserebraalparalüüs, epilepsia), astma, infektsioonide, tuumorite ja kaasasündinud väärarengute esinemine [51]. Ludwig *et al.* [63] ülevaateartikkel jäeldab erinevate uuringute andmete põhjal, et tserebraalparalüüsi risk on IVF-lastel 1,7–2,8 korda kõrgem. Ericson *et al.* [64] järgi on epilepsia tõttu hospitaliseerimise risk IVF-lastel 1,5 korda kõrgem.

Samal ajal on neuroloogilise arengu uuringud kuni kaheaastastel lastel näidanud, et ART-lapsed ei erine loomulikult eostatud eakaaslastest, kuid neuroloogiliste häirete tekke tõenäosust suurendavad pigem enneaegsus ja madal sünnikaal [65].

Lapsea kasvaja uurimisel ei ole leitud suuremat riski IVF-lastel ei Taani (SIR = 1,14; 95% CI 0,8–1,5), Hollandi (SIR = 0,99; 95% CI 0,35–2,80) ega Austraalia (SIR = 1,39; 95% CI 0,40–4,77) uuringutes [51].

5.3. Kokkuvõte IVFi riskidest

Siinkohal esitatakse kahe suuremahulisema uuringu tulemused. Tabelis 4 esitatud terviseriskid pärinevad metaanalüüsist [56], mis koostati 15 retrospektiivse uurimuse põhjal. Need uurimused käsitlesid perinataaltulemusi ARTi teel ja spontaanselt viljastunute puhul. Kokku võrreldi 12 283 IVFi ja 1,9 mln spontaanse viljastumise järel sündinud last.

Tabel 4. Terviseriskide sagedus Jackson *et al.* [56] järgi

Terviserisk	Sagedus ART-rühmas %	Sagedus populatsioonis %	OR (95% CI)
Perinataalsuremus	1,9	0,7	2,19 (1,61–2,98)
Enneaegsus	11,5	5,3	1,95 (1,73–2,20)
Sünnikaal < 2500 g	9,5	3,8	1,77 (1,4–2,20)
Sünnikaal < 1500 g	2,5	1,0	2,70 (2,31–3,14)
SGA*	14,6	8,9	1,6 (1,25–2,04)
Surnultsünd	1,2	0,9	2,55 (1,78–3,64)
Preeklampsia	10,3	3,8	1,55 (1,23–1,95)
Vaginaalne veritsus	16,6	2,9	2,52 (1,93–3,29)
Rasedusdiabeet	6,8	4,7	2,00 (1,36–2,99)
Keisrilõige	26,7	19,5	2,13 (1,72–2,63)
Hospitaliseerimine	17,8	7,8	1,60 (1,30–1,96)
Neonataalsurm	0,6	0,3	2,04 (1,23–3,38)

* SGA (ingl *small for gestational age*) – gestatsioonivanuse kohta liiga madala sünnikaaluga lapsed

Rootsi registril põhinev uurimus [54] võrdles 1982.–2001. sündinud 13 261 ARTi ja 2 013 633 spontaanse viljastumise järel sündinud last. IVF-raseduste alla on arvatud vaid sünnitusega lõppenud rasedused. Tabelis 5 on ära toodud hospitaliseerimisega seotud diagnoosid, seega ei pruugi tabel mõne haiguse puhul (nt varane rasedusaegne veritsus) peegeldada haiguse tegelikku esinemissagedust.

Tabel 5. Terviseriskide sagedus Källén *et al.* [54] järgi

Terviserisk	Sagedus ART-rühmas %	Sagedus populatsioonis %	OR (95% CI)
Varane rasedusaegne veritsus	2,1	0,5	4,6 (4,1–5,2)
Ovaariumi torsioon	0,08	0,01	11,0 (5,7–20)
Trombemboolilised komplikatsioonid	0,04	0,03	1,2 (0,5–2,7)
Keisrilõige	32,0	12,0	1,4 (1,3–1,4)
Preeklampsia	7,4	2,8	1,6 (1,5–1,7)
Platsenta enneaegne irdumine	0,6	0,3	2,2 (1,7–2,7)
Platsenta eesasetsus	1,3	0,3	3,7 (3,2–4,2)
Enneaegne lootekestade rebenemine	4,4	1,4	2,5 (2,3–2,8)
Veritsus seoses vaginaalsünnitusega	12,0	7,1	1,4 (1,4–1,5)

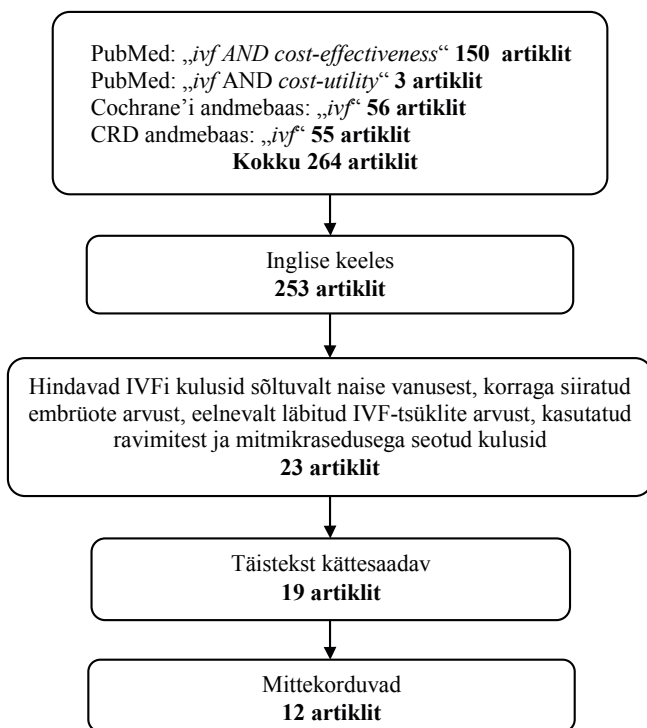
Rasedusaegsetest komplikatsioonidest suurendab ART rasedusaegse veritsuse, platsenta eesasetsuse ja preeklampsia riski. Perinataalriskidest suurendab ART madala sünnikaalu, enneaegsuse ja perinataalsuremuse riski. Samuti on suurem neonataalsuremuse risk (vt tabel 5).

IVF-lastel esineb sagedamini tserebraalparalüüsi ja kaasasündinud väärarenguid. Osa uuringuid toob välja laste sagedasema hospitaliseerimise erinevate haiguste tõttu.

Tuleb arvestada, et viljatuse iseloom võib olla riskifaktoriks mitmete haiguste tekkele. Enamikku ART-riske ei ole võimalik vähendada ega vältida, kuid kindlasti saab mõjutada mitmikrasedusest ja mitmikute sünnist tulenevaid riske kasutades ühe embrüo siirdamist.

6. Kehavälise viljastamise kulud ja kuluefektiivsus

IVFi kulude ja kuluefektiivsuse andmete leidmiseks otsiti PubMedi andmebaasist artikleid märksõnadega „*ivf AND cost-effectiveness*” ja „*ivf AND cost-utility*“. Cochrane'i andmebaasist otsiti artikleid märksõna „*ivf*” järgi. Yorki Ülikooli hallatavas andmebaasis *Centre for Reviews and Disseminations* (CRD) tehti otsing märksõnaga „*ivf*” ja tulemuste seast valiti välja publikatsioonid, mille tüübiks oli tervisetehnoloogia hindamine (*health technology assessment*) või majanduslik hindamine (*economic evaluation*). PubMedi ja CRD andmebaasist kaasati raportisse alates 2000. a avaldatud publikatsioonid. Kokku leiti kirjanduse otsingu tulemusena 264 artiklit, millest pealkirjade ja seejärel lühikokkuvõtete järgi selekteeriti siinses ülevaates kasutamiseks artiklid, mis käsitlesid IVFi kulusid sõltuvalt vanusest, tsükli järjekorranumbrist ja siiratud embrüote arvust, ning artiklid, mis käsitlesid mitmikega seotud kulusid.



Joonis 8. Ülevaatesse kaasatud artiklite selektsioon

IVFi kulud esitatakse tavaliselt ühe raseduse või elussünni kohta [66] ja täiendkulu tõhususe määr (ICER) arvutatakse ühe lisanduva raseduse või sünni kohta. Võimalik on arvutada ICER ka ühe lisanduva kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta naistel. Seejuures eeldatakse, et viljatu naise elukvaliteet on väiksem kui 1.

Eri uuringutes on IVFi kulud erinevad, sest uurimused võivad erineda naiste vanuse, tsüklite arvu ja ravimite kasutamise poolest. Eeskätt sõltub kogukulu sellest, kas peale protseduuride kulude võetakse arvesse viljatusravimite kulusid, tüsistuste ravi, rasedusaegse jälgimise, sünnitusjärgse perioodi kulusid ja vastsündinuga ravikulusid. Mladovsky *et al.* [67] järgi sõltub IVFi kuluefektiivsus neljast peamisest tegurist: ravi eeldatav efektiivsus, ravi maksumus, naise vanus ja mitmikraseduste arv.

6.1. Kulud sõltuvalt naise vanusest ja läbitud tsüklite arvust

Klemetti *et al.* 2007 [68]

Uurimuses kirjeldati Soome ravikindlustuse andmete põhjal 1996.–1998. a kehavälisele viljastamisele kulutatud ressursside jaotumist naise vanuse järgi. Arvesse võeti protseduuride ja ravimite kulud ja nii ravikindlustuse kui ka patsiendi kantud kulud. Uuringu tulemusena selgus, et üle 40-aastaste vanuserühmas on kulu ühe elussünni kohta enam kui kolm korda kõrgem kui 20–29-aastaste seas (vastavalt 40 660 ja 12 850 eurot).

Tabel 6. Kulu elussünni kohta sõltuvalt ema vanusest [68]

Vanus	Ühe elussünni kohta läbitud tsüklite arv	Kulu ühe sünni kohta €
20–29	4,7	12 850
30–34	6,0	13 660
35–39	7,8	17 830
40+	17,4	40 660

Griffiths *et al.* 2010 [69]

Selles uurimuses analüüsiti 2002. a 1–3 IVF tsüklit läbinud Austraalia naise andmeid, mille kohta oli koostatud otsustuspuu mudel. Arvesse võeti ainult protseduuride kulud, st nii ravikindlustuse kui ka patsiendi tasutud arved.

Vanuserühmas 30–33 a olid elussünni tõenäosused värskes IVF-tsüklis sõltuvalt tsükli järjekorranumbrist vastavalt 0,81, 0,77 ja 0,76. Teises vanuserühmas (34–37 a) oli elussünni tõenäosus kõikide tsüklite puhul 0,78, kolmandas vanuserühmas (38–41 a) kõikide tsüklite puhul 0,67 ja neljandas vanuserühmas (42–45 a) esimeses tsüklis 0,72 ja teises 0,31. Kuna elussünni tõenäosus oli nendes rühmades erinev, erinevad ka kulud elussünni kohta.

Mudelis arvestatud kulud elussünni kohta on esitatud tabelis 7. Uurimuse tulemusena saab väita, et kulu elussünni kohta kasvab igal juhul ema vanuse kasvades ja olenevalt vanusest mõnel juhul ka tsükli järjekorranumbriga kasvades.

Tabel 7. Kulud Austraalia dollarites elussünni kohta sõltuvalt ema vanusest ja läbitud tsüklite arvust [69]

Ema vanus	1. tsükkel		2. vs. 1. tsükkel		3. vs. 1. tsükkel	
	Kulud	(95% CI)	Kulud	(95% CI)	Kulud	(95% CI)
30–33	27 373	(25 787 – 29 181)	30 098	(27 535 – 32 785)	31 986	(28 156 – 36 521)
34–37	32 564	(30 708 – 34 692)	32 564	(30 708 – 34 692)	32 564	(30 708 – 34 692)
38–41	51 635	(47 195 – 56 816)	51 635	(47 195 – 56 816)	51 635	(47 95 – 56 816)
42–45	130 951	(93 030 – 195 935)	187 515	(117 925 – 3 26 867)	–	–

– andmed puuduvad

6.2. Kulud sõltuvalt siirdatud embrüote arvust

Fiddlers *et al.* 2007 [70]

Süsteemaatiline ülevaade kirjeldas kuluefektiivsuse kohta avaldatud uurimusi. Kõigis uurimustes oli arvatud ICER lisanduva elussünni kohta. Kõikides artiklisse kaasatud uurimustes, v.a ühes [45], oli DET küll efektiivsem kui SET, kuid ka kallim. DETi korral oli täiendav kulu tervishoiu rahastaja perspektiivist ühe lisanduva elussünni kohta 8399 kuni 30 571 eurot. Kui analüüsi kaasati ka külmutatud embrüo siirdamine esialgse värske SETi järel, siis oli DET endiselt efektiivsem ja kulukam, kuid ICERi väärtus tõusis 30 571 eurolt 74 634 eurole. Efektiivsuse, kulude ja kuluefektiivsuse kohta eri uuringutes annab ülevaate tabel 8.

Tabel 8. Kahe embrüo ja ühe embrüo siirdamise kulude, efektiivsuse ja kuluefektiivsuse võrdlus [70]

Perspektiiv	Allikas	eSET/ DET	Kulud €	Efekt %	Kulu efekti kohta €	ICER (DET vs eSET)	
Tervishoiu rahastaja perspektiiv, sh külmutatud embrüod	Thurin <i>et al.</i> 2006 [71]	eSET	9467	38,8	24 399	74 634	
		DET	12 527	42,9	29 200		
Tervishoiu rahastaja perspektiiv, v.a külmutatud embrüod	Gerris <i>et al.</i> 2004 [45]	eSET	7753	37,4	20 730	eSET kulusäästev	
		DET	12 010	36,6	32 815		
	Lukassen <i>et al.</i> 2005 [72]	eSET	3396	25,9	13 059		17 804
		DET	5176	35,8	14 378		
	Thurin <i>et al.</i> 2006 [71]	eSET	7618	27,6	27 627		30 571
		DET	12 291	42,9	28 651		
Fiddlers <i>et al.</i> 2006 [73]	eSET	4939	20,8	23 745	8399		
	DET	6518	39,6	16 460			
Ühiskonna perspektiiv, sh külmutatud embrüod	Thurin <i>et al.</i> 2006 [71]	eSET	11 094	38,8	28 593	93 261	
		DET	14 925	42,9	34 791		
Ühiskonna perspektiiv, v.a külmutatud embrüod	Thurin <i>et al.</i> 2006 [71]	eSET	10 555	27,6	31 990	38 121	
		DET	18 338	42,9	34 151		
	Fiddlers <i>et al.</i> 2006 [73]	eSET	7547	20,8	36 283		19 650
DET	11 241	39,6	28 386				

Dixon *et al.* 2008 [74]

Otsustuspuu mudeli abil hinnati eri embrüosiirdamisstrateegiate kuluefektiivsust Ühendkuningriigi viie viljatusravi kliiniku andmetel 2003.–2005. a kohta. Arvesse võeti IVF-protseduuride kulud, rasedusaegsed kulud, ema ja lapse sünnitusjärgsed kulud ning lapse ravikulud viie aasta jooksul pärast sündi.

Kõigis vanuserühmades oli SET kõige vähem efektiivne, sellele järgnes SET + fSET (ühe külmutatud embrüo siirdamine, kui naine ei sünnita värsket SETi järel). Kõi-

ge efektiivsem strateegia oli selle uurimuse kohaselt DET. Arvestades ka mitmike sünniga seotud kulusid, oli kõige kallim strateegia DET. SET+fSET-strateegia ICER võrreldes SETiga kasvas vanusega ja oli 18 000 Inglise naela alla 30-aastaste seas ning 21 000 naela 36–39-aastaste seas. DET-strateegia ICER võrreldes SET + fSET strateegiaga vähenes vanuse kasvades – vanuserühmas 36–39 oli DET efektiivsem ja odavam kui SET + fSET ja seega säästlikum strateegia. Erinevate starteegiatega efektiivsusest, kuludest ja kuluefektiivsusest annab ülevaate tabel 9.

Tabel 9. Kahe embrüo ja ühe embrüo siirdamise kulude, efektiivsuse ja kuluefektiivsuse võrdlus 2003.–2004. a andmetel [74]

Emavanus	Strateegia	Elussünni määr	IVF-kulu £	Muud kulud £	Kogukulu £	ICER £
< 30	SET	0,171	2242	1193	3435	–
	SET + fSET	0,243	2970	1801	4771	18 463
	DET	0,308	2242	3193	5435	10 339
30–35	SET	0,156	2242	1070	3312	–
	SET + fSET	0,218	2893	1510	4493	19 240
	DET	0,284	2242	2794	5036	8184
36–39	SET	0,115	2242	792	3034	–
	SET + fSET	0,172	3006	1213	4219	21 029
	DET	0,213	2242	1964	4206	-317

Veleva et al. 2009 [75]

Soomes Oulu Ülikoolis korraldatud IVF-protseduuride seas eristati kaks ajajärku: 1995.–1999. a protseduurid, kus vaid 4,2% naistest läbisid SET-tsüklid (seda perioodi nimetatakse uurimuses DET-perioodiks) ja 2000.–2004. a protseduurid, millest 46,2% olid eSET-tsüklid (seda perioodi nimetatakse uurimuses eSET perioodiks).

eSET-perioodil oli kumulatiivne elussünni määr (aegsete sündide puhul) naise kohta kõrgem (41,7% vs. 36,6%, $p = 0,04$) ja mitmike sünnimäär madalam (8,9% vs. 19,6%, $p = 0,0001$) kui DET-perioodil. Elussünni tõenäosused kuluefektiivsuse analüüsis olid vastavalt 0,261 eSET- ja 0,243 DET-perioodil. Kulu naise kohta oli 4584 eurot eSET-perioodil ja 4942 DET-perioodil. ICERi väärtuseks kujunes –19 889 eurot ehk eSET oli kulusäästev strateegia.

Scotland *et al.* 2011 [76]

Uuringus kasutati kolme Šoti viljatusravi kliiniku andmeid aastatest 1997–2007, mille põhjal koostati simulatsioonimudel. Mudeli väljundiks olid QALYd ühe ja kahe embrüo siirdamise korral. Kui vaadata viljatust kui piirangut täiesti terve elu elamiseks ja viljatusravi meetodeid kui viise elukvaliteedi parandamiseks, on võimalik arvutada ARTiga võidetud QALYd. QALYde arvutamisel tuleb peale õnnestunud IVF-protseduuriga võidetud QALYdele arvesse võtta ka viljatusravi võimalikke komplikatsioone, mille tõttu elukvaliteet hoopis väheneb. Sellist lähemist on kasutatud ka NICEi viljatusravi ravijuhendis.

Kumulatiivne sünnimäär oli DET-rühmas kõrgem kui eSET-rühmas. DET oli kallim strateegia, kuid selle korral oli ka võidetud QALYde arv suurem. DETi ICER oli eSETiga võrreldes sõltuvalt vanusest kas 28 263 Inglise naela (32-aastaste seas), 21 722 naela (36-aastaste seas) või 20 278 naela (39-aastaste seas). Uuringus on lähtutud naise vanusest ravi alguses.

Tabel 10. Kahe embrüo ja ühe embrüo siirdamise kulude, efektiivsuse ja kuluefektiivsuse võrdlus [76]

Vanus	Strateegia	Keskmine kulu £	Kulude erinevus	Efektiivsus QALYd	Efektiivsuse erinevus	ICER (£/QALY)
32	eSET	11 190	2215	13 226	0,078	28 263
	DET	13 405		13 304		
36	eSET	10 451	1282	13 077	0,059	21 722
	DET	11 732		13 136		
39	eSET	9209	1181	12 933	0,058	20 278
	DET	10 390		12 991		

Uuringus järeldati, et eSETi tuleks eelistada 36-aastaste ja nooremate naiste puhul. DET on seda kuluefektiivsem, mida vanem naine on, seega tuleks seda meetodit kaaluda vanemates vanuserühmades.

Fiddlers *et al.* 2009 [77]

Uurimuses koostati erinevate IVF-strateegiate kuluefektiivsuse võrdlemiseks Markovi mudel. Mudelis tähistab SET ühe ja DET kahe embrüo siirdamist ning STP (standardprotokoll) ühe embrüo siirdamist alla 38-aastastele naistele ja kahe embrüo siirdamist ülejäänud naistele. Efekt oli elussünd ja ICER arvutati ühe li sanduva elussünni kohta.

Tabelis 9 on kajastatud Monte Carlo simulatsiooni tulemused. Mudel näitab, et kolmandale (SET + STP + DET) ja neljandale (SET + 2 × DET) strateegiale tuleb eelistada viiendat strateegiat (3 × STP) ja kuuendale strateegiale (STP + 2 × DET) seitsmendat strateegiat (3 × DET), sest need strateegiad on efektiivsemad ja ICER on nende puhul väiksem. Uuringus koostatud kuluefektiivsuse analüüsi tulemuse-na leiti, et konkreetse strateegia valik sõltub aga sellest, kui palju on ühiskond valmis ühe lisanduva sünni eest maksma.

Tabel 11. Embrüosiirdamise strateegiate efektiivsus, kulud ja kuluefektiivsus ühe elussünni kohta [77]

Number	Strateegia	Efektiivsus* %	Kulu** €	ICER €
1	3 × eSET	39,6	16 381	–
2	eSET + 2 × STP	43,3	16 655	7405
3	eSET + STP + DET	44,3	17 092	43 700
4	eSET + 2 × DET	45,7	17 440	24 857
5	3 × STP	47,5	16 999	8190
6	STP + 2 × DET	49,9	17 444	18 542
7	3 × DET	53,4	18 046	17 746

* Efektiivsus on keskmine elussünni tõenäosus naise kohta, kes alustab IVF-ravi

** Kulu ühe ravi saava naise kohta

Bhatti *et al.* 2008 [78]

Markovi mudel koostati tervishoiu rahastaja perspektiivist. Mudelis võeti arvesse nende naiste andmeid, kellele oli tehtud kuni kolm embrüosiirdamist, seejuures arvestati nii värske kui ka külmutatud embrüo siirdamisega. Analüüsi kaasati IVF-ravi ja ravimite kulud. DETi korral kujunes elussünni maksumuseks 14 409 dollarit ja SETi korral 109 385 dollarit. Ka tundlikkuse analüüsi tulemusena, kus eeldati erinevaid raseduse ja sünnituse tõenäosusi, oli DETi korral kulu ühe sünni kohta madalam (26 429 – 81 032 dollarit) kui SETi korral (50 330 – 336 770 dollarit).

Health Quality Ontario 2006 [79]

Markovi mudelis võrreldi SET- ja DET-strateegiate kulusid ühe sünni kohta kolme embrüosiirdamise protseduuri korral. Kui siirdamisel olid kasutusel ainult värsked embrüod, oli kulu ühe elussünni kohta SET-strateegia korral 46 000 Kanada dollarit ja DET-strateegia korral 20 000 dollarit. Kui teisel ja kolmandal siirdamisel kasutati külmutatud embrüoid, olid kulud vastavalt 34 000 ja 18 000 dollarit.

De Sutter *et al.* 2002 [80]

Otsustuspuu mudelis kasutati Genti Ülikooli Haigla 2001. a kuluandmeid. Kulu ühe sündinud lapse kohta oli ühe embrüo siirdamise korral 9520 – 12 254 eurot ja kahe embrüo siirdamise korral 9511 – 12 934 eurot. Kuigi SETi puhul on lapse sünniks vaja läbida rohkem tsükleid, on kaksikute arv SETi puhul väiksem, mistõttu olid raseduse jälgimise kulud ja vastündinu ravikulud väiksemad. Seetõttu ei ole ka kahe strateegia kuludes olulisi erinevusi.

Kokkuvõtte embrüote arvu mõjust IVFi kuluefektiivsusele

Suurem osa uuringutest kinnitavad, et kahe embrüo siirdamine on efektiivsem – suurem on nii elussündide kui ka QALYde arv. Samas on kahe ümbrüo siirdamine kallim kui ühe embrüo siirdamine. Andmed ühe sünni kulude kohta on erinevad – mõnes uuringus on DETi korral ühe sünni hind madalam kui SETi korral, teised uuringud väidavad vastupidist. Erinevused tulenevad sellest, milliseid kulusid ja kui pikalt pärast lapse sündi on arvesse võetud.

Kui vaadelda kuluefektiivsust, on ICER (ühe lisanduva sünni maksumus) DET-strateegia korral vahemikus 8399 – 93 261 eurot. Kahe uuringu järgi oli SET kulusäästev strateegia [45, 75]. ICER sõltub naise vanusest ja väheneb naise vanuse kasvades, sest vanemate naiste puhul on väheneb rasestumise tõenäosus, mis on suurem kahe embrüo siirdamise korral.

Tabel 12. Kokkuvõtte IVFi kuludest ja kuluefektiivsusest sõltuvalt siiratud embrüote arvust

Uuring	Riik	Kulu sünni kohta		ICER
		SET	DET	
Fiddlers <i>et al.</i> 2007 [70]	Erinevad	13 059 – 36 283 €	14 378 – 34 791 €	–532 125 – 93 261 €
Dixon <i>et al.</i> 2008 [74]	Inglismaa	20 088 – 26 383 £	17 646 – 19 746 £	11 959 – 14 599 £
Velea <i>et al.</i> 2009 [75]	Soome	17 563 €	20 337 €	–19 889 €
Bhatti <i>et al.</i> 2008* [78]	Kanada	109 385 \$	14 409 \$	–
Ontario <i>et al.</i> 2006* [79]	Kanada	34 000 – 46 000 \$	18 000 – 20 000 \$	–
DeSutter 2002** [80]	Erinevad	9520 – 12 254 €	9511 – 12 934 €	–

* ICER ei olnud arvatatud;

** Kulu lapse kohta; – andmed puuduvad

6.3. Mitmikraseduse mõju kuludele

Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment 2005 [81]

Keskmiised kulud arvutati Århusi Ülikooli Haigla nende patsientide ravikuludest, kes rasedusid IVFi või IUI teel. Uuringusse kaasati naised, keda raviti vahemikus 1.04.2002–31.03.2003. Kulu üksiklapse kohta oli 47 787 Taani krooni ja ühe kaksiku kohta 50 380 Taani krooni. Kaksikute puhul tõstis kulusid intensiivravi neonataalses perioodis, millele kulus keskmiselt 28 006 Taani krooni. Üksikraseduse korral kulus vastsündinu intensiivravile keskmiselt 3558 krooni.

Tabel 13. Üksik- ja mitmikraseduse kulude võrdlus Taani kroonides

	Üksikrasedus (n = 146)	Kaksikrasedus (n = 49)
	Keskmine kulu ühe raseduse kohta	Keskmine kulu ühe raseduse kohta
Antenataalne faas		
raseduskontroll perearsti juures	721	686
ämmaemanda visiit	321	205
ultraheliuuring	5305	9905
ambulaatoorsed visiidid ja haiglaravi	3851	5893
Sünnitus		
sünnitus (vaginaalne/keisrilõige)	12 292	13 473
Neonataalne faas		
vastsündinu intensiivravi	3558	28 006
ambulaatoorsed visiidid	401	512
pereõde visiidid	639	640
perearsti vastuvõtud	266	193
Naise kulud		
ravimid	114	303
transport visiitidele	434	588
Otsesed kulud kokku	27 903	60 449
Kaudsed kulud	19 884	40 311
Otsesed ja kaudsed kulud kokku	47 787	100 767

Ledger et al. 2006 [82]

Ühendkuningriigis 2000. a sündinud IVF-lastest kohordis võeti arvesse rasedusaegsed kulud ja sünnituskulud ning ema ja lapse ravikulud aasta jooksul pärast lapse sündi. Üksiklapse kulu *National Health Service* (NHS) jaoks oli 3313 Englise naela. Kaksikutega seotud kulud olid NHSi jaoks ligi kolm korda suuremad (9122 naela) ja kolmikutega seotud kulud ligi 10 korda suuremad (32 354 naela).

Kuigi kolmikuna sündis vaid 2% IVF-lastest, olid nendega seotud kulud 10,6% NHSi sünnituste kogukuludest. Kaksikuid oli 25% ja nende kulud olid 43% kogukuludest. Seega oli 54% NHSi kuludest IVF-lastele seotud mitmikuga, kuigi mitmiksünnid moodustasid 27% kõigist sündidest.

Kaksikraseduse kulud on kõrgemad kui üksikraseduse kulud. Seda kinnitasid ka eelmises peatükis tutvustatud uuringud, kus kahe embrüo siirdamise korral oli tsükli hind enamikes uurimustes suurem kui ühe embrüo siirdamise korral.

6.4. NICEi kuluefektiivsuse mudelid

NICEi viljatusravi ravijuhendis [12] on esitatud terviseökonomika (ingl *health economics*) simulatsioonimudelid, mis hindavad IVFi kuluefektiivsust. Kokku koostati sisendite erinevaid väärtusi arvestades 198 mudelit, mis võtsid arvesse viljatuse eri põhjuseid (6 eri väärtust), viljatuse kestust (11 eri väärtust) ning eelnevate raseduste ja viljatusravi tsüklite olemasolu (3 eri väärtust). Mudeli väljund on kajastatud QALYdes. Eeldatakse, et viljatu naise tervises seisund ei ole väärtusega 1 QALY, vaid see on kahanenud 0,07 QALY võrra [76].

Kuluefektiivsuse piiriks seati 30 000 Englise naela ja selle järgi ei ole IVF kuluefektiivne ühelgi juhul 43-aastaste ja vanemate naiste seas. IVF on kuluefektiivne 39-aastaste ja nooremate naiste seas. 40–42-aastastel naiste puhul on kuluefektiivne ühe IVF-tsükli läbimine.

6.5. Kokkuvõte IVFi kuluefektiivsusest

Kuna IVFi efektiivsus naise vanuse kasvades väheneb, siis kulu ühe elussünni kohta vastavalt suureneb. Soome andmetel tehtud kuluanalüüsi järgi oli 20–29-aastaste naiste rühmas kulu ühe elussünni kohta 12 850 eurot ja üle 40-aastaste seas üle kolme korra kõrgem – 40 660 eurot.

Kahe embrüo siirdamise korral on ICER ühe lisanduva elussünni kohta erinevate allikate põhjal 8399–93 261 eurot. Kuluefektiivsuse analüüsid näitasid, et kahe embrüo siirdamine on efektiivsem kui ühe embrüo siirdamine, kuid sellega kaasnevad ka suuremad kulud. Kulude kasv tuleneb sellest, et kahe embrüo siirdamise korral esineb enam mitmikrasedusi ja mitmiksünde, millega on seotud suuremad kulud.

NHSi analüüsi järgi on üksiklapsega seotud kulud kolm korda väiksemad kui kaksikutega seotud kulud. Kuluefektiivsuse analüüside tulemused erinevad suu-
resti, sest analüüsil võib arvesse võtta ainult IVF-protseduuride ja ravimite kulusid, aga ka raseduse jälgimise, tüsistuste ja sünnitusega seotud kulusid. Samuti võib arvesse võtta lapse ja ema hoolduskulusid ainult kohe pärast sünni või pikema perioodi jooksul.

7. Kehaväline viljastamine Eestis

Kehavälise viljastamise raviteenuste osutamist ja rahastamist reguleerivad Eestis kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus (1997), rakkude, kudede ja elundite kaitsemise ja siirdamise seadus (2002) ning ravikindlustuse seaduse alusel kehtestatud valitsuse määrus „Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu“. Ravikindlustatud naiste kehavälisest viljastamisest rahastatakse Eesti Haigekassa ravikindlustuse eelarvest ja riigieelarvest ning osa ravimikuludest on patsiendi enda kanda.

7.1. Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus

Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus võeti vastu 1997. a. Seaduse alusel on Eestis lubatud kunstlikult viljastada kuni 50-aastast teovõimelist naist tema enda soovil. Kunstlikuks viljastamiseks peab olema meditsiiniline näidustus, kuid sisuliselt tähendab see naise soovi seda teenust kasutada, sest Eestis ei kehtesta seadus naise perekonnaseisust või seksuaalsest orientatsioonist sõltuvaid piiranguid. Kehaväline viljastamine on lubatud ka üksikutele ja homoseksuaalsetele naistele. Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seaduse alusel on Eestis lubatud nii munakuu seemnerakkude doonorlus, kuid ei ole lubatud asendusemadus. Eesti seadused ei sea piiranguid tsüklite arvule, kuid korraga võib siirata kuni kolm embrüot.

1997. a vastu võetud seaduse alusel kehtestati sotsiaalministri määrus loeteluga kunstliku viljastamise meditsiinilistest vastunäidustustest, mille hulka kuulusid muuhulgas sellised haigused nagu tuberkuloos, äge viirushepatiit, epilepsia, silma võrkkesta irdumine, glaukoom, rasked kuulmishäired. Vastunäidustuste loetelu tühistati 2011. a ja kunstliku viljastamise teenused muutusid kättesaadavaks suuremale hulgale naistele.

Esialgul ei reguleerinud kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus kehavälise viljastamise hüvitamist. 2006. a kiitis valitsus heaks arengukava „Viljatusravi toetamine 2007–2010“. Vastavalt sellele dokumendile sai valitsuse üheks eesmärgiks nii kompenseeritavate kunstliku viljastamise tervishoiuteenuste arvu suurendamine kui ka kompenseeritavate teenuste lisamine (viljatusravi toetamine). Arengukava alusel täiendati kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadust, milles sätestati protseduuridega seotud ravimikulutuste hüvitamine.

Seadusemuudatuse alusel hakati kuni 40-aastastele ravikindlustatud naistele osaliselt hüvitama kehavälise viljastamise protseduuridega seonduvatele ambulatoor-

seks raviks vajalikele Eesti Haigekassa ravimite loetellu kuuluvatele retseptiravimitele tehtud kulutusi kuni 10 000 krooni ulatuses ühe protseduuri kohta. Hüvitist oli õigus taotleda kuni kolme kehavälise viljastamise protseduuriga seotud ravimite eest. Kuna enamik kehavälise viljastamisega seotud retseptiravimitest on Eesti Haigekassa ravimite loetelus 50% soodsumääraga ja 2006. a oli keskmine kulu ravimitele 17 000 krooni, muutus naise omavastutus ravimite soetamisel oluliselt väiksemaks (Rahvastikuministri Büroo 2006). Ravimid hüvitatakse patsiendile tagantjärele Eesti Haigekassale esitatud taotluse alusel ja hüvitisi makstakse välja neli korda aastas. Ühe protseduuri kohta hüvitatav ravimite summa on jäänud samaks ja on praegu 639,12 eurot.

Järjekordne oluline seadusemuudatus jõustus 2008. a, kui seaduses sätestati ka viljatusravi protseduuride hüvitamine. Seni hüvitati viljatusravi protseduure ainult tervishoiuteenuste loetelu alusel. 2008. a sätestati kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seaduses, et kõik kehavälise viljastamise protseduuride ja ravimite kulud hüvitatakse riigieelarvest. 2008. a seadusemuudatus oli väga oluline selle tõttu, et kaotati senine piirang hüvitatavatele tsüklite arvule.

Kui seni hüvitati kuni kolme kehavälise viljastamise tsükli protseduuride ja ravimite kulu, siis alates 2008. a on kuni 40 a naisel õigus piiramatule arvule hüvitatavatele tsüklitele ja õigus taotleda retseptiravimite hüvitamist piiramatu arvu tsüklite eest. Samuti oli naine seni kohustatud kandma 30% kehavälise viljastamise kuludest, kuid alates 2008. aastast on selle omaosaluse eest tasutud riigieelarvest. 2009. a jõustunud seadusemuudatuse alusel hakati kehavälise viljastamise protseduure hüvitama nii Eesti Haigekassa eelarvest kui ka riigieelarvest, kuid see tähendas vaid kulude jagamist kahe allika – ravikindlustuse eelarve ja riigieelarve – vahel ega toonud kaasa muudatusi patsientide jaoks.

Eestis ei ole kehavälise viljastamise patsientidele perekonnaseisust ja seksuaalsest orientatsioonist tulenevaid piiranguid, mis on kehtestatud mitmes Euroopa riigis. Samuti muudab teenuse naistele kättesaadavamaks sugurakkude doonorluse võimaldamine ning teenuste ulatuslik hüvitamine riigieelarvest.

7.2. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu

Tervishoiuteenuste loetelus [83] eristatakse kahte teenust – kehavälise viljastamine (kood 2281K) ja embrüosiirdamine (kood 2208K). Kehavälise viljastamine (2281K) hõlmab järgmisi teenuseid: munasarjade punktsioon ja munarakkude võtmine ning sperma ettevalmistus, *in vitro* viljastamine ja alles jäävate embrüote

külmutamine kaheks kuuks. Embrüosiirdamine (2208K) hõlmab embrüosiirdamisega seotud tegevusi.

Embrüosiirdamise teenust hüvitab Eesti Haigekassa ravikindlustuse eelarvest alates 1999. a, mil embrüosiirdamise teenus (2208K, piirhinnaga 5000 krooni) lisati sotsiaalministri määruse „Ravikindlustuse terviseuuringute ja raviteenuste hinnakiri ning terviseuuringute ja raviteenuste eest tasumise kord“ alusel hüvitatavate teenuste nimekirja. Alguses hüvitas Eesti Haigekassa embrüosiirdamist ainult kuni 35 a naistele kuni kolme kehavälise viljastamise tsükli korral.

Suurema osa kehavälise viljastamise ravikuludest võttis Eesti Haigekassa enda kanda 2004. a, mil tervishoiuteenuste loetellu lisati kehavälise viljastamise teenus (2281K) piirhinnaga 7712 krooni. Siiski kehtestati 2004. a IVF-protseduurile patsiendi omaosalus ja Eesti Haigekassa hakkas hüvitama IVFi kuni 35 a naistele 70% ulatuses kuni kolme kehavälise viljastamise tsükli eest. 2005. a tõsteti kehavälise viljastamise ja embrüosiirdamise protseduuride kulutuste kompenseerimise vanusepiiri 35-lt 40. eluaastani. Sama vanusepiir kehtib Eestis tänaseni.

Kehtivas tervishoiuteenuste loetelus [83] on sätestatud, et kehavälise viljastamise ja embrüosiirdamise korral võtab Eesti Haigekassa kindlustatud isikult tasu maksimise kohustuse üle kuni kolme kehavälise viljastamise tsükli korral. Samuti sätestab loetelu, et kehavälise viljastamise korral on Eesti Haigekassa ülevõetava tasu maksimise piirmäär 70% ja kindlustatud isiku omaosaluseks 30%. Tegelikult kindlustatud isikul omaosalust ei ole, sest riigieelarvest rahastatakse kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seaduse alusel kehavälise viljastamise ja embrüosiirdamise tervishoiuteenused, mis ületavad Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus lubatud. Embrüosiirdamise (2208K) piirhind on 2013. a tervishoiuteenuste loetelu järgi 525,42 eurot ja kehavälise viljastamise (2281K) piirhind 556,46 eurot.

Eesti Haigekassa avaldab tervishoiuteenuste statistikat aastate lõikes oma veebilehel ja hüvitatud protseduurid on esitatud tabelis 14.

Tabel 14. IVF- ja embrüosiirdamise protseduuride arv Eestis 2001–2011 Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste statistika [84] andmetel

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
IVF	–	–	–	270	–	802	1125	1528	1159	1281	1555
Embrüosiirdamine	287	274	287	405	–	921	1197	1725	1420	1563	1872

– andmed puuduvad

7.3. Eesti IVF-lastel kirjeldus Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetel

Ainus süstemaatiline analüüs, mis kirjeldab Eesti IVF-lastel emade sotsiaaldemograafilist tausta, vastsündinute võimalikke tervise mõjureid, perinataalperioodi ning esimese eluaasta suremust, on Kärt Allvee magistratöö "IVF-lapsed Eestis: kohordi kirjeldus ja esimese eluaasta suremus" [85].

Uurimus hõlmas ajavahemikus 2001–2009 sündinud lapsi. Valimi aluseks oli Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmebaas. Analüüsi kaasati vaid esmasünnid ja ema vanus piirati 25–44 täisaastaga. Lisaks kasutati Rahvastikuregistri ja Surma Põhjuste Registri andmeid. Uurimuses käsitleti 28 290 üksiksündi, millest 743 (2,6%) olid IVF-lapsed. Kaksikute kohordis oli kokku 1154 last, kellest 492 (42,6%) olid IVF-kaksikud. Seega kaasati analüüsi kokku aastatel 2001–2009 sündinud 1235 IVF-last.

IVF-lastel emad olid suurema tõenäosusega 35 a või vanemad nii üksiksündide (OR = 6,54; 95% CI 5,52–7,73) kui kaksikute kohordis (OR = 2,88; 95% CI 2,04–4,06). Üksiksünnituste puhul oli IVF-lastel emadel sagedamini keskharidus, nende hulgas oli vähem vabaabi elus või üksikuid naisi ja suurema tõenäosusega olid nad eestlased. Statistiliselt olulist erinevust hariduses ja rahvuses IVF-kaksikute ja spontaanselt eostatud kaksikute emade vahel ei olnud.

Vastsündinute võimalikest tervise mõjuritest oli IVF-lastel suurem keisrilõike šans nii üksiksündide (OR = 2,03; 95% CI 1,74–2,37) kui ka kaksikute kohordis (OR = 1,95; 95% CI 1,41–2,70). IVF-üksiksündide osas esines enam enneaegsust (OR = 1,50; 95% CI 1,14–1,99), sügavat enneaegsust (OR = 2,33; 95% CI 1,38–3,91) ja madalat sünnikaalu (OR = 1,74; 95% CI 1,28–2,37). Ema sotsiaaldemograafilistele tunnustele ja lapse soole kohandatud mudel näitas, et IVF-lastel sünnikaal oli üksiksündide puhul keskmiselt 47 g (95% CI 7–86 g) madalam võrdluskohordi laste sünnikaalust.

Perinataalperioodi ja esimese eluaasta suremuse puhul ei esinenud IVF-lastel seas statistiliselt oluliselt suurenenud surmariski võrreldes spontaanselt eostatud lastega. Üksiksündide puhul ilmnes, et ema vanusel (35–44 vs. 25–34) on oluline efekt nii perinataalsurma riskile (OR = 2,12; 95% CI 1,36–3,30) kui ka esimese eluaasta suhtelisele surmariskile (RR = 2,13; 95% CI 1,23–3,67).

Analüüsi tulemusena selgus, et üksikrasedusest sündinud IVF-lapsed erinesid võrdluskohordist emade sotsiaalse tausta ja võimalike tervise mõjurite osas. Nende

hulgas esines rohkem enneaegseid, sügavalt enneaegseid ja madala sünnikaaluga lapsi. IVF-lapsed sündisid valdavalt keisrilõike teel. IVF-kaksikud sarnanesid spontaansest rasedusest sündinud kaksikutega.

7.4. Andmed IVF-protseduuride arvu ja efektiivsuse kohta

Eestis viivad 2013. a kehavälise viljastamise protseduure läbi viis raviasutust: Ida-Tallinna Keskhaigla naistekliinik, AS Nova Vita, Lääne-Tallinna Keskhaigla reproduktiivmeditsiini keskus, Elite Erakliinik ja Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinik. Raviasutused esitavad oma tegevuse kohta andmeid Ravimiametile, Tervise Arengu Instituudile ning kahele organisatsioonile Euroopas. Alljärgnevalt kirjeldatakse vastavate aruannete alusel kogutavaid andmeid Eesti kohta, mis on osaliselt vastuolulised ja mille erinevustele ei ole seletust.

Tulenevalt rakkude, kudede ja elundite käitlemise ja siirdamise seadusest on kõik käitlejad kohustatud pidama rakkude, kudede ja elundite käitlemise arvestust ning esitama selle kohta üks kord aastas aruande Ravimiametile. See kohustus jõustus 1. jaanuaril 2009. a ja raviasutused edastasid esimesed andmed Ravimiametile 2008. a kohta. Ravimiamet koondab raporteeritud andmed ja edastab need EUROCETi (*European Registry of Organs, Tissues and Cells*), mille andmebaasis on Eesti andmed avaldatud koos teiste Euroopa riikide andmetega. EUROCETi raportis [86, 87] on Eesti kohta avaldatud 2009. ja 2010. a andmed ja EUROCETi statistika on esitatud raportis lisas 5.

EUROCETi andmebaasis eristatakse partner- ja doonorannetusega (kasutati doneeritud seemne- või munarakke või embrüoid) tsüklid. Samuti eristatakse IVF-, ICSI- ja IUI-protseduure ning seda, kui palju on värske ja külmutatud embrüo siirdamisi. EUROCETi [86, 87] andmetel tehti Eestis 2009. a 1910 ja 2010. a 1727 partnerannetusega tsüklit, kui tsükli alguseks arvestada aega, mil naine alustas viljatusravimite võtmist. Suurem osa 2009. a IVFi ja ICSI partnerannetusega tsüklistest olid värsked tsüklid (82%). 2009. a oli Eestis EUROCETi [86, 87] andmetel 216 doonorseemnerakkudega inseminatsiooni, 65 doonormunarakkudega protseduuri ja 30 doonorembrüotega protseduuri.

EUROCETile edastatud andmete järgi sündis Eestis 2009. a tehtud embrüosiirdamiste tulemusena 494 last ja 2010. a protseduuride tulemusena 554 last. EUROCETi [86, 87] andmete kohta tuleb märkida, et neile pole lisatud selgitavaid kommentaare, mistõttu on osa andmetest raske mõista. Peale selle on andmed kohati ka vastuolulised. Näiteks on lisas 5 näha, et 2010. a oli värsket ja külmutatud tsük-

lite summa IVF-meetodil 490, kuid embrüosiirdamiste arv 531. Jääb arusaamatuks, kuidas saab siirdamiste arv olla suurem kui tsüklite arv.

Eesti viljatusravi kliinikud raporteerivad andmeid ühingule *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE), mis koondab Euroopa riikide kehavälise viljastamise statistikat ning avaldab võrdlevaid andmeid. Esimesed andmed edastasid Eesti kliinikud 2008. a kohta ja seni on ESHRE jõudnud avaldada vaid 2008. a koondandmed [16].

ESHRE andmetel oli 2008. a Eestis (andmed pärinevad kolmest kliinikust) kokku 590 IVF-tsüklit ja 1057 ICSI-tsüklit (kokku 1647 tsüklit). Kui võtta arvesse ainult need tsüklid, kus toimus ka munarakkude aspireerimine, siis oli IVF-protseduure 569 ja ICSI-protseduure 1051. Külmutatud embrüo siirdamisi toimus 531-l korral. ESHREle on eesti kliinikud raporteerinud andmed ka IVF-lastest kohta. Neil andmetel sündis 2008. a protseduuride tulemusena Eestis kehavälise viljastamise abil 649 last, mis on 4,1% kõikidest sündidest. Rasestumismäär IVFi (aspiratsiooniga tsüklite) korral oli 38%, ICSI korral 33,7% ja FETi korral 16,2%. Sünnitamis määr oli IVFi korral 30,2%, ICSI korral 27,2% ja FETi korral 11,9% [16].

2012. a pandi viljatusravi kliinikutele kohustus esitada andmeid IVFi ja embrüosiirdamiste kohta Tervise Arengu Instituudile (TAI), kes avaldab need oma veebilehel. Vastavalt TAI [88] andmetele tehti Eestis 2011. a 1966 IVFi ja 2206 embrüosiirdamise protseduuri. Kokku siirati 4038 embrüot, neist 3068 olid värsked ja 970 külmutatud embrüod. 543 siirdamise käigus siirati üks, 1494 protseduuri käigus kaks ja 169 protseduuri käigus kolm embrüot. Andmetest järeldub, et 76% embrüosiirdamiste puhul oli tegemist värskelt embrüo siirdamisega ja kõige sagedamini (68% protseduuride korral) siirati patsiendile korraka kaks embrüot [88].

TAI andmetel toimus Eestis 2011. a 1966 IVF-protseduuri ja Eesti Haigekassa andmetel 1555 IVF-protseduuri. Kuna Eesti Haigekassal on andmed vaid oma hüvitatud protseduuride kohta, võib järeldada, et 20% juhtudest tasus protseduuride eest patsient ise.

Eesti Haigekassa andmetel tehti 2011. a 1872 embrüosiirdamist. Ravimiameti andmete kohaselt [98] tehti samal aastal 2230 ja TAI andmetel 2206 embrüosiirdamist. Siiratud embrüoid oli Ravimiameti andmetel 3618 ja TAI andmetel 4038. Kui võrrelda TAI ja Eesti Haigekassa andmeid, võib järeldada, et 15% embrüosiirdamise protseduuride eest tasusid 2011. a patsiendid ise.

In vitro viljastamise kohta tehakse märke ka lapse sünnikaardile, st andmed IVF-sündide kohta on olemas Eesti Meditsiinilises Sünniregistris [89]. Registri

andmete põhjal on IVFi abil sündinud laste arvu 2011. a majandusaasta aruannetes kajastanud Sotsiaalministeerium [90]. Andmed varasemate aastate sündide kohta on leitavad dokumendist „Ülevaade Vabariigi Valitsuse 2007.–2011. a tegevusprogrammi täitmisest“ [91]. Need andmed on esitatud tabelis 15.

Tabel 15. Aastatel 2006–2011 Eestis sündinud IVF-lapsed Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetel

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Kokku
IVFi abil rasestunud sünnitajate arv*	133	237	276	388	308	293	1635
IVFi abil sündinud laste arv**	169	316	359	484	378	360	2066

* Allikad: TAI 2011 [92], TAI 2012 [89]

** Allikad: Sotsiaalministeerium 2012 [90], Vabariigi Valitsus 2011 [91]

Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmeid on võimalik kõrvutada ESHREle ja EUROCEtile edastatud andmetega. Sünniregistri andmetel sündis Eestis 2008. a IVFi abil 359 last ja ESHRE andmetel 2008. a protseduuride tulemusena 649 last. Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetel sündis Eestis 2010. a IVFi abil 378 last ja EUROCEtile edastatud andmete alusel sündis 2010. a protseduuride tulemusena 554 last. Kuigi protseduuride ja sündide vahel on oluline ajaline nihe, ei saa see olla kirjeldatud erinevuste ainsaks põhjuseks.

7.5. Kehavälise viljastamise kulud Eestis

Eestis hakati embrüosiirdamist ravikindlustuse eelarvest hüvitama 1999. a, kehavälisest viljastamisest 2004. a. 2008. a hakati senist patsiendi omaosalust tasuma riigieelarvest ja kaotati piirang hüvitatavate tsüklite arvule. Viljatusravi ravimitega seotud kulud on hüvitatud alates 2006. a riigieelarvest selleks ette nähtud vahenditest. Hüvitamist korraldab Eesti Haigekassa. Seega on riik aastate jooksul võtnud enda kanda järjest suurema osa kehavälise viljastamise kuludest, mida ei kata ravikindlustus. Samas on kahest allikast rahastamise tõttu raske saada ülevaadet kehavälise viljastamise kogukuludest.

Riigi ja Eesti Haigekassa eelarvest hüvitatud kuludele lisandub veel patsientide omaosalus. Kuigi kuni 40 a ravikindlustatud naisele hüvitab Eesti Haigekassa protseduuride kulud, ei hüvitata doonorsugurakkude kasutamist. Vastavalt Tartu Ülikooli Kliinikumi hinnakirjale maksab doonormunarakkude kasutamine 511,29

eurot [93]. Lääne-Tallinna Keskhaigla veebilehe järgi maksab doonorseemnerakude kasutamine 140,75 eurot [94].

Ka ravimeid hüvitatakse riigieelarvest vaid osaliselt. Pikka aega pidid naised ise tasuma kooriongonadotropiini eest, mis lisandus soodusravimite nimekirja 2011. a. Kuna ravimeid hüvitatakse tagantjärele Eesti Haigekassale esitatud taotluse alusel, ei hüvitata naisele ravimeid, kui naine tsükli katkestab ja talle IVF-protseduuri ei tehta.

Viljatusravi protseduuridele ja ravimitele tehtud kulutuste kohta avaldab Eesti Haigekassa andmeid oma majandusaasta aruannetes, mis on ka ainuke avalik infoallikas (vt tabel 16). Millegipärast kajastatakse 2009.–2011. a aruannetes kehavälise viljastamise rubriigis ainult riikliku sihtfinantseeringu summased, kuid mitte ravikindlustuse vahenditest tervishoiuteenuste loetelu alusel hüvitatud kulusid, mis sisalduvad nendel perioodidel eriarstiabi osas sünnitusabi ja günekoloogiaeriala summades.

Tabel 16. Eesti Haigekassa majandusaasta aruannetes [95] esitatud kehavälise viljastamise kulud eurodes

	2007	2008	2009	2010	2011
Ravimid	812 637	771 541	762 658	678 869	883 174
Teenused	1 075 889	1 657 357	408 843*	457 160*	578 122*

* Summa ei sisalda kulusid ravikindlustuse eelarvest

Sotsiaalministeeriumilt saadud andmed kehavälise viljastamise kogukulude kohta on esitatud tabelis 17 ja need sisaldavad nii riigieelarvest kui ravikindlustuse eelarvest tehtud kulusid.

Tabel 17. Kehavälise viljastamise kogukulud eurodes Sotsiaalministeeriumi andmetel [90]

	2010	2011
Riigieelarvesse planeeritud	1 246 277	1 335 753
Tegelik kulu riigieelarvest	980 777	1 475 879
Tegelik kulu ravikindlustuse eelarvest	974 375	1 154 371
Kogukulu protseduuridele	1 431 663	1 732 494
sh ravikindlustuse eelarvest	974 375	1 154 371

	2010	2011
sh riigieelarvest	457 288	578 122
Kogukulu ravimitele	523 489	897 757
sh riigieelarvest	523 489	897 757
Kogukulu	1 955 152	2 630 251

Seoses kehavälise viljastamise protseduuride hüvitamisega võib veel märkida, et 2013. a eraldas Tallinna linn kahele viljatusravikeskusele – Ida-Tallinna Keskhaiglale ja Lääne-Tallinna Keskhaiglale IVF-protseduuride tarvis kummalegi 50 000 eurot, mis katab 184 protseduuri kulud [96].

Seega on Eestis seni kogutud andmed IVF-protseduuride ja IVFi abil sündinud laste arvu kohta vastukäivad ning andmed maksumaksja rahalistest kulutustest kehavälisele viljastamisele on puudulikud. Lisaks protseduuride ja ravimite kuludele on teadmata ka IVF-protseduuride tulemusel tekkinud raseduste jälgimisega, tüsistuste esinemise ja raviga seotud kulud ning sünnitus- ja vastsündinu hooldamise kulud. Käesolev raport võtab kokku nii riikliku sihtfinantseeringu alusel kui ka ravikindlustuse eelarvest hüvitatud kulud.

8. Eestis tehtud IVF-protseduurid ja naiste vanus

Siin peatükis kirjeldatakse, mis olid raviarvete alusel naiste viljatusravi põhjused, milline oli IVFi abi kasutanud naiste vanuseline jaotus, kui palju IVF-protseduure tehti naise kohta ja mis ravimeid kasutati munasarjade stimulatsiooniks.

NB! *Käesolev analüüs hõlmab ainult Eesti Haigekassa eelarvest tasutud IVF- ja embrüosiirdamise protseduure ja ei kajasta neid protseduure, mille eest tasus patsient ise (st välismaalastele ja üle 40 a Eesti elanikele tehtud protseduure).*

8.1. Kasutatud andmestik ja analüüsi meetodika

Eesti kehavälise viljastamise efektiivsuse, ohutuse ja kulude hindamiseks koostati andmepäringud Eesti Haigekassale ja Eesti Meditsiinilise Sünniregistrile ning need andmed seoti omavahel. Käesoleva analüüsi jaoks vajaliku isikustatud valimi koostamine ja andmete sidumine toimus Eesti Haigekassas kõiki isikuandmete kaitse reegleid järgides. Uuringuprotokolli oli heaks kiitnud Tartu Ülikooli eetika-komitee (25.06.2012 luba 216/T-24).

Esimeses etapis identifitseeriti Eesti Haigekassa andmebaasis kõik naised, kes olid aastatel 2005–2011 läbinud kehavälise viljastamise (IVF) ja/või embrüosiirdamise (ET, ingl *embryo transfer*) protseduuri, mille tunnuseks olid raviarved teenusekoodidega vastavalt 2281K või 2208K. Kokku oli Eesti Haigekassa andmete põhjal 4445 naist, kes selles ajavahemikus neid protseduure läbisid. Kehavälise viljastamise efektiivsuse, tüsistuste ja kulude analüüsiks tehti päringud, millesse kaasati kõik nende naiste 2004.–2012. a haiglaravi arved, perearstide ja naistearstide väljastatud raviarved, retseptid, millel esinesid ATC koodid G03GA*, H01CC* või L02AE*, ja täiendava ravimihüvitise andmed.

Efektiivsusena käsitleti rasedusi ja sünnitusi IVF- ja embrüosiirdamise protseduuride tulemusena. Ohutuse kohta saadi andmed raviarvetest, mis sisaldavad diagnoosikoodi N98 (tehisviljastusega seotud tüsistused) ja koodi, mis on seotud raseduse ja sünnituse tüsistustega. Vaatlusperioodi andmed võimaldasid hinnata, mitu tsüklit naised enne rasestumist ja sünnitamist läbivad, ning eristada värske ja külmutatud embrüo siirdamise protseduure.

Teises etapis saadeti 4445 kehavälise viljastamise protseduuri läbinud naise isikukoodid Eesti Meditsiinilisse Sünniregistrisse, kus andmetele lisati kõigi nende naiste 2005.–2011. a sünnitatud laste isikukoodid ning andmed selle kohta, kas laps

sündis elusalt või surnult ja milline oli lapse seisund seitsme päeva vanusena. Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasist tehti väljavõte nende IVF-lastest kolme esimese elukuu raviarvetest. Selle alusel hinnati IVFi mõju mitmikraseduse tekele, enneaegsete sünnile ning vastsündinute tervisele ja ravikuludele.

Eesti Haigekassa väljastas ema ja lapse raviarved Tartu Ülikooli tervishoiu instituudile, olles asendanud isikukoodid anonüümsete koodidega. TÜ tervishoiu instituudis analüüsiti kehavälise viljastamise protseduuri läbinud naiste raviarveid ja hüvitatud soodusretsepte, et hinnata kehavälise viljastamise efektiivsust ja kulusid sõltuvalt naise vanusest, läbitud tsükli arvust ja kasutatud raviskeemist.

8.2. Viljatusravi põhjused

Üksainus viljatuse põhjus oli diagnoositud 2377 naisel (53%), ühtegi täpsustatud diagnoosi (sh diagnoosid „viljatus muul põhjusel“ või „täpsustamata põhjusega viljatus“) ei olnud 460 naisel (10%) ja mitu viljatuse põhjust oli kirjas 1608 naisel (36%). Siinkohal tuleb arvestada, et Eestis ei rakendata IVFi ainult viljatute paaride aitamiseks, vaid teatud juhtudel ka (üksikute) naiste soovil.

Viljatusravi põhjused on raviarvetel olevate viljatuse diagnooside esinemissageduse alusel järgmised: munajuha(de)tekkene viljatus 46%, mehe viljatus 42%, ovulatsioonipuudusega seotud viljatus 39%, emakatekkene viljatus 5% ja emakakaela-tekkene 0,6%. Munajuhade kahjustusest tingitud viljatus oli diagnoositud 2057-l, ovulatsioonipuudusest tingitud viljatus 1743 naisel ning 750 naisel oli diagnoositud mõlemad viljatuse põhjused.

Mehest tulenes viljatuse põhjus 1878-l paari puhul, kusjuures 568-l naisel nendest oli samaaegselt diagnoositud ka munajuhade kahjustusest tingitud viljatus ja 627-l naisel ka ovulatsioonipuudusest tingitud viljatus.

8.3. IVF- ja embrüosiirdamise protseduuride arv

Aastatel 2005–2011 läbisid Eesti Haigekassa tasutud 7933 IVF- ja 9255 embrüosiirdamise protseduuri kokku 4445 naist. Embrüosiirdamise 9255 protseduuri hulgas olid nii värske kui külmutatud embrüo siirdamised. Vaadeldud ajavahemikul on nii IVF- kui ka embrüosiirdamise protseduuride arv kolmekordistunud (vt tabel 18).

Tabel 18 IVF- ja embrüosiirdamise protseduuride arv Eestis 2005–2011

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Kokku
IVF (2281K)	530	821	1122	1466	1160	1280	1554	7933
Embrüosiirdamine (2208K)	617	919	1195	1659	1421	1571	1873	9255

Aastatel 2005–2011 läbis IVFi 4358 naist. Seega 87 naist läbisid ainult embrüosiirdamise ja mitte IVFi (need naised olid läbinud IVFi mõnel varasemal aastal ja perioodil 2005–2011 siirati neile külmutatud embrüo). Seitsme aasta jooksul läbis enamik naistest (53%) ühe IVF-protseduuri. Kaks protseduuri läbis 26% naistest, kolm protseduuri 12% ja enam kui kolm protseduuri 9% naistest (vt tabel 19). Maksimaalselt tehti samale naisele seitsme aasta jooksul üheksa IVF-protseduuri. Üheksa IVF-protseduuri läbis kolm naist.

Embrüosiirdamise läbis 2005.–2011. a 4268 naist. Suurem osa naistest (45%) läbis seitsme aasta jooksul ühe embrüosiirdamise, kaks embrüosiirdamist läbis 25%, kolm embrüosiirdamist 15% ja enam kui kolm embrüosiirdamist 15% naistest (vt tabel 19). Maksimaalselt läbis üks naine seitsme aasta jooksul 12 embrüosiirdamise protseduuri.

Tabel 19. Naiste jaotus aastatel 2005–2011 läbitud IVF- ja embrüosiirdamise (ET) protseduuride arvu alusel

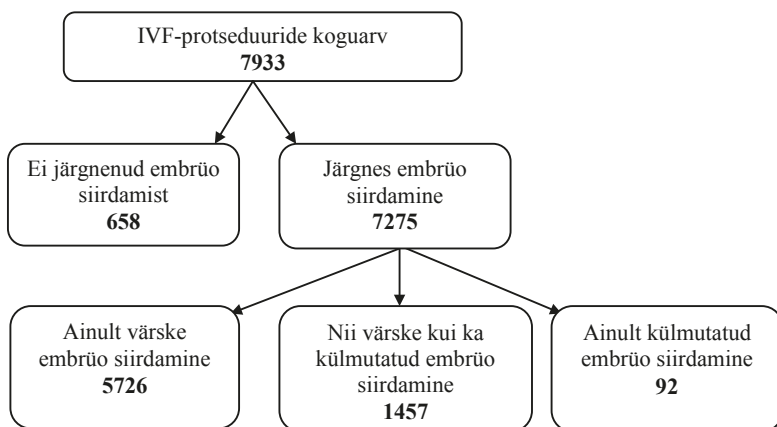
Protseuur	Tsükkel											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
IVF	2329	1131	508	235	100	20	25	7	3	–	–	–
ET	1905	1057	630	355	168	66	41	25	11	7	2	1

IVF-protseduurile peaks järgnema värske embrüo siirdamine ja kui sellest siirdamisest jääb embrüoid üle, siis need külmutatakse ja siiratakse naisele vajadusel hiljem.

Alati siiski ei õnnestu naisele pärast IVFi embrüot siirata, sest punkteerimise käigus ei pruugita saada vajaliku kvaliteediga munarakke või halveneb naise tervis sedavõrd, et siirdamine ei ole võimalik. Embrüosiirdamist ei järgnenud 658-le (8%) IVF-protseduuridest (vt joonis 9). Kui põhjus on naise tervises, saab värske embrüo siirdamise ära jätta ja mõne aja pärast siirata külmutatud embrüo. Vahetult pärast

IVFi toimunud embrüosiirdamine loeti andmeanalüüsis külmutatud embrüo siirdamiseks juhul, kui kahe protseduuri vahel oli vähemalt 28 päeva. 92 IVF-protseduuri puhul värske embrüo siirdamist ei toimunud ja naisele siirati pärast IVFi ainult külmutatud embrüo.

Embrüosiirdamine järgnes 7275 (92%) IVF-le, kui võtta arvesse nii värske kui külmutatud embrüo siirdamised. Embrüosiirdamistest 7183 (78%) olid värske embrüo siirdamised ja 2072 (22%) külmutatud embrüo siirdamised. Kõige rohkem oli neid IVF-protseduure, millele järgnes ainult värske embrüo siirdamine ja mitte ühtegi külmutatud embrüo siirdamist. Selliseid protseduure oli kokku 5726, mis moodustas 72% kõikidest protseduuridest. Külmutatud embrüo siirdamine järgnes 1549-le (20%) IVF-protseduuridest.



Joonis 9. IVF-protseduuride jagunemine järgnevate embrüosiirdamiste alusel

Kui kokku oli 1549 IVF-protseduuri, millele järgnes külmutatud embrüo siirdamine, siis kõige sagedamini ehk 1282 (83%) IVFi järel teostati ühe külmutatud embrüo siirdamine. 224 (14%) IVFi järel oli vaja naisele teha kaks külmutatud embrüo siirdamise protseduuri ning 43 (3%) IVFi järel kolm või enam külmutatud embrüo siirdamise protseduuri.

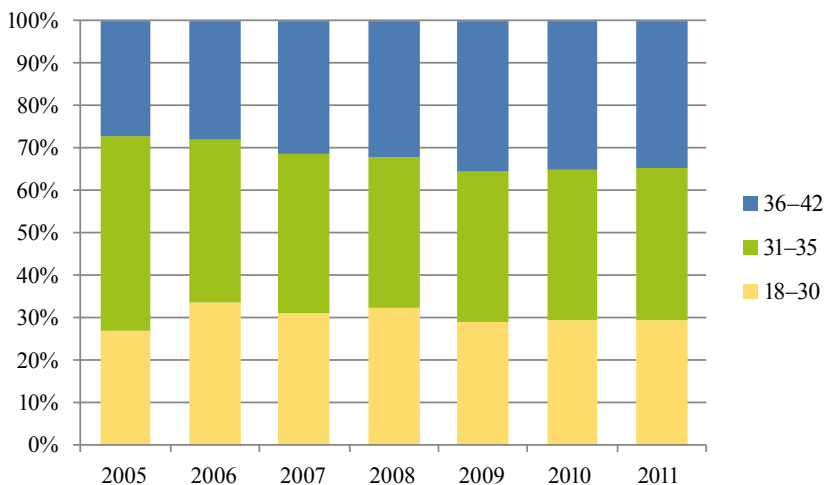
8.4. Naiste vanus kehavälise viljastamise ajal

Eesti Haigekassa raviarvete alusel oli naiste keskmine vanus IVFi või embrüosiirdamise ajal 32,5 aastat (standardhälve 4,5 aastat, mediaan 33 aastat). Edasise analüüsi tarvis jaotati naised kolme vanuserühma, mis on esitatud tabelis 20.

Tabel 20. Naiste vanuseline jaotus IVF- ja embrüosiirdamise protseduuride ajal

Vanuserühm	IVF	Embrüosiirdamine
≤ 30-aastased	2360	2803
31–35-aastased	2912	3420
≥ 36-aastased	2661	3032
Kokku	7933	9255

Kuni 30-aastaste osakaal viljatusravis on püsinud läbi aastate enam-vähem sama – ligi 30% IVF ravi saanud patsientidest on selles vanuserühmas. Aja jooksul on suurenenud vanemate naiste osakaal. Kui 2005. a oli ligi 50% IVF-protseduure läbinud naistest vanuses 31–3 a ja 25% vanuses 36–42 a, siis 2008.–2011. a oli mõlema vanuserühma osakaal 35% (vt joonis 10). Kokku 47 naise vanus oli protseduuride tegemise ajal kas 41 või 42 aastat.



Joonis 10. Naiste vanus IVFi ja embrüosiirdamise protseduuride läbimisel 2005.–2011. a

8.5. Kasutatud ravimid

Kehavälisel viljastamisel kasutatakse munasarjade stimuleerimiseks peaaegu alati ravimeid. Luteiniseeriva hormooni (LH) enneaegse väljapaiskumise ärahoidmiseks võib kasutada kas GnRH agonisti või antagonistide raviprotopkollid. Nende protokollide kasutamist võrreldi 7933 IVF-tsükli korral. Analüüsil sai arvesse võtta ravimeid, mida naine ostis välja 90 päeva enne protseduuri, sest Eesti Haigekassa hüvitab ainult neid ravimeid.

Tabel 21. Kehavälise viljastamise ravimiskeemid Eestis

Raviskeem	Tsüklike arv	Protsent
Agonist	3306	42
Antagonist	4175	53
Agonist + antagonist	48	0,5
Teised ravimid	211	3
Ilma ravimiteta	193	2
Kokku kõiki IVF tsükleid	7933	100

193 IVF-tsükli korral ei kasutanud naine ühtegi ravimit ja 211 tsükli korral kasutati küll teisi viljatusravi ravimeid, kuid mitte agoniste ega antagonistide (vt tabel 21). Kõigist Eesti IVF-protseduuridest kasutati 42%-l agoniste ja 53%-l antagonistide.

9. Kehavälise viljastamise efektiivsus Eestis

IVFi efektiivsusena vaadeldakse raseduste ja sünnituste arvu ravitsüklite kohta. Kuna IVF koosneb erinevatest etappidest, siis võib ka efektiivsust arvutada eri viisidel olenevalt sellest, millised tsüklid arvesse võetakse (vt ptk 4).

9.1. Raseduste arv

Selleks et hinnata rasedumise tõenäosust, otsiti naiste edasistel raviarvetel vastavaid diagnoosikode. Kui naisel esines embrüosiirdamisele järgnenud 154 päeva jooksul vähemalt üks rasedusele viitava diagnoosikoodiga raviarve, loeti naine rasedetunuks. Raseduse määramisel võeti arvesse järgmised diagnoosikoodid:

- Z33-Z36 (otseselt rasedusega seotud diagnoosid);
- O00-O08 (abortlõppega rasedus);
- O21-O29 (peamiselt rasedusega seotud muud haigusseisundid (sh iiveldamised, oksendamised jm);
- Z32 ja Z32.1 (raseduslõbivaatus- ja testimine, kinnitatud rasedus);
- O30-O31 (mitmikrasedus ja selle tüsistused).

Kokku tekkis 2005.–2011. a tehtud protseduuride järel 3352 rasedust. Kuna embrüosiirdamise protseduure oli sel perioodil 9255, siis rasedust naine 36% embrüosiirdamiste järel. 7933 IVFi järel oli raseduste arv 3278 ja rasedustumäär IVFi järel oli 41% (arvestatakse kõiki rasedusi, mille puhul IVF-tsüklile järgnes kas värske või külmutatud embrüo siirdamine). Mitmikrasedusi oli kokku 604 ehk 18% kõikidest rasedustest.

9.2. Sünnituste ja laste arv

Kehavälise viljastamise abil sündinud laste leidmiseks seoti Eesti Haigekassa andmed Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetega. Regristist otsiti välja kõik lapsed, kes olid sündinud 2005.–2011. a kehavälise viljastamise protseduuri läbinud 4445 naisel. Sünd loeti IVF-sünniks, kui sellele oli eelnenud 294 päeva (42 nädala) jooksul embrüosiirdamise protseduur. 2012. a kohta Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmed puudusid, mistõttu selle aasta IVF-sünnid otsiti Eesti Haigekassa arvetest, kasutades tervishoiuteenuste ja NOMESCO kirurgiliste protseduuride klassifikatsiooni sünnitusele viitavaid kode. Selleks pidi naisel 294 päeva jooksul

pärast embrüosiirdamist olema vähemalt üks sünnitusele viitava teenusega arve. Sünnitusele viitavad koodid on esitatud lisas 6.

Aastatel 2005–2011 tehtud (ja Eesti Haigekassa rahastatud) IVF-protseduuride ja embrüosiirdamiste tulemuseks oli 2326 sünnitust. 126 naist sünnitas nende protseduuride järel kaks korda. Seega sünnitas 4445st kehavälise viljastamise läbinud naisest 2200 (49%). Nendest 1592 sünnitasid ühe lapse, 558 kaks last, 47 kolm last ja 3 naist sünnitasid neli last.

Kuna raseduste arv oli 3352 ja sünnituste arv 2326, siis lõppes sünnitusega 69% rasedustest. Kuna embrüosiirdamiste arv oli 9255, lõppes sünnitusega 25% embrüosiirdamistest. Aastatel 2005–2011 tehti 7933 IVF-tsükli ja nende tulemus oli 2274 sünnitust (arvestatakse kõiki rasedusi, mille puhul IVF-tsükli järgnes kas värske või külmutatud embrüo siirdamine) ehk sünnitamismäär oli 29%. IVF-tsükli lites oli rasestumismäär 41% ja sünnitamismäär 29%.

Osa sünnitustest olid mitmiksyunnitused. Kolmiksyunnitusi oli erinevatel aastatel üks kuni kolm. Kaksiksyunnitusi esines rohkem, kuid nende osakaal on pidevalt langenud. Kui 2005. a oli kaksiksyunnitusi 33% kõikidest sünnitustest, siis 2011. a 18%.

Tabel 22. Sünnituste arv 2005–2011 kehavälise viljastamise tulemusena

Aasta	Üksiksyunnitus N (%)	Kaksiksyunnitus N (%)	Kolmiksyunnitus N	Kokku
2005	36 (65)	18 (33)	1	55
2006	108 (72)	42 (28)	1	151
2007	218 (75)	66 (23)	7	291
2008	245 (76)	76 (23)	3	324
2009	350 (77)	104 (23)	1	455
2010	291 (78)	79 (21)	2	372
2011	311 (81)	69 (18)	3	383
Kokku	1559 (77)	454 (22)	18	2031

Aastatel 2005–2011 tehtud IVF- ja embrüosiirdamise protseduuride tulemusena sündis kokku 2861 last. 2012. a oli IVFi tulemusel 295 sünnitust, millest 45 olid mitmiksyunnitused. Diagnoosikoodi põhjal ei ole võimalik kindlaks teha, kas tege- mist oli kaksik- või kolmiksyunnitusega, mistõttu kõik 2012. a mitmiksyunnitused võeti arvesse kui kaksiksyunnitused ja seega arvestati, et 2012. a sündis kehavälise

viljastamise tulemusel 340 last. Mitmiksünnitusi oli kuni 30 a ja 31–35 a vanuserühmades vastavalt 25% ja 24% ning 36 a ja vanemate naiste seas 15%.

Lapse sünnikaardile tehakse märge tema seisundi kohta seitsme päeva möödudes pärast sündi. Ka need andmed olid Eesti Meditsiinilise Sünniregistri kaudu kättesaadavad. 2005.–2011. a sündinud 2521 lapsest 2490 (99%) oli seitsme päeva möödudes elus. 2012. a sündinud laste kohta need andmed puuduvad.

Eesti Meditsiiniline Sünniregister edastab kogutud andmed Sotsiaalministeeriumile, kes avaldab need oma majandusaasta aruannetes. Neil andmetel sündis Eestis aastatel 2006–2011 kokku 2066 IVF-last. Tabelis 23 on võrreldud Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmeid käesolevas analüüsis identifitseeritud IVF-lastearvuga. Registri andmed põhinevad lapse sünnikaardil, kus on küsimus ka selle kohta, kas tegemist on IVFi teel viljastatud lapsega ja vastav märge oli tehtud 2066-le 2006.–2011. a sündinud lapse sünnikaardile. Eesti Haigekassa ja Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmete sidumise teel leiti käesoleva analüüsi käigus, et 2006.–2011. a sündis IVFi tulemusena 2446 last. Selgus, et sünniregistris olevad arvud on püsivalt 11–20% võrra väiksemad, seega kajastus Eesti Meditsiinilises sünniregistris 79–89% Eesti Haigekassa rahastatud protseduuride tulemusena sündinud IVF-lastest. Erinevuse põhjuseks on ilmselt, et sünnikaardil on osal juhtudest jäänud märkimata, et tegemist on IVF-lapsega.

Tabel 23. Aastatel 2006–2011 sündinud IVF-lastearv

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Kokku
Sünniregistri andmed*	169	316	359	484	378	360	2066
Käesoleva raporti andmed	195	371	406	561	455	458	2446
Raporti andmed (lapsed, kes olid elus seitse päeva pärast sündi)	194	367	402	556	443	454	2416

* Allikad: Sotsiaalministeerium 2012 [90], Vabariigi Valitsus 2011[91]

9.3. Värske ja külmutatud embrüo siirdamise efektiivsus

Aastatel 2005–2011 oli Eesti Haigekassa rahastatud värske embrüo siirdamisi 7183 ja külmutatud embrüo siirdamisi 2072. Värske embrüo siirdamise tulemuseks oli 2819 rasedust ja 2005 sünnitust, st rasedumismäär oli värske embrüo siirdamise korral 39% ja sünnitamismäär 28%. Külmutatud embrüo siirdamise tulemuseks

oli 533 rasedust ja 321 sünnitust, st rasedustumäär oli külmutatud embrüo siirdamise korral 26% ja sünnitamismäär 15%. Värske embrüo siirdamise korral on tõenäosus raseduda 1,53 korda suurem (95% CI 1,41–1,65) ja tõenäosus sünnitada 1,80 korda suurem (95% CI 1,62–2,00).

ESHRE 2008. a andmetel [16] oli Euroopas keskmine rasedustumismäär värske embrüo siirdamise tsükliks 29% ja külmutatud embrüo siirdamise (FET) korral 19%. Sünnitamismäär oli värskes tsükliks 21% ja FET-tsükliks 14%. ESHRE 2008. a andmed [16] Eesti kohta olid järgmised: rasedustumismäär värskes tsükliks 36% ja FETi korral 16%, sünnitamismäär värskes tsükliks 29% ja FETi korral 12%. Eesti Haigekassa andmete analüüsi tulemused 2005.–2011. a kohta olid järgmised: rasedustumismäär värskes tsükliks 36% ja FETi korral 26%, sünnitamismäär värskes tsükliks 25% ja FETi korral 15%.

Seega oli Eesti Haigekassa andmetel rasedustumismäär värskes tsükliks sama kui ESHRE andmetel (36%). Sünnitamismäär oli Eesti Haigekassa andmetel madalam kui ESHRE andmetel (25% vs. 29%). Võrreldes neid andmeid 2008. a Euroopa keskmiste andmetega, olid nii rasedustumismäär kui ka sünnitamismäär värske tsükli järel Eestis kõrgemad. Eesti Haigekassa andmete järgi oli FETi rasedustumismäär ja sünnitamismäär Eestis kõrgemad kui ESHRE 2008. a andmete järgi Eesti ja ka muude Euroopa riikide kohta.

9.4. IVFi tüsistused ja enneaegsed sünnitused

Võimalikke tüsistusi otsiti kõigi 7933 IVF-tsükli kohta. Kui arvestada, et 2005–2011. a oli IVF-protseduuride tulemusel kokku 3278 rasedust ja 2274 sünnitust, siis nende vahe – 1004 rasedust – kas katkes ise või katkestati aborti teel. Raviarvete analüüsil leiti aborti diagnoos 772 tsükli korral ning 232 tsükli puhul (23%) ei olnud andmeid, et hinnata raseduse katkemise põhjuseid.

Kehavälise viljastamise protseduuri otseseid tüsistusi esines kokku 536 tsükliks ehk 7%-l tsüklitest. Kõige sagedamini esinev tüsistus oli munasarjade liigstimulatsioon, mida oli diagnoositud 429 (5%) tsükli puhul.

3278 rasedusest 604 olid mitmikrasedused ja mitmikrasedusega seotud tüsistusi oli raviarvetele märgitud kokku 42 tsükli puhul ehk 7%-l mitmikrasedustest.

IVF-laste gestatsiooniaegu võrreldi Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmete alusel kõigi samal perioodil sündinud laste gestatsiooniaegadega. IVF-laste puhul

arvutati gestatsiooniaeg embrüo siirdamise kuupäeva ja sünnituse kuupäeva vahena ning sellele perioodile lisati andmete võrreldavuse tagamiseks kaks nädalat (gestatsiooniaega hakatakse spontaansete raseduste puhul arvutama viimase menstruatsiooni esimesest päevast).

Tabel 24. Raseduskestus tavasünnitajatel ja IVF-patsientidel 2006.–2011. a

Raseduskestus nädal	Sünnitused*	Protsent	IVF-sünnitused	Protsent
< 22	0	0	3	0,2
22–27	430	0,5	24	1,2
28–31	601	0,7	54	2,7
32–36	4192	5	340	17,3
37–41	85 002	92	1523	77,1
≥ 42	2026	2	32	1,6
Kokku	92 251	100%	1976	100%

* TAI 2012 [89], TAI 2011 [92]

Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetel sünnitas 2006.–2011 a enneaegselt (gestatsiooniaeg < 37 nädalat) 5,7% sünnitajatest. Eesti Haigekassa IVFi andmete analüüsil selgus, et 21,3% IVF-sünnitustest olid enneaegsed sünnitused, st enneaegsete sünnituste osakaal oli 4 korda suurem.

9.5. IVF-kohordi võrdlus Statistikaameti ja Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetega

Käesolevas alapeatükis võrreldakse Eesti Haigekassa 2006.–2011. a andmeid IVF-raseduste ja -sünnituste kohta Statistikaameti andmebaasi andmetega kõigi sündide kohta samal perioodil. IVFi abil sünnitanud naiste keskmine vanus kehavälise viljastamise ajal oli 32,5 a ja keskmine sünnitajate vanus Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetel oli 28,6 a. Seega oli Eestis kehavälise viljastamise teel rasedunud naiste keskmine vanus sünnitamisel kõrgem kui loomulikult teel rasedunud naistel.

IVFi tulemusena sündinud laste osakaal kogusündidest oli 2006. a 1% ja 2011. a oli see tõusnud 3,7%-ni. Kokku oli aastatel 2006–2011 IVFi tulemusena 2416 elussündinud last, mis on 2,6% kõikidest selle perioodi elussündinutest (vt tabel 25).

Tabel 25. IVF-lapsed Eesti Haigekassa andmetel ja elussünnid Eestis 2006–2011

	IVF-lapsed (elussünnid)	Elussünnid kokku*	IVF-sündide osakaal %
2006	194	14 877	1,3
2007	367	15 775	2,3
2008	402	16 028	2,5
2009	556	15 763	3,5
2010	443	15 825	2,8
2011	545	14 679	3,7
Kokku	2416	92 947	2,6

* Statistikaameti andmebaas [97]

IVF-kohordis oli aastatel 2006–2011 kokku 1976 sünnitust, millest 1523 (77%) olid üksiksünnitused, 436 (22%) kaksiksünnitused ja 17 (1%) kolmiksünnitused. Statistikaameti andmetel oli samal perioodil Eestis kokku 91 916 sünnitust, millest 90 532 (98%) olid üksiksünnitused, 1352 (1,5%) kaksiksünnitused ja 32 (0,03%) kolmiksünnitused (Statistikaameti andmebaas). Kui Statistikaameti andmetest välja arvestada IVF-sünnitused, oli Eestis 2006.–2011. a 89 940 sünnitust, millest 89 009 (99%) olid üksiksünnitused, 916 (1%) kaksiksünnitused ja 15 (0,02%) kolmiksünnitused. Seega oli kaksiksünnituste osakaal IVFi puhul 20 korda suurem kui spontaansete rasedumiste puhul. Kui kõikidest sünnitustest moodustasid IVF-sünnid 2,1%, siis kõikidest kaksiksünnitustest moodustasid IVF-sünnid 32%. Selle perioodi kõikidest kolmiksünnitustest olid enam kui pooled IVF-sünnitused.

9.6. Efektiivsus sõltuvalt naise vanusest ja läbitud tsüklite arvust

Eesti Haigekassa andmete põhjal analüüsiti, kuidas mõjutab IVFi efektiivsust naise vanus ja läbitud tsüklite arv, kusjuures ühe IVF-tsükli efektiivsuse hindamiseks võeti arvesse kõik sellele järgnenud värske embrüo ja külmutatud embrüote siirdamised.

Efektiivsuse analüüsil on võetud arvesse tsüklid kuni naise esimese sünnituseni, näiteks kolmanda tsükli efektiivsuse analüüsi on kaasatud ainult nende naiste tsüklid, kellel oli eelnevalt kaks ebaõnnestunud tsüklit. Tsüklite järjekorranumbri ja efektiivsuse vahelise seose leidmisel võeti arvesse tsüklid alates 2006. a, mille olid läbinud naised, kellele ei olnud varem tehtud ühtegi IVF- või embrüosiirdamise protseduuri.

1155 naist ehk 62% lapse saanud naistest sünnitas oma esimese lapse kohe esimese tsükli järel. Kahe tsükli järel sünnitas lapse 24% ja kolme või enama tsükli järel 14% naistest.

Sarnaselt kirjanduse ülevaates esitatud tulemustega on ka Eesti andmete põhjal tabelis 26 näha tendentsi, et tsükli järjekorranumbri kasvades selle efektiivsus väheneb, kuid erinevused on väikesed ja pole statistiliselt olulised. Esimeses tsükli sünnitas 35% kuni 30 a naistest ja 22% 36 a ja vanematest (RR = 1,60; 95% CI 1,39–1,82). Teises tsükli sünnitas 34% kuni 30 a ja 19% 36 a ja vanematest naistest (RR = 1,77; 95% CI 1,43–2,20). Kolmandas või järgnevas tsükli sünnitas 32% kuni 30 a ja 17% vähemalt 36 a naistest (RR = 1,93; 95% CI 1,47–2,54).

Tabel 26. IVFi efektiivsus sõltuvalt naise vanusest ja läbitud tsükelite arvust

Vanus	Tsükkel 1			Tsükkel 2			Tsükkel 3 ja järgmine		
	Tsükelite arv	Raseduste arv (%)	Sünnituste arv (%)	Tsükelite arv	Raseduste arv (%)	Sünnituste arv (%)	Tsükelite arv	Raseduste arv (%)	Sünnituste arv (%)
≤ 30	1384	648 (47)	487 (35)	483	215 (45)	162 (34)	210	89 (42)	67 (32)
31–35	1323	595 (45)	437 (33)	593	247 (42)	177 (30)	416	153 (37)	115 (28)
≥ 36	1046	363 (35)	231 (22)	550	164 (30)	104 (19)	532	145 (27)	88 (17)

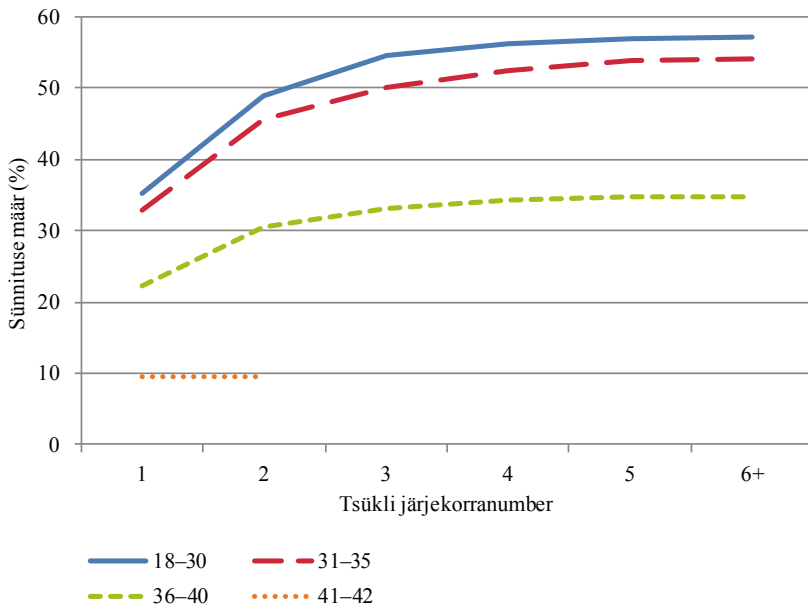
Tsükli järjekorranumbri kasvades efektiivsus väheneb. Kuni 30 a naiste seas sünnitas esimese tsükli järel 35%, teise tsükli järel 34% ja kolmanda või enama tsükli järel 32%. Võrreldes sünnituste arvu esimese ja kolmanda või enama tsükli puhul, siis esimese tsükli läbijatel oli tõenäosus sünnitada 1,10 korda suurem (95% CI 0,89–1,36). 31–35 a seas sünnitas esimese tsükli järel 33% ja kolmanda või enama tsükli järel 28%. Esimeses tsükli oli tõenäosus sünnitada 1,19 korda suurem (95% CI 1,00–1,42). 36 a ja vanemate seas sünnitas esimeses tsükli 22% ja kolmandas või enam tsükli 17% (RR = 1,34; 95% CI 1,07–1,67).

Kui eraldada kolmas tsükkel ja neljas või enamad tsüklid (vt tabel 27), siis alla 30 a seas sünnitamismäär langeb, kuid vanemates vanuserühmades mitte. 18–30 a seas sünnitas 34% kolmandas tsükli ja 27% neljandas või enam tsükli (RR = 1,26; 95% CI 0,81–1,98); 31–35 a seas sünnitas kolmandas tsükli 27% ja neljandas või enam tsükli 28% (RR = 0,98; 95% CI 0,71–1,34); 36 a ja vanemate seas sünnitas 15% kolmandas ja 18% neljandas või enam tsükli (RR = 0,83; 95% CI 0,57–1,22). Seega ei ole kolmanda ja edasiste tsükli vahel sünnitamismäärades olulisi erinevusi.

Tabel 27. Sünnitamismäär kolmandas ja neljandas või enamis tsüklites

Vanuserühm	Kolmas tsükkel		Neljas või enam tsükkel	
	Tsüklite arv	Sünnituste arv (%)	Tsüklite arv	Sünnituste arv (%)
≤ 30	140	48 (34)	70	19 (27)
31–35	248	68 (27)	168	47 (28)
≥ 36	296	45 (15)	236	43 (18)

Naistest, kes alustasid IVF-ravi Eestis kuni 30-aasta vanuselt, sünnitas 57,2%, 31–35 a naiste seas sünnitas 54,2%, 36–40 a seas 34,8% ja üle 40 a seas 9,5%.



Joonis 11. IVFi kumulatiivne efektiivsus (sünnitamismäär) sõltuvalt läbitud tsüklite arvust ja naise vanusest

Vanuse ja läbitud tsüklite arvu mõju analüüsi tulemusena selgus, et vanuse kasvades väheneb IVFi efektiivsus oluliselt. Sõltuvalt läbitud tsüklite arvust on 36 a ja vanemate naiste seas sünnitamismäär 37–47% madalam kui kuni 30 a naiste seas. Läbitud tsüklite arvu kasvades IVFi efektiivsus küll väheneb, kuid selle mõju on mõõdukas ja seega pole efektiivsuse langus nii selge kui vanuse puhul.

9.7. Efektiivsus sõltuvalt raviskeemist

Agoniste kasutati 3306 ja antagonistide 4175 IVF-tsükli korral. Embrüosiirdamine järgnes 3152-le agonistitsüklile ja 3828-le antagonistitsüklile. Seega ei jõutud embrüosiirdamiseni 5% agonistitsükli ja 8% antagonistitsükli puhul. Seega oli agonistitsükliis tõenäosus jõuda embrüosiirdamiseni 1,04 korda suurem kui antagonistitsükliis (95% CI 1,03–1,05).

Tabel 28. Agonisti- ja antagonistitsükliite efektiivsuse võrdlus

Vanuserühm	Agonistitsükliid			Antagonistitsükliid		
	Tsükliite arv	Raseduste arv (%)	Sünnituste arv (%)	Tsükliite arv	Raseduste arv (%)	Sünnituste arv (%)
≤ 30	915	393 (43)	295 (32)	1248	491 (39)	373 (30)
31–35	1233	510 (41)	367 (30)	1523	566 (37)	419 (28)
≥ 36	1158	375 (32)	238 (21)	1404	371 (26)	228 (16)
Kokku	3306	1278 (39)	900 (27)	4175	1428 (34)	1020 (24)

Alla 30 a seas rasedust agonistirühmas 43% ja antagonistirühmas 39% naistest (RR = 1,09; 95% CI 0,99–1,21). 31–35 a seas rasedust agonistirühmas 41% ja antagonistirühmas 37% naistest (RR = 1,11; 95% CI 1,01–1,22) ning 36 a ja vanemate seas rasedust agonistirühmas 32% ja antagonistirühmas 26% (RR = 1,23; 95% CI 1,09–1,38).

Kuni 30 a seas sünnitas agonistirühmas 32% ja antagonistirühmas 30% (RR = 1,08; 95% CI 0,95–1,22) naistest. 31–35 a seas sünnitas agonistirühmas 30% ja antagonistirühmas 28% (RR = 1,08; 95% CI 0,96–1,22). 36 a ja vanemate seas sünnitas agonistirühmas 21% ja antagonistirühmas 16% (RR = 1,16; 95% CI 1,05–1,29).

Kehavälise viljastamisega seotud tüsistusi (diagnoos N98) esines enam agonistitsükliites (281, s.o 8,5%) kui antagonistitsükliites (209, s.o 5%; $p < 0,001$).

Agonistitsükliites oli nii rasedumis- kui ka sünnitamismäär kõrgem kui antagonistitsükliis. Erinevused olid üldiselt aga väikesed. Statistiliselt olulised erinevused olid nii rasedumis- kui ka sünnitamismääras vaid kõige vanemas, 36-aastaste ja vanemate vanuserühmas. Kehavälise viljastamise tüsistusi esines agonistitsükliites oluliselt rohkem kui antagonistitsükliites.

9.8. Raviastutuste võrdlus

Eestis tehakse kehavälise viljastamise protseduure viies raviastutuses: Ida-Tallinna Keskhaigla naistekliinik (ITK), AS Nova Vita, Lääne-Tallinna Keskhaigla reproduktiivmeditsiini keskus (LTKH), Elite Erakliinik ja Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinik (TÜK).

Aastatel 2005–2011 tehti 7933 IVF-protseduuri, mille eest tasus Eesti Haigekassa. Neist 2472 (31%) protseduuri tehti ITKs, 2102 (26%) Nova Vitas, 2035 (26%) TÜKis, 1196 (15%) Elites ja 128 (2%) LTKHs. LTKH sai tegevusloa kehavälise viljastamise protseduuride tegemiseks alles 2010. a sügisel ja seega pärinevad esimesed raviarved 2011. a.

Enamik naisi (88%) sai viljatusravi ühes ja samas kliinikus, 474 naist (11%) naisi käis ravil kahes kliinikus.

Võttes arvesse 90 päeva enne IVFi välja ostetud ravimid, selgus, et raviastutused rakendasid ravis agoniste ja antagonistide väga erinevalt. Elite ja ITK eelistasid agoniste, millega viidi läbi vastavalt 99% ja 80% IVF-tsüklitest. LTKHs, Nova Vita ja TÜK-s rakendati antagonistide, millega viidi läbi vastavalt 100%, 98% ja 81% tsüklitest.

Tabel 29. Agonistide ja antagonistide kasutamine Eesti kliinikutes

	Agonistid (%)	Antagonistid (%)	Kokku
ITK	1908 (80)	481 (20)	2389
Elite	990 (99)	15 (1)	1005
LTKH	0 (0)	121 (100)	121
Nova Vita	46 (2)	2015 (98)	2061
TÜK	362 (19)	1543 (81)	1905
Kokku	3306 (44)	4175 (56)	7481

Ida-Tallinna Keskhaiglas oli sünnitamismäär IVF-tsüklites 27%, Elite kliinikus 28%, Lääne-Tallinna Keskhaiglas 25%, Nova Vita Kliinikus 29% ja Tartu Ülikooli Kliinikumis 29%. Erinevused raviastutuste vahel ei ole statistiliselt olulised.

10. Kehavälise viljastamise kulud ja kuluefektiivsus

Kulusid arvestati Eesti Haigekassa tasutud raviarvete ja ravimireseptide alusel. Arvesse võeti aastatel 2005–2011 4445 naisele tehtud 7933 IVF-tsükli ja 9058 embrüosiirdamise kulud. IVFi puhul võeti arvesse kõik kulud olenemata sellest, kas IVFile järgnes värske või külmutatud embrüo siirdamine, mitu siirdamist leidis aset või kas embrüo siirdamiseni üldse jõuti.

10.1. Protseduuride kulud

Kehavälise viljastamise (IVF-teenus, kood 2281K) piirhind oli alates selle lisamisest hüvitatavate teenuste loetellu 2005. aastast kuni 2012. aastani 542,16 eurot. IVFi puhul tuleb arvesse võtta, et selle eest tasumisel kehtis kuni 05.07.2008 30% patsiendi omaosalus. Seetõttu arvestati 2008. a kulude arvutamisel, et poolte IVF-protseduuride puhul tasus Eesti Haigekassa 70% piirhinnast ja poolte puhul 100% piirhinnast.

Embrüosiirdamise (kood 2208K) piirhinnad olid aastate lõikes järgmised: 2005. ja 2006. a 506,76 eurot; 2007. a 523,05 eurot ja alates 2008. a 525,42 eurot.

Kokku oli 2005.–2011. a 1754 arvet, mis sisaldasid IVF-teenust (2281K), ja 3065 raviarvet, mis sisaldasid embrüosiirdamist (2208K), ning 6177 arvet, mis sisaldasid mõlemat teenust. Nende raviepisoodide kestused olid vastavalt 11, 13 ja 31 päeva (keskmiselt 23 päeva) ja nende arvete keskmised summad vastavalt 443, 530 ja 1051 eurot. Kehavälise viljastamise ja embrüosiirdamise teenust sisaldanud raviarvetele oli märgitud ka teisi tervishoiuteenuseid, kuid nende osakaal oli väike. Kui teenustele 2281K ja 2208K kulus kokku 8 610 774 eurot (vt tabel 30), siis neid teenuseid sisaldanud arvete kogusumma oli 8 894 134 eurot.

Tabelis 30 on arvatud IVF- ja embrüosiirdamise protseduuride kulud, võttes arvesse tabelis 18 esitatud protseduuride arvu ja vastava aasta teenuste piirhindu.

Tabel 30. Eesti Haigekassa ja riigieelarve kulud IVFile ja embrüosiirdamisele 2005–2011

	Embrüosiirdamine	IVF	Kokku
2005	312 671	201 141	513 812
2006	465 712	311 579	777 292

	Embrüosiirdamine	IVF	Kokku
2007	625 045	425 812	1 050 857
2008	871 672	675 586	1 547 257
2009	746 622	628 906	1 375 527
2010	825 435	693 965	1 519 400
2011	984 112	842 517	1 826 628
Kokku	4 831 268	3 779 506	8 610 774

Võrreldes Sotsiaalministeeriumi andmetega (vt tabel 17) saadi siin analüüsis mõnevõrra suuremad summad, näiteks Sotsiaalministeeriumi 2011. a aruandes oli kulude kogusumma 1 732 494 eurot ja tabelis 22 esitatud arvutuste järgi 1 826 628 eurot.

10.2. Ravimite kulud

4358 IVFi patsienti oli ostnud retseptide alusel välja kehavälise viljastamisega seotud soodusravimeid kogusummas 6 234 394 eurot. Kuna viljatusravi ravimite puhul on enamasti tegemist 50% soodusmääraga ravimitega, oli Eesti Haigekassa tasunud ravimite eest 558 213 eurot ja patsiendid olid esialgu tasunud 5 676 181 eurot.

Lisaks hüvitab Eesti Haigekassa IVFi ravimeid tagantjärele naise esitatud taotluste alusel. Samuti on naisel õigus taotleda täiendavat ravimihüvitist, kui tema soodusravimite kulud on suured. Kehavälise viljastamise ravimikulude hüvitist hakati maksma 2007. a ja aastatel 2007–2012 hüvitas Eesti Haigekassa naistele IVFiga ravimeid kogusummas 4 235 251 eurot. Täiendavaid ravimihüvitisi maksti IVFi patsientidele summas 1 758 418 eurot. Seega maksti kokkuvõttes naistele ravimihüvitisi (IVFi ravimite ja täiendavat ravimihüvitist) kogusummas 5 993 668 eurot, mis ületab patsientide esialgu apteegis tasutud summa 317 486 euro võrra.

Kuna raportis käsitletakse efektiivsust agonisti- ja antagonistitsükliks eraldi, võrreldi ka nende tsükli ravimikuluseid. Ravimite kogukulu agonistitsükliks oli 2 861 599 eurot ehk 866 eurot tsükli kohta ja antagonistitsükliks 3 198 666 eurot ehk 766 eurot tsükli kohta. Kulu ainult agonistidele oli kokku 527 410 eurot, s.o 160 eurot tsükli kohta. Kulu ainult antagonistidele oli 774 216 eurot, s.o 185 eurot tsükli kohta. Kulu FSH-le oli agonistitsükliks mõnevõrra suurem kui antagonistit-

sükliks – vastavalt 2 327 249 eurot ehk 704 eurot agonistsükli kohta ja 2 407 166 eurot ehk 577 eurot antagonistisükli kohta. Seega oli agonistide kasutamisel kõigi vajalike ravimite kulu suurem kui antagonistisükliks, kuid kulu agonistidele endile oli väiksem kui antagonistidele.

89 IVFi läbinud naist ei olnud ostnud välja ühtegi viljatusravimi soodusravimit ja need naised arvati edasisest analüüsist välja. Suurem osa (67%) nendest naistest läbis ühe tsükli.

2269 naist (53%) läbisid ühe IVF-tsükli ja ostsid välja keskmiselt neli retseptiravimit, mille mediaankulu oli 756 eurot. 1117 naist (26%) läbisid kaks tsükli, nende keskmine retseptide arv oli 8 ja ravimite mediaankulu 1543 eurot. 498 (12%) naist läbisid kolm tsükli ja nende keskmine retseptide arv oli 11 ja ravimite mediaankulu 2344 eurot. Neli tsükli läbis 232 naist (5%). Keskmine retseptide arv oli neil 16 ja ravimite mediaankulu 3211 eurot.

Maksimaalne ravimikulu ühe naise kohta oli 9992 eurot, see patsient läbis kokku seitse tsükli. Kolm naist läbisid üheksa tsükli. Need naised ostsid ravimeid välja keskmiselt 35 soodusretsepti alusel ja nende ravimite mediaankulu oli 7404 eurot.

1707 (40%) naist said ravimihüvitist väiksemas summas, kui olid ise ravimitele kulutanud. Nendest 51% oli läbinud ühe, 27% kaks ja 13% kolm tsükli. Nende keskmine retseptide arv oli 5 ja mediaankulu 1154 eurot. Nende naiste ravimite mediaankulu oli 1048 eurot. Eesti Haigekassa tasutud IVF-hüvitiste mediaankulu oli 582 eurot ja täiendava ravimihüvitise mediaankulu 105 eurot. Naiste enda tasutud mediaankulu oli pärast hüvitiste mahaarvamist 468 eurot. Maksimaalne naise tasutud summa oli 5856 eurot.

2562 (60%) naist said ravimihüvitist (IVF-hüvitist ja täiendavat ravimihüvitist) kokku suuremas summas, kui olid ise viljatusravimite eest tasunud. Nendest naistest 54% oli läbinud ühe, 26% kaks ja 11% kolm tsükli. Keskmine retseptide arv oli 5 ja ravimite mediaankulu 984 eurot. Naiste enda tasutud mediaankulu ravimite eest oli 898 eurot. Eesti Haigekassa tasutud IVF-hüvitise mediaan oli 1170 eurot ja täiendav ravimihüvitis 341 eurot.

10.3. Kogukulud ja kulud ühe IVF lapse kohta

Kogukulude analüüsil on võetud arvesse 4358 naise raviarved ja retseptid, mille eest tasuti kas ravikindlustusrahast või riigieelarvest Eesti Haigekassa kaudu. Kuluarvestusest on välja jäetud need naised, kes aastatel 2005–2011 ei läbinud ühtegi IVF-protseduuri ja kellele ei olnud seetõttu kompenseeritud ravimeid. Samuti on välja jäetud neile naistele sündinud lapsed ning kogukulud on arvestatud 2799 lapse kohta. Kogukulude analüüsil arvestati ka rasedusaegseid ja sünnitusega seotud kulusid ning sünnijärgseid lapse ravikulud (tabel 31).

Tabel 31. Ravikindlustusrahast ja riigieelarvest tasutud IVFi kulud

	Naiste/ laste/ arv	Protseduuride/ retseptide/ arvete koguarv	Kogukulu €	Osakaal kogukuludest %
IVF-protseduurid	4358	7933	8 790 951	38
ET-protseduurid	4176	9058		
Ravimid			6 551 881	28
haigekassa tasutud osa	4269	29 846	558 213	
täiendav hüvitis	3926		5 993 668	
Rasedusaegsed kulud			2 659 807	11
raseduse jälgimine	3950	37 501	2 340 961	
tüsistused	396	608	145 732	
katkemine ja abort	599	1247	173 114	
Sünnituskulud			1 951 384	8
normaalne sünnitus	1070	1117	788 404	
keisrilõige	969	1005	1 049 303	
muu	143	143	105 299	
sünnitusjärgsed teenused	22	22	8378	
Lapse ravikulud			3 414 854	15
ambulatoorsed kulud	1500	4914	125 968	
perearsti kulud	1720	5842	75 946	
ennetusega seotud kulud	1670	3399	49 594	
haiglaravi kulud	656	1216	3 163 346	
Kulud kokku			23 368 877	100

2005–2011 a oli Eesti Haigekassa eelarvest tasutud 7933 IVFi järel 2274 sünnitust ja selle tulemusel sündis 2799 last. Seega oli keskmine IVF-protseduuride ja ravimite kulu 5482 eurot iga sündinud IVF-lapse kohta, millest protseduuride kulud moodustasid 57% ja ravimite kulud 43%. Kõiki kulusid arvesse võttes oli Eesti Haigekassa kaudu tasutud kogusumma iga sündinud lapse kohta 8409 eurot.

Kõige suurema osa (15 342 832 eurot, s.o 66%) kogukuludest moodustasid protseduuride ja ravimite kulud. Lapse sünnijärgsed kulud olid 15%, rasedusaegsed kulud 11% ja sünnituskulud 8% kogukuludest. Tüsistuste puhul võeti arvesse diagnoosikoodid N98 (tehisviljastusega seotud tüsistused) ja O31 (mitmikrasedusega seotud tüsistused).

Kui esimene tsükkel ebaõnnestub, siis iga järgmise tsükliga kulud kumuleeruvad. Tabelis 32 on esitatud kogukulud ühe sünnituse kohta sõltuvalt sellest, mitmendas tsükliks laps sündis. Analüüsis on arvesse võetud protseduuride ja ravimite kulud ning raseduse jälgimise, tüsistuste ja sünnitusega seotud kulud.

Tabel 32. Kulud sõltuvalt sünnituseni viinud tsükli arvest

Läbitud tsüklid	IVF/ET kulu €	Raviarvete summa €	Ravimite kogukulu €	Sünnituste arv	Kulud kokku €	Kulu ühe sünnituse kohta €
1	1 322 876	1 790 548	869 821	1155	3 983 245	3449
2	1 016 427	795 256	676 892	443	2 488 575	5618
3	540 969	324 263	370 863	161	1 236 095	7678
4	306 290	155 276	215 508	70	677 074	9672
5	167 991	76 858	105 020	29	349 869	12 064
6	17 633	8783	14 095	3	40 512	13 504
7	37 183	13 228	27 204	5	77 615	15 523
8	17 803	6013	13 319	2	37 135	18 568

Kui naine sünnitas lapse esimese tsükli järel, oli kulu sünnituse kohta 3449 eurot, teise tsükli korral oli kulu sünnituse kohta 5618 eurot ja kaheksa tsükli korral 18 568 eurot. Kulu ühe sünnituse kohta suurenes iga järgneva tsükliga ligikaudu 2000 euro võrra.

Sünnituse ja lastega seotud kulusid võrreldi enneaegsete (gestatsiooniaeg kuni 37 nädalat) ja aegsete laste puhul (vt tabel 33). Siin analüüsi võeti arvesse kokku 1982 aastatel 2005–2011 toimunud sünnitust. Enneaegseid sünnitusi oli neist 427 ja

aegseid sünnitusi 1555. Enneaegsetest sünnitustest olid mitmik sünnitused 60% ja aegsetest sünnitustest 13%.

Tabel 33. Kulud aegsete ja enneaegsete sünnituste korral

	Enneaegsed sünnitused n = 427		Aegsed sünnitused n = 1555	
	Üksiksünnitused n = 170	Mitmiksünnitused n = 257	Üksiksünnitused n = 1350	Mitmiksünnitused n = 205
Sündinud laste arv	170	531	1350	411
Enna kulud kokku €	165 175	269 665	1 063 504	197 646
Normaalne sünnitus	56 859	36 498	553 305	23 898
Keisrilõige	104 826	225 395	429 485	167 530
Muu	2905	7452	74 285	5674
Sünnitusjärgsed teenused	585	320	6429	544
Lapse kulud kokku €	852 349	2 009 722	383 206	169 579
Lapse ambulatoorsed kulud	12 920	38 181	55 421	19 447
Lapse perearstikulud	5109	13 325	44 200	13 312
Ennetusega seotud kulud	3044	9311	28 874	8 366
Lapse haiglaravikulud	831 276	1 948 905	254 711	128 454
Kulud kokku €	1 017 524	2 279 387	1 446 710	367 225
Kogukulu lapse kohta €	5985	4293	1072	893
Lapsega seotud kulud lapse kohta €	5014	3785	284	413

Aastatel 2005–2011 teostatud ja Eesti Haigekassa kaudu rahastatud kehavälise viljastamise abil sündinud lapse saamiseks kulus keskmiselt 8409 eurot, kusjuures kulud mitmik ilmaletoomisel on lapse kohta suuremad kui üksiksünnituse korral.

Kulu enneaegsetele lastele on oluliselt suurem kui aegsetele lastele. Üksiksünnituse puhul on kulu aegse lapse kohta 1072 ja enneaegse lapse kohta 5985 eurot. Mitmik sünnituse puhul on kulu aegse lapse kohta 893 eurot ja enneaegse lapse kohta 4293 eurot. Kulude suur erinevus tuleneb sellest, et enneaegsete laste haiglaravi kulud on palju suuremad.

11. Järeldused ja ettepanekud

Teemakohase teaduskirjanduse süstemaatiline läbitöötamine ja Eestis aastatel 2005–2011 tehtud kehavälise viljastamise protseduuride tulemuste analüüs võimaldab anda hinnangu kehavälise viljastamise efektiivsusele ja kulutõhususele Eestis.

Järeldused

1. Eestis aastatel 2005–2011 tehtud kehavälise viljastamise protseduuride efektiivsus – keskmine rasestumismäär 41% ja keskmine sünnitasmäär 29% – on võrreldes teiste Euroopa riikidega väga heal tasemel.
2. Kehavälise viljastamise efektiivsust mõjutab kõige enam naise vanus – 40-aastaste ja vanemate seas oli sünnitasmäär 9,5%. Igal järgmisel katsel efektiivsus väheneb, kuid see langus on väiksem kui vanuse mõju.
3. Eestis kehtiv vanusepiir (40 a) kehavälise viljastamise hüvitamisele on meditsiiniliselt põhjendatud. Piirarvu kehtestamine IVF-protseduuridele ei ole otstarbekas. Samas on väga oluline, et patsiendid ja ühiskond teadvustaksid, et korduvad kehavälise viljastamise protseduurid ei kompenseeri vanusest tingitud viljastumise tõenäosuse vähenemist.
4. Aastatel 2005–2011 läbis Eestis kehavälise viljastamise protseduure 4445 naist, kelle ravi eest tasuti Eesti Haigekassa poolt ja riigieelarvest. Kokku tehti neile naistele sel perioodil 7933 IVF-protseduuri ja 9255 embrüosiirdamise protseduuri, mille tulemusel sündis 2861 last, mis on 2,6% kõikidest selle perioodi elussündinutest.
5. Kehavälise viljastamise tulemusel sündinud laste seas oli neli korda enam enneaegseid lapsi kui tavaraseduste puhul, sest 22% IVF-sünnitustest olid mitmiksünnitused ja 60% mitmiksünnitustest olid enneaegsed.
6. Ühe IVF-lapse sünniks kulus aastatel 2005–2011 ravikindlustuse ja riigieelarvest keskmiselt 8409 eurot, kusjuures mitmike sünni korral olid kulud lapse kohta oluliselt suuremad kui üksiksünnituse korral, sest enamik IVF-mitmikest sündis enneaegsena.
7. Eestis kasutatakse kehavälise viljastamise puhul munasarjade stimuleerimiseks erinevaid hormoonravi skeme. Seetõttu on mõnede naiste omaosalus kehavälise viljastamise eest tasumisel mitu korda suurem kui teistel.

Ettepanekud kehavälise viljastamise paremaks korraldamiseks

Tallinnas Sotsiaalministeeriumis toimus 18. juunil 2013. a käesoleva raporti tulemuste esitus, kus osalesid Naistearstide Seltsi ja viie viljatusravi kliiniku esindajad ning asutused, mis tegelevad kehavälise viljastamise rahastamise ja statistikaga (Sotsiaalministeerium, Eesti Haigekassa, Ravimiamet ja Tervise Arengu Instituut). Arutelu käigus ja tulemusena sõnastati järgmised ettepanekud kehavälise viljastamise paremaks korraldamiseks Eestis:

1. Eestis on otstarbekas kokku leppida ja koostada kehavälise viljastamise ravijuhised, mis kirjeldaks eelistatud ravistrateegiaid sõltuvalt viljatuse tõenäolistest põhjustest ja naise vanusest, sh mitu embrüot korraga siirata, mis ravimpreparaate ja raviskeeme eelistada munasarjade stimulatsiooniks ning milline on optimaalne korduvate protseduuride tegemise rütm. Raviskeemide ühtlustamine on vajalik, et selle alusel paremini planeerida ja korraldada kehavälise viljastamise rahastamist, sh vähendada rahalist ebaõiglust.

2. Ravijuhiste koostamise raames on vaja kokku leppida asjakohase statistika kogumise formaadid, kasutatud ravimeetodite ja ravi tulemuste definitsioonid, samuti viljatuse põhjuste ühtsed kriteeriumid ja kajastamine (diagnoosid), et tagada andmete võrreldavus ajas, raviasutuste ning riikide vahel.

3. Kehavälise viljastamise efektiivsuse ja kvaliteedi jälgimiseks on vajalik luua IVFi register, mida on otstarbekas siduda E-tervise süsteemiga.

4. Eestis rahastatakse kehavälis viljastamist ravikindlustusrahast ja riigieelarvest väga suures mahus ning abivajajate summaarne omaosalus on üks väiksemaid Euroopas. Samas on rahastamise mehhanism väga keeruline ja omaosaluse määrad ravimikulude hüvitamisel tekitavad suurt ebavõrdsust selle teenuse kasutajate seas. Näiteks ei hüvitata ravimikuluseid, kui ei jõuta munarakkude hankimiseni, naise omaosalus sõltub talle määratud konkreetsetest ravimpreparaatidest ja samuti ei hüvitata doonorsugurakkude kasutamist, ennetavat sugurakkude (s.o viljakuse) säilitamist sugurakke jäävalt kahjustava ravi eelselt, testise koe jm kasutamist kehaväliseks viljastamiseks (ejakulaadis seemnerakkude puudumise korral). Niimetatud erisused tekitavad osale naistest ja meestest suure rahalise koormuse ning tekitavad ebaõiglust. Nende erisustega tuleb arvestada rahastamise tingimuste ülevaatamisel.

5. Doonorsugurakkude kasutamise korral peaks toimuma eelnev psühholoogiline nõustamine lähtuvalt potentsiaalse lapse huvide kaitsest.

Kasutatud kirjandus

1. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, et al. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Press Syndicate of the University of Cambridge; 2000. (http://www.cambridge.org/gb/knowledge/isbn/item1166266/?site_locale=en_GB).
2. Egnatz DG, Ott MG, Townsend JC, et al. DBCP and testicular effects in chemical workers: an epidemiological survey in Midland, Michigan. *J Occup Med* 1980;22:727–32.
3. Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health* 1999;5:116–22.
4. The Reproductive Health Report. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(suppl 1): S45–54.
5. Bongaarts J. Infertility after age 30: a false alarm. *Fam Plann Perspect* 1982;14:75–8.
6. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 19th ed. New Jersey: Merck Research Laboratories; 2011.
7. Ida Tallinna Keskskaigla (ITK). Lastetus ja kunstlik viljastamine. Patsiendiinfo. Tallinn: Ida Tallinna Keskskaigla; 2009. (http://www.itk.ee/upload/files/Patsiendi_infomaterjal/ITK527_Lastetus_ja_kunstlik_viljastamine.pdf).
8. Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK). Endometriosis. Patsiendiinfo. Tartu: Tartu Ülikooli Kliinikum; 2007. (http://www.kliinikum.ee/attachments/104_endometriosis.pdf).
9. Assisted Reproductive Technologies Review Committee. Report of the independent review of assisted reproductive technologies. Assisted Reproductive Technologies Review Committee; 2006.
10. Zegers Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology. *Hum Reprod* 2009;24:2683–7.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009 assisted reproductive technology success rates: national summary and fertility clinic reports. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2011.
12. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (NCC WCH). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2013.
13. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Comparative analysis of medically assisted reproduction in the EU: regulation and technologies. Grimbergen: European Society of Human Reproduction and Embryology; 2009. (http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/docs/study_eshre_en.pdf).
14. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003357.
15. Zegers Hochschild F, Nygren K G, Adamson GD, et al. The ICMART glossary on ART terminology. *Hum Reprod* 2006;21:1968–70.

16. Ferraretti AP, Goossens V, Bhattacharya S, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2012;27:2571–84.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2008 assisted reproductive technology success rates: national summary and fertility clinic reports. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2010.
18. Watt AM, Elshaug AG, Willis CD, et al. Assisted reproductive technologies: A systematic review of safety and effectiveness to inform disinvestment policy. *Health Policy* 2011;102:200–13.
19. Jansen RP. The effect of female age on the likelihood of a live birth from one in vitro fertilisation treatment. *Med J Aust* 2003;178:258–61.
20. Sharma V, Allgar V, Rajkhowa M. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility. *Fertil Steril* 2002;78:40–6.
21. Stolwijk AM, Wetzels AM, Braat DD. Cumulative probability of achieving an ongoing pregnancy after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection according to a woman's age, subfertility diagnosis and primary or secondary subfertility. *Hum Reprod* 2000;15:203–9.
22. Teruya Y, Kamiyama S, Hirakawa M, et al. Accelerated decline in pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer in 35–41 year old women: 15 years' experience in the Okinawa Islands, Japan. *Reprod Med Biol* 2006;5:51–7.
23. Bellver J, Albert C, Soares SR, et al. The singleton, term gestation, and live birth rate per cycle initiated: a 1 year experience in in vitro fertilization cycles with native and donated oocytes. *Fertil Steril* 2005;83:1404–9.
24. Ubaldi F, Rienzi L, Baroni E, et al. Cumulative pregnancy rates after transfer of fresh and thawed embryos. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:S106–9.
25. Moon SY, Kim SH, Jung BJ, et al. Influence of female age on pregnancy outcome in in vitro fertilization and embryo transfer patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26:49–54.
26. Fukuda J, Kumagai J, Kodama H, et al. Upper limit of the number of IVF ET treatment cycles in different age groups, predicted by cumulative take home baby rate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:71–3.
27. Osmanagaoglu K, Kolibianakis E, Tournaye H, et al. Cumulative live birth rates after transfer of cryopreserved ICSI embryos. *Reprod Biomed Online* 2004;9:344–8.
28. Stern JE, Brown MB, Luke B, et al. Calculating cumulative live birth rates from linked cycles of assisted reproductive technology (ART): data from the Massachusetts SART CORS. *Fertil Steril* 2010;94:1334–40.
29. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live birth rates after in vitro fertilization. *NEJM* 2009;360:236–43.
30. Martin Johnston MK, Uhler ML, Grotjan HE, et al. Lower chance of pregnancy with repeated cycles with in vitro fertilization. *J Reprod Med* 2009;54:67–72.
31. Schroder AK, Katalinic A, Diedrich K, et al. Cumulative pregnancy rates and drop out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. *Reprod Biomed Online* 2004;8:600–6.

32. Shapiro BS, Richter KS, Harris DC, et al. Dramatic declines in implantation and pregnancy rates in patients who undergo repeated cycles of in vitro fertilization with blastocyst transfer after one or more failed attempts. *Fertil Steril* 2001;76:538–42.
33. Shulman A, Menashe K, Laor A, et al. Cumulative pregnancy rate following IVF and intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular spermatozoa. *Reprod Biomed Online* 2002;4:151–6.
34. Elizur SE, Lerner Geva L, Levron J, et al. Factors predicting IVF treatment outcome: a multivariate analysis of 5310 cycles. *Reprod Biomed Online* 2005;10:645–9.
35. Elizur SE, Geva Lerner L, Levron J. Cumulative live birth rate following in vitro fertilization: study of 5310 cycles. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:25–30.
36. Witsenburg C, Dieben S, van der Westerlaken L, et al. Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2005;84:99–107
37. Osmanagaoglu K, Vernaev V, Kolibianakis E, et al. Cumulative delivery rates after ICSI treatment cycles with freshly retrieved testicular sperm: a 7 year follow up study. *Hum Reprod* 2003;18:1836–40.
38. De Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2012;27:954–66.
39. Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, et al. Single embryo transfer reduces clinical pregnancy rates and live births in fresh IVF and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles: a meta analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:36.
40. Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, et al. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD003416.
41. Bhattacharya S, Templeton A. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? *Hum Reprod* 2004;19:1939–42.
42. McLernon DJ, Harrild K, Berg C, et al. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: a meta analysis of individual patient data from randomised trial. *BMJ* 2010;341:c6945.
43. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, et al. Elective single embryo transfer versus double embryo transfer in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2004;351:2392–402.
44. Thurin A. Elective single embryo transfer [dissertation]. Gothenburg: Gothenburg University; 2005.
45. Gerris J, De Sutter P, Neubourg DD, et al. 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.
46. Tiitinen A, Halttunen M, Härkki P, et al. Elective single embryo transfer: the value of cryopreservation. *Hum Reprod* 2001;16:1140–4.
47. Al Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotrophin releasing hormone antagonist for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD001750.

48. Pu D, Wu J, Liu J. Comparison of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2011;26:2742–9.
49. Franco JG, Baruffi RL, Mauri AL, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in poor ovarian responders: a meta analysis. *Reprod Biomed Online* 2006;13:618–27.
50. Olivennes F, Cunha Filho JS, Fanchin R, et al. The use of GnRH antagonist in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002;8:279–90.
51. Myers ER, McCrory DC, Mills AA, et al. Effectiveness of assisted reproductive technology. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008
52. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Fertil Steril* 2008;90:S188–93.
53. Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update* 2005;11:575–93.
54. Källén B, Finnstrom O, Nygren KG, et al. In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG* 2005;112:1529–35.
55. Gelbaya TA. Short and long term risks to women who conceive through in vitro fertilization. *Hum Fertil* 2010;13:19–27
56. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551–63.
57. Klip H, Burger CW, Kenemans P, et al. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes Control* 2000;11:319–44.
58. Land JA, Evers JL. Risks and complications in assisted reproduction techniques: report of an ESHRE consensus meeting. *Hum Reprod* 2003;18:455–7.
59. McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:138–48
60. Alukal JP, Lipshultz LI. Safety of assisted reproduction, assessed by risk of abnormalities in children born after use of in vitro fertilization techniques. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:140–50.
61. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004; 328:261.
62. McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:105–13
63. Ludwig AK, Sutcliffe AG, Diedrich K, et al. Post neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systematic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;127:3–25.
64. Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, et al. Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod* 2002;17:929–32.
65. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 2007;370:351–9
66. Collins J. Cost effectiveness of in vitro fertilization. *Semin Reprod Med* 2001;19:279–89.
67. Mladovsky P, Sorenson C. Public financing IVF: review of policy rationales. *Health Care Anal* 2010;18:113–28.

68. Klemetti R, Gissler M, Sevon T, et al. Resource allocation of in vitro fertilization: a nationwide register based cohort study. *BMC Health Serv Res* 2007;7:210.
69. Griffiths A, Dyer SM, Lord SJ, et al. A cost effectiveness analysis of in vitro fertilization by maternal age and number of treatment attempts. *Hum Reprod* 2010;4:924–31.
70. Fiddlers A, Severens JL, Dirksen CD, et al. Economic evaluations of single versus double embryo transfer in IVF. *Hum Reprod Update* 2007;13:5–13.
71. Thurin Kjellberg A, Carlsson P, Bergh C. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and cost effectiveness analysis. *Hum Reprod* 2006;21:210–6.
72. Lukassen HG, Braat DD, Wetzels AM, et al. Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005;20:702–8.
73. Fiddlers A, Van Montfoort A, Dirksen C, et al. Single versus double embryo transfer: cost effectiveness analysis alongside a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2006;21:2090–7.
74. Dixon S, Faghih Nasiri F, Ledger WL, et al. Cost effectiveness analysis of different embryo transfer strategies in England. *BJOG* 2008;115:758–66.
75. Veleva Z, Karinen P, Tomas C, et al. Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the cost of IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2009;24:1632–9.
76. Scotland GS, McLernon D, Kurinczuk JJ, et al. Minimising twins in in vitro fertilisation: a modelling study assessing the costs, consequences and cost–utility of elective single versus double embryo transfer over a 20 year time horizon. *BJOG* 2011;118:1073–83.
77. Fiddlers A, Dirksen CD, Dumolin J. Cost effectiveness of seven IVF strategies: results of a Markov decision analytic model. *Hum Reprod* 2009;1:1–8.
78. Bhatti T, Baibergenova A. A Comparison of the cost effectiveness of in vitro fertilization strategies and stimulated intrauterine insemination in a Canadian health economic model. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:411–20.
79. Health Quality Ontario. *In Vitro Fertilization and Multiple Pregnancies*. Ont Health Technol Assess Ser. 2006; 6(18): 1–63
80. De Sutter P, Gerris J, Dhont M. A health economic decision analytic model comparing double with single embryo transfer in IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2002;17:2891–6.
81. Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. *Should one or two embryos be transferred in IVF?* Copenhagen: Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment; 2005.
82. Ledger WL, Anumba D, Marlow N, et al. The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. *BJOG* 2006;113:21–5.
83. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. VV määrus 05.08.2003 nr 209. RT I 2003, 56, 380. VV määrus 17.01.2005 nr 3. RT I 2005, 4, 13. VV määrus 22.12.2005 nr 327. RT I 2005, 72, 564. VV määrus 20.02.2007 nr 49. RT I 2007, 18, 91. VV määrus 10.01.2008 nr 12. RT I 2008, 2, 19. VV määrus 20.12.2011 nr 159. RT I, 22.12.2011, 42. VV määrus 20.02.2013 nr 32. RT I, 23.02.2013, 1.
84. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste statistika. (<http://www.haigekassa.ee/haigekassa/statistika/tervishoiuteenused>).

85. Allvee K. IVF lapsed Eestis: kohordi kirjeldus ja esimese eluaasta suremus [magistritöö]. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2012.
86. European Network of Competent Authorities for Tissues and Cells (EUROCET). Report 2010. Year of the ART Data is 2009. European Network of Competent Authorities for Tissues and Cells; 2010. (<http://www.eurocet.org/>).
87. European Network of Competent Authorities for Tissues and Cells (EUROCET). Report 2011. Year of the ART Data is 2010. European Network of Competent Authorities for Tissues and Cells; 2011. (<http://www.eurocet.org/>).
88. Tervise Arengu Instituut (TAI) 2011. Kehavälise viljastamise (IVF) ja embrüo siirdamise protseduurid vanusrühma järgi. (<http://pxweb.tai.ee>).
89. Tervise Arengu Instituut (TAI). Eesti Meditsiiniline Sünniregister 1992 2011. Eesti Abordiregister 1996 2011. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2012.
90. Sotsiaalministeerium. Sotsiaalministeeriumi majandusaasta aruanne 01.01.2011–31.12.2011. Tallinn: Sotsiaalministeerium; 2012. (<http://www.sm.ee/meie/eesmaergid> ja nende taetmine/aruanded.html)
91. Vabariigi Valitsus. Ülevaade Vabariigi Valitsuse 2007–2011. aasta tegevusprogrammi täitmisest. Tallinn: Vabariigi Valitsus; 2011.
92. Tervise Arengu Instituut (TAI). Eesti Meditsiiniline Sünniregister 1992 2010. Eesti Abordiregister 1996 2011. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2011.
93. Tartu Ülikooli Kliinikum. Tasuliste teenuste hinnakiri. (http://www.kliinikum.ee/teenused/kliinikumi_tasuliste_teenuste_hinnakiri_tkl_81#top).
94. Lääne Tallinna Keskhaigla naistekliiniku reproduktiivmeditsiini keskuse veebilehekülj. (http://synnitusmaja.ee/hinnakiri_3/).
95. Eesti Haigekassa majandusaasta aruanded (<http://www.haigekassa.ee/haigekassa/aruanded>).
96. Tallinna linna veebilehekülj. (http://www.tallinn.ee/est/Tallinn_toetab_kehavalist_viljastamist).
97. Statistikaameti andmebaas. Elussündinud sünnikuu järgi. (http://pub.stat.ee/px_web.2001/Database/Rahvastik/03Rahvastikusundmused/12Sunnid/12Sunnid.asp)
98. Ravimiamet. Rakkude, kudede ja elundite 2011. aasta käitlemisandmete kokkuvõte. (<http://www.sam.ee>).

Lisa 1. Kehavälise viljastamise efektiivsus Euroopas 2008. a

Country	Initiated cycles IVF + ICSI	IVF		ICSI		FER		ART infants per national births (%)			
		Aspirations	Pregnancies per aspiration (%)	Deliveries per aspiration (%)	Aspirations	Pregnancies per aspiration (%)	Deliveries per aspiration (%)		Thawings FER	Pregnancies per thawing (%)	Deliveries per thawing (%)
Albania	146	59	37.3	28.8	84	44.0	31.0	1	0.0	0.0	68
Austria	6096										
Belgium	19 061	4 128	28.9	20.3	12 712	26.8	18.8	8870	17.5	12.1	4971
Bosnia	180				167	33.5	18.0				32
Bulgaria	3033	750	37.1	30.0	2 141	34.1	28.9	167	16.2	13.2	1 158
Czech Republic	12 438				11 788	32.4		4 774	13.2		
Denmark	10 478	5 476	25.1	20.5	4 733	27.2	22.8	2610	16.2	12.5	3004
Estonia	1 647	569	38.0	30.2	1 051	33.7	27.2	531	16.2	11.9	649
Finland	4 952	2 869	26.7	19.8	2 002	27.6	20.6				1 835
France		19 789	23.5	18.4	31 745	25.9	20.7				14 475
Germany	50 828	11 264	26.9	16.7	35 167	26.7	16.9	17 646	17.3	10.7	11 769
Greece	2 087	410	24.9	18.0	1 571	21.4	16.5	275	14.9	9.5	464
Hungary	2 565	427	34.2	25.3	2 004	36.5	29.9	578	20.8	19.7	1 020
Iceland		221	21.7	19.9	190	22.1	19.5	227	30.4	23.8	178
Ireland	2 808	1 512	29.1	24.7	916	31.3	26.7	672	17.6	13.5	873
Italy	44 037	7 452	23.0	15.2	31 982	22.3	15.0	508	20.5	10.6	7 565
Kazakhstan		778	35.7	29.0	227	33.5	26.0				513
Latvia	176	116	40.5		60	36.7		111	14.4		
Lithuania		219	24.2		202	31.2					26
Macedonia	1 502	578	31.1	24.7	846	35.6	29.9	34	20.6	17.6	554
Moldova	613	252	41.7	35.7	330	46.4	39.1				276
Montenegro	337	23	60.9	52.2	301	34.6	31.2	33	15.2	12.1	145
Norway	5 951	2 728	29.9	25.4	2 957	27.4	23.7	2574	17.3	14.0	1 958
Poland	6 744	267	36.0		6 322	38.8		3 058	23.0	13.6	2 790
Portugal	4 593	1 276	33.2	24.8	2 921	28.8	22.6	675	19.3	14.5	1 382
Romania	957	790	28.7		164	35.4		130	11.5		53

Lisa 1 jätk

Country	IVF			ICSI			FER			ART infants per national births (%)	
	Initiated cycles IVF + ICSI	Aspirations	Pregnancies per aspiration (%)	Deliveries per aspiration (%)	Aspirations	Pregnancies per aspiration (%)	Deliveries per aspiration (%)	Thawings FER	Pregnancies per thawing (%)		Deliveries per thawing (%)
Russia	25 263	14 483	34.2	23.3	9983	32.0	21.5	3481	24.8	16.0	8304
Serbia	1560	907	24.5	17.3	596	34.6	29.9				390
Slovenia	2960	915	28.0	21.7	1947	30.5	24.8	699	21.0	16.0	950
Spain	26 246	2565	31.5	18.4	20957	34.6	20.0	6997	22.7	12.2	8745
Sweden	11 010	5396	30.4	23.8	4930	28.0	22.3	4733	23.4	18.0	3521
Switzerland	4884	914	24.5	18.2	3605	26.5	19.1	3593	19.6	13.9	1610
The Netherlands	16 927	8208	27.0	19.6	7502	29.5	22.5				4487
Turkey		885			43 043						5772
Ukraine	5732	2713	35.5	26.0	2895	36.4	30.8	1090	26.5	21.1	2613
United Kingdom	39 476	16 936	30.7	26.8	19 620	31.8	28.2	8957	20.8	18.2	15 233
All	315 287	115 875	28.5	21.2	224 618	28.7	20.4	73 024	19.3	13.7	107 383

Lisa 2. Rasedused IVFi tulemusena sõltuvalt naise vanusest

Uuring	Vanus	Patsientide arv	Alustatud tsüklite arv	Rasedused	Rasedusega tsüklid %	Rasestunud patsiendi %
Teruya 2006 [22]	23–35	332	584	151	25,9	45,5
	36–40	322	1329	175	13,3	54,3
	41–49	135	442	14	3,2	10,0
Bellver 2005 [23]	< 37	–	836	373	44,6	–
	≥ 37	–	259	69	26,6	–
Ubaldi 2004 [24]	≤ 38	232	238	113	47,4	48,7
	> 38	14	15	5	33,3	35,7
	< 35	–	252	156	61,9	–
Jansen 2003 [19]	35–39	–	251	94	37,5	–
	40–44	–	131	28	21,4	–
	≤ 35	1571	2031	723	35,6	47,7
Sharma 2002 [20]	> 35	485	678	153	23,0	32,2
	< 30	–	49	17	34,7	–
	30–34	–	177	33	18,6	–
Moon 2000 [25]	35–39	–	97	18	18,6	–
	≥ 40	–	29	2	6,9	–
	≤ 30	385	856	186	21,7	48,3
Stolwijk 2000 [21]	31–35	593	1132	269	23,8	45,4
	≥ 36	337	796	103	12,9	30,6

– andmed puuduvad

Lisa 3. Sünnitused IVFi tulemusena sõltuvalt naise vanusest

Uuring	Vanus	Patsientide arv	Alustatud tsüklite arv	Elussünnid	Elussünniga tsüklid %	Sünnitanud (elussünd) patsiendid %
Stern 2010 [28]	< 35	–	10457	3648	34,9	–
	35–37	–	6093	1680	27,6	–
	38–40	–	5140	987	19,2	–
	41–42	–	2233	265	11,9	–
	≥ 43	–	710	41	5,8	–
Teruya 2006 [22]	23–35	332	584	124	21,1	37,3
	36–40	322	1329	121	9,1	37,6
	41–49	135	442	4	0,9	3,0
Bellver 2005 [23]	< 37	–	836	268	32,1	–
	≥ 37	–	259	38	14,7	–
Osmanagaolu 2004 [27]	< 30	743	969	100	10,3	13,5
	31–35	810	1088	104	9,6	12,8
	35–38	270	359	34	9,5	12,6
	38–40	88	122	13	10,7	14,8
	≥ 40	102	121	7	5,8	6,9
Jansen 2003 [19]	< 35	–	252	132	52,4	–
	35–39	–	251	76	30,3	–
	40–44	–	131	16	12,2	–
Sharma 2002 [20]	≤ 35	1571	2031	594	29,2	37,8
	> 35	485	678	119	17,5	24,5
	< 30	191	305	97	31,8	50,8
Fukuda 2001 [26]	31–33	197	417	702	24,5	51,8
	34–36	123	347	47	13,5	38,2
	37–39	66	210	18	8,6	27,3
	≥ 40	13	49	1	2,0	7,7

– andmed puuduvad

Lisa 4. Elussünnid IVFi tulemusena sõltuvalt läbitud tsükliite arvust.

Tabelis on esitatud elussünnide arv, alustatud tsükliite koguarv ja sulgudes sünnitusmäär protsendina.

Uurimus	Tsükliite arv											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Malizia 2009 [29]	1511/6164 (24,5)	784/3837 (20,4)	475/2228 (21,3)	221/1170 (18,9)	99/573 (17,3)	36/276 (13,0)	-	-	-	-	-	-
Stern 2010 [28]	3897/13225 (29,5)	1674/6654 (25,2)	722/3252 (22,2)	328/1502 (21,8)	-	-	-	-	-	-	-	-
Elizur 2005/2006 [34, 35]	290/1928 (15,0)	148/1163 (12,7)	92/749 (12,3)	50/485 (10,3)	32/332 (9,6)	29/243 (12,0)	20/160 (12,5)	8/93 (8,6)	12/61 (19,7)	3/36 (8,3)	0/21 (16,7)	2/12 (16,7)
Witsenburg 2005 [36]	199/750 (26,5)	136/493 (27,6)	64/299 (21,4)	23/151 (15,2)	11/73 (15,1)	7/39 (17,9)	3/14 (21,4)	-	-	-	-	-
Osmanagaolu 2004 [27]	166/2013 (8,2)	35/466 (7,5)	6/134 (4,5)	4/42 (9,5)	-	-	-	-	-	-	-	-
Osmanagaolu 2003 [37]	132/599 (22,0)	27/185 (14,6)	10/72 (13,9)	8/33 (24,2)	4/15 (26,7)	2/7 (28,6)	0/1	0/1	-	-	-	-
Sharma 2002 [20]	539/2056 (26,2)	145/496 (29,2)	23/128 (18,0)	6/29 (20,7)	-	-	-	-	-	-	-	-

- andmed puuduvad

Lisa 5. EUROCETi andmed kehavälise viljastamise kohta Eestis

Aasta	Protseduuride arv	Partnerannetus				Muu	Doneeritud seemnerakud*	Doneeritud munarakud	Doneeritud embrüo	Kokku, va IUI
		IUI	IVF	ICSI	IVF					
2009	Alustatud tsüklid	228	558	1090	34	–	–	–	–	
	värsked tsüklid	N/A	506	826	0	–	–	–	–	
	külmutatud tsüklid	N/A	52	61	440	–	–	–	–	
	Embrüosiirdamised	N/A	–	–	–	216***	65	30	–	
	Sündinud lapsed	21	153	239	38	34	22	8	494	
	Alustatud tsüklid	205	543	954	25	–	–	–	–	
2010	värsked tsüklid	N/A	439	456	0	–	–	–	–	
	külmutatud tsüklid	N/A	51	46	25	–	–	–	–	
	Embrüosiirdamised	N/A	531	1205	24	–	98	16	1874	
	Sündinud lapsed	7	164	291	4	61	27	7	554	
	Ülekantud/siiratud embrüod	N/A	1006	1930	51	321	285	25	3618	
	Alustatud siirdamised/ülekanamised	81	580	1188	139	48/140**	135	–	2230	

Allikad: EUROCET 2010 [86], EUROCET 2011 [87], Ravimiamet 2012 [98]

– andmed puuduvad; N/A mittekohtad

* 2009–2010 andmed sisaldavad IUI protseduure

** IUI/IVF-protseduurid

*** sisaldavad inseminatsioon andmeid ehk võivad sisaldada neid protseduure, kus embrüot tegelikult ei siiratud

Lisa 6. Analüüsil arvesse võetud sünnitusele viitavad koodid

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste koodid:

2207K – normaalne füsioloogiline sünnitus

2026 – sünnitusabi

373 – vaginaalne sünnitus, kht-ta

051101 – keisrilõige

371 – keisrilõige, kht-ta

370 – keisrilõige, kht-ga

372 – vaginaalne sünnitus, kht-ga

374 – vaginaalne sünnitus koos steriliseerimisega

373O – vaginaalne sünnitus, lühike ravi

375 – vaginaalne sünnitus koos operatsiooniga

814O – sünnitusabi väheulatuslik protseduur, lühike protseduur

11108 – sünnitusabi tangide või vaakumekstraktsioon

377O – sünnitus- ja abordijärgsed haigused, operatsioonita, lühike ravi

NOMESCO kirurgiliste protseduuride klassifikatsioon

MCA 10 – keisrilõige emaka alumises segmendis

MAE 00 – vaakumsünnitus

MAG 00 – abistatud tuharseis-sünnitus

MCA 00 – keisrilõige emakakehal

MAE 20 – ebaõnnestunud vaakumsünnitus

MAE 96 – muu vaakumsünnitus

MAF 00 – madaltangisünnitus e väljapääsutangid loote peaseisu korral

MCA 96 – muu keisrilõige

Effectiveness and costs of in vitro fertilization (IVF) in Estonia

Summary

Objectives: To describe the effectiveness and costs of in vitro fertilization in Estonia compared to other countries.

Methods: Literature reviews were carried out for effectiveness and cost-effectiveness evidence. Searches were performed in PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews and the Centre for Reviews and Disseminations database. Estonian IVF data was analysed based on records received from the Estonian Health Insurance Fund and the Estonian Medical Birth Registry. Data analysis included 4445 women who had 7933 IVF cycles during 2005–2011.

Results: The cumulative pregnancy rate in Estonia after IVF was 41% and the delivery rate 29%. The average delivery rate in age group under 30 was 34%, 30% in 31–35 and 19% over 36 years. The average delivery rate was 30% in the first IVF cycle, 28% in the second cycle and 26% in the 3+ (third and following) cycles. When age was considered, then a significant difference in the effectiveness between the first and 3+ cycles was observed only in the oldest (≥ 36) age group. The delivery rate was not significantly different in the agonist and antagonist cycles. Incidence of adverse experiences was higher in the agonist group (8.5%) than in the antagonist group (5%).

Results from the literature search were consistent with results from Estonian data analysis – IVF effectiveness decreases with age and effectiveness also decreases with cycle rank, but cycle rank effect is not consistent; effectiveness does not differ in agonist and antagonist groups but ovarian hyperstimulation syndrome incidence is higher in the antagonist group.

Total IVF related costs in the Estonian data analysis were 23 368 877 euros, which included costs for IVF procedures; stimulation medications; and costs from the antenatal phase, delivery phase and neonatal phase (up to three months after birth). Costs related to IVF procedures were 8 790 951 euros (38%) and for medications 6 551 881 euros (28%). Costs related to neonatal care were 3 414 854 euros (15%). The mean cost per one IVF-child was 8409 euros.

Cost per child was significantly higher in the case of preterm birth due to hospital care costs. Costs related to preterm singleton birth were 5985 euros and for term singleton birth 1072 euros. 60% of preterm births were multiple births and 13% of term births were multiple births. Cost per delivery was 3449 euros in the first cycle and 18 568 euros in the eighth cycle.

Conclusions: According to scientific literature and Estonian data analysis, effectiveness of IVF decreases with age and cycle rank. Effectiveness does not differ in agonist and antagonist cycles but incidence of adverse events is higher in agonist cycles. Total cost related to the child is five times higher in the case of preterm birth due to higher hospital care costs. Cost per delivery increases by 2000 euros with every additional cycle needed to achieve a birth.

The full report (in Estonian language) is available on the University of Tartu. Public Health Library website <http://www.rahvatervis.ut.ee>

