

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Munarakkude hankimine ja külmutamine ning külmsäilitamine 12 kuu jooksul
Taotluse number	1326
Kuupäev	25.11.2018

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud tervishoiuteenus ei ole praegu tervishoiuteenuste nimekirjas. Vajadus, tehniline võimekus ning meditsiiniline põhjendatus taotletava tervishoiuteenuse osutamiseks on olemas.

Taotluses toodud näidustused munarakkude hankimiseks ja säilitamiseks tuginevad 2017. aastal avaldatud *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) ja *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) ühisele seisukohale viljakuse säilitamise osas. Tegemist on kahe rahvusvahelise eriala seltsi soovitustega, mis tuginevad parimal tõenduspõhidusega uuringutel kuni aastani 2017 (1-3).

Toodud loetelus on välja toodud olukorrad, mil võib osutada vajalikuks viljakuse säilitamine:

- 1) pahaloomuliste kasvajatega patsiendid
- 2) süsteemse autoimmuunhaigusega patsiendid
- 3) enneaegset ovariaalse puudulikkuse tekkega tugevalt seonduvad seisundid

Enne igat juhtumit peab hindama patsiendi tervislikku seisundit, raviplaani ja selle prognoositavat mõju viljakusele. Kindlasti tuleb arvesse võtta patsiendi tervislikku seisundit selles osas kuivõrd ta on võimeline pärast munarakkudest kunstliku viljastamise ja emakasse siirdamist tekkinud rasedust kandma ja sünnitama. Tuleb arvestada, et abistatud reproduktsiooni meetodite rakendamisel on rasedumise tõenäosus tervel naisel Eestis enne 35 eluaastat kuni 31% ning elusa lapse sünni tõenäosus 26% (ESHRE 2018 (4)).

Arvamus näidustuste kohta koos haiguse iseloomustusega on toodud järgmise peatüki lõpus.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Pahaloomuliste kasvajatega patsientide raviks kasutatakse paljudel juhtudel gonadotoksilise toimega ravimeid või kiiritusravi, pahaloomuliste ja piirpahaloomuliste munasarjakasvajate korral eemaldatakse munasarjad. Tänapäevaste ravimeetodite abil on pahaloomuliste kasvajate elulemus paranenud. Eesti vähiregistris andmete põhjal on elupuhuselt registreeritud pahaloomuliste kasvajate 5 aasta elulemus keskmiselt 64% (5, http://www.tai.ee/images/V%C3%A4hielulemus_Eestis_2010-14.pdf). Vähielulemus Euroopas aastatel 2000-2007a EURO CARE-5 andmetel oli vanuses 15-39 aastat keskmiselt 79% (6), mitmete vähi tüüpide korral on elulemus 80-95% (Hodgkini lümfoom, melanoom, kilpnäärme vähk, rinnavähk, idurakulised kasvajad). Seega suureneb nende naiste hulk, kes tervenevad pahaloomulisest kasvajast ning soovivad raseduda ning sünnitada. On leitud, et lapseas olnud pahaloomulise kasvajast tervenenuid naistel ei ole oluliselt suuremat riski väärarenditega või kromosoomianomaaliaga lapse sünniks (7-9). Raseduse katkemise, enneaegse sünnituse ja teiste rasedustüsistuste risk pahaloomulisest kasvajast tervenenuid naistel sõltub kasutatud ravimist ja raviviisist. Enamikel juhtudel ei seonu eelnev pahaloomuline

kasvaja rasedustüsistuste sagenemisega (10-13). Emaka piirkonna kiiritusravi järgselt on mõningane risk emaka verevarustuse häirumiseks, mis seondub enneaegse sünnituse ja üsasisese kasvupeetusega lapse sünniga (14-17).

Autoimmuunsete haiguste korral on lisaks ravimite tarvitamisest tulenevate probleemidele ka oluliselt suuremad riskid rasedustüsistuste tekkeks. Näiteks antifosfolipiidsündroomi ja süsteemse erütematoosse luupuse korral esineb oluliselt sagedamini raseduse katkemist, preeklampsiat, loote üsasisest kasvupeetust ja enneaegset sünnitust (18). Autoimmuunhaiguste korral on tegemist krooniliste haigustega, mis kulgevad ägenemiste ja remissioonidega. Haiguse remissiooni saavutamine enne rasedust parendab oluliselt rasedustulemusi ja vähendab rasedustüsistuste teket (19). Autoimmuunhaiguste korral kasutatakse rasketel juhtudel embrüotoksilise ja teratogeense toimega ravimeid (näiteks metotreksaat, mükofenolaat, leflunomiid). Nende kasutamine raseduse ajal seondub oluliselt suurema riskiga loote väärarendite tekkeks, loote hukuks, raseduse katkemiseks, enneaegseks sünnituseks. Mitmed ravimid halvendavad sugurakkude kvaliteeti ravimi tarvitamise ajal (metotreksaat, tsüklofosfaamid, mitoksantroon), kuid enamikel ravimitel ei ole püsivat gametogeneesi pärssivat toimet (20). Paljudel juhtudel ei ole võimalik eristada, kas raskete autoimmuunhaiguste korral esinev viljakuse langus on tingitud haigusest endast või tarvitatud ravimitest.

Seetõttu tuleb munarakkude hankimise ja säilitamise eelselt autoimmuunhaigustega patsientidel väga hoolikalt kaaluda naise rasedustüsistuste tekke riski. Eelkõige on neil patsientidel probleemiks rasedustüsistused (21,22).

Enneaegse ovariaalse puudulikkuse tekkega seonduvad seisundid.

Enneaegset ovariaalset puudulikkuse tekkega on seotud mitmed kromosoomianomaaliid (eelkõige Turneri sündroom) ja geenimutatsioonidest tingitud ensüümdefektid (näiteks galaktoseemia), hemoglobiнопaatiad (näiteks beta-talasseemia), mitmed geneetilised variandid (*FSHR*, *BMP15*, *FMRI* jt) (23). Enamikel juhtudel avastatakse geneetiline eelsoodumus pärast kliinilise pildi avaldumist tehtavate uuringute käigus. Sellisel juhul ei ole munarakkude ja munasarjakoe säilitamine enam põhjendatud. Ainult neil juhtudel, kui on tegemist lapseeas avalduva haigusega (näiteks ensüümdefektiga), on munarakkude hankimine põhjendatud. Samas on tõendeid, et viljakus galaktoseemia korral esineva enneaegse ovariaalse puudulikkuse korral säilib kauem. 27 kuu jooksul rasestus 61% naistest, mis on 5-10% suurem kui teistel põhjustel tekkinud enneaegse ovariaalse puudulikkuse korral (24). Sama uuringu käigus leiti, et neil naistel on suurem tõenäosus raseduse katkemisega (30%), mis viitab munarakkude halvemale kvaliteedile (24).

Endometrioos, healoomulised munasarjakasvajad, ooforiit, ulatuslik vaagna trauma tõstavad riski enneaegse ovariaalse puudulikkuse tekkeks, eriti haiguste raskematel juhtudel. Pole võimalik määrata raskusastet, millal haiguse raskusastmest tulenev risk viljatuse languseks ületab munarakkude säilitamise ja sellele järgneva viljatusravi (kunstlik viljastamine, embrüote siirdamine) tulemusel saavutava rasestumise tõenäosuse. Munarakkude hankimine ja säilitamine on juhtudel põhjendatud vaid juhtudel kui on vajalik munasari täielikult eemaldatada ravi käigus.

Taotluses on esitatud, et munarakkude hankimine ja külmsäilitamine on näidustatud enne 36. eluaastat. Näidustus põhineb täielikult tõendusmaterjalil andmetel. Naise munarakkude kvaliteet hakkab langema vanusega, pärast 35. eluaastat on nii rasestumise tõenäosus nii spontaanselt, kui abistatud reproduktsiooni meetodite kasutamise järgselt oluliselt väiksem kui nooremas eas (25, 26).

Kokkuvõtteks: Kui õnnestub munarakkude kahjustamist vältida enne pahaloomulise kasvaja ravi gonadodotoksiliste ravimitega, kiiritusravi või munasarja kirurgilist eemaldamist, on eduka ravi järgselt prognoos raseduse normaalseks kuluks ja terve lapse sünniks hea.

Seega pahaloomuliste kasvajaga naistele vanuses enne 35. eluaastat on munarakkude hankimine ja säilitamine põhjendatud. Vajalik on individuaalse haigustest ja ravist tingitud riski ning terviseprognoosi hindamine.

Muude taotluses esitatud näidustuste korral on munarakkude hankimine ja säilitamine põhjendatud kui munasarjad eemaldatakse sõltumata põhjusest. Vajalik on eelnevalt hinnata kas konkreetne patsient on võimeline oma tervisliku seisundi tõttu raseduma ja rasedust kandma. Kui rasedus on naise tervisliku seisundit arvestades vastunäidustatud, et ole munarakkude hankimine ja külmsäilitamine põhjendatud.

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

Kaks seni avaldatud uuringutest põhjalikeimad ja kaasaegsemad on Rienza et al. 2017 (27) ja Paramanantham et al. 2015 (28) poolt teostatud süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, milles võrreldakse rasedumis- ning elussünnimäära IVF-i protseduuridel, kus on kasutatud värsked munarakke, aeglaselt külmutatud ja vitrifitseeritud munarakke. Metaanalüüsi oli kaasatud erineva tasemega uuringuid, mistõttu kõikide parameetrite osas klassikalist analüüsi teostada ei saanud, samuti erines uuritavate arv.

Mitmete uuringute tulemusena on ilmnenu, et munarakkude säilitamiseks on kindlalt eelistatud vitrifikatsiooni meetodika. Järgnevas tabelis on toodud IVF-i protseduuride tulemuslikkus värske ja vitrifitseeritud munarakkude kasutamisel (27).

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Üks randomiseeritud uuring: 600 doonorit, kellele siirdati värsked või vitrifitseeritud ja sulatatud ootsüüdist saadud embrüo (29). Lisaks neile kaasati ülevaatesse veel 8 uuringut, kus oli kasutatud kas ainult värskestest munarakkudest või ainult vitrifitseeritud munarakkudest saadud embrüoid ning 5 metaanalüüsi tulemused (30-33).
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Vitrifitseeritud/sulatatud munarakust saadud embrüo siirdamine emakasse
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Värskest munarakust saadud embrüo siirdamine emakasse
Uuringu pikkus	erinev
Esmase tulemusnäitaja	Kliiniliste raseduste määr
Esmase tulemusnäitaja tulemus	Kliiniliste raseduste määr vitrifitseeritud munarakkudest ja värskestest munarakkudest saadud embrüote siirdamise järgselt oli sarnane nii patsiendi kohta (RR = 1.03, 95% CI: 0.87-1.21; P = 0.744, 300 naist kummaski grupis), tsükli kohta (RR = 1.01, 95% CI: 0.86-1.18; P = 0.934; 267 versus 259) kui munaraku kohta

	(RR = 1.02, 95% CI: 0.82-1.26; P = 0.873; 3286 versus 3185).
Teised tulemusnäitajad	Elussünni määr
Teiste tulemusnäitajate tulemused	Elussünni määra oli võrreldud ainult ühes uuringus. Selles leiti, et vitrifitseeritud munarakkude kasutamise järgselt oli elussünni määr veidi kõrgem kui värskete munarakkude kasutamise järgselt tekkinud raseduste korral (RR = 2.28; 95% CI: 1.17-4.44; P = 0.016; 216 tsüklit).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on toodud, et tüsistused ja kõrvaltoimed on sarnased IVF protseduuriga: võimalik on nii munasarjade hüperstimulatsioon kui puudulik vastus stimulatsioonile ja ravi katkestamine. Sel juhul jääb munarakkude hankimise protseduur läbi viimata. Munasarjade punktsiooni tüsistuseks võib väga harva olla verejooks punktsioonikohast. Tõsiste tüsistuste esinemissagedus on võrreldav tavapärase IVF protseduuriga.

Ohutuse seisukohalt tuleb enne munaraku hankimise protseduuri hinnata, kas munarakke potentsiaalselt kahjustava ravi edasilükkamine, et saada külmutamiseks munarakke, on patsiendi tervislikku seisundi seisukohalt piisavalt ohutu. Reeglina otsustab seda konsiilium, kuhu on kaasatud patsiendi raviarst ja viljatusraviarst.

On uuringuid, mille tulemusega on vitrifitseeritud munarakkude kasutamine võrreldes värskete munarakkude kasutamisega raseduse kulu suhtes isegi soodsam, esineb vähem enneaegset sünnitust, loote kasvupeetust, perinataalseid surmajuhte soodsama emakasisese keskkonna tõttu naturaalses tsükli (34-36).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

2018a avaldatud ESHRE raporti põhjal abistatud reproduktsoonimeetodite kasutamise kohta Euroopas 2014. aastal on külmutatud munarakku kasutatud 3404 juhul, see on 0,44% kõikidest IVF protseduuridest (37). Külmutatud munaraku kasutamise järgselt tekkis 790 rasedust (23%) ning elussünniga lõppes 548 juhtu (16%). Kasutamine erinevates riikides (kokku oli 2014a külmutatud munarakke kasutatud 16 riigis) vägagi erinev, kõige enam Itaalias ja Hispaanias, kokku ligi 2500 juhul (37). Esitatud andmetes ei ole toodud mis näidustustel külmutatud munarakke on kasutatud.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Viljakuse säilitamiseks on soovitatud varasemalt kasutatud gonadoreliising hormoonide agoniste, mis tekitavad naisel kunstliku menopausi. Mõnedes töödes on leitud, et rinnavähiga naistel, kellel kasutati gonadoreliising hormoonide agoniste, esines enneaegse menopausi 2 korda harvem ja rasedusi 2 korda sagedamini kui ravi mittesaanud naistel (38). Kui aga hinnata ravi edukust teiste vähi tüüpide osas, eriti neid, mis haaravad vaagna piirkonda (lümfoom, munasarjavähk), siis gonadoreliising hormoonide agonistid, pole osutunud piisavalt tõhusaks viljakuse säilitamise seisukohalt (2). Lisaks on eelnimetatud ravimitel rohkelt kõrvaltoimeid. 2018a Ameerika Kllinilise Onkoloogia Ühingu juhiste kohaselt ei peaks gonadoreliising hormoonide agoniste kasutama, kui on võimalik kasutada munarakkude külmutamist (39).

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

Taotletav teenus põhineb kahe suure ühingu: American Society of Reproductive Medicine (ASRM); European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) konsensuslikel soovitusel (1-3).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses toodud teenuse Munarakkude hankimine ja külmutamine ning külmsäilitamine 12 kuu jooksul osutamiseks toodud tegevused on asjakohased. Ettevalmistavad tegevused: munasarjade stimulatsioon ja folliiklite punktsioon on olemas eraldi teenusena. Samuti on eraldi teenuseks munarakkude sulatamine ja sulatatud rakkude kvaliteedi hindamine. Kõiki loetletud tegevusi ongi mõistlik käsitleda eraldi, sest igal korral ei saada munasarja stimuleerimise tulemusena piisaval hulgal külmsäilitamiseks sobilikke rakke, samuti ei pruugi kõik külmsäilitatud rakud minna sulatamisele.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

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

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Ambulatoorne – asjakohane ja ammendav

9.3. Raviarve eriala

IVF ja/või günekoloogia – asjakohane ja ammendav

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

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

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Väljaõpe munarakkude hankimiseks (sh sellele eelnev stimulatsioon) on günekooogia residentuuri osa

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

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Eestis tegutsevad IVF kliinikud/laborid on sisustatud teenuse osutamiseks vajaliku tehnoloogia ja erialaspetsialistega.

Kokkuvõtte punktidele 9.1.-9.6.

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

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Munarakkude hankimine ja külmutamine ning külmsäilitamise teenust seni osutatud tasulisena ligikaudu 8 aasta jooksul mitmetes viljatusraviga tegelevates kliinikus. Ravimiameti rakkude, kudede ja elundite hankimis- ja käitlemisandmete statistika põhjal on 2017a. munarakke annetatud 3516 (40). Enamikel juhtudel on munarakke külmsäilitatud sotsiaalsetel näidustustel naise soovil rasedust ja sünnitust edasi lükata õpingute, karjääri või muudel põhjustel.

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

Taotluses esitatud andmed vähihaigestumise kohta Eestis 15-44 aastaste earühmas põhinevad Eesti Vähiregistri andmetel. See on täpsem ametlikult saadaval oleval allikas pahaloomuliste kasvajate esinemise kohta. Tervise Arengu Instituudi tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasis andmetel oli 15-34 a vanustel naistel 2015a. 79 pahaloomulise kasvaja esmajuhtu (va. nahk). Milliseid ravimeid ja ravimeetodeid pahaloomuliste kasvajate korral selles eagrupid kasutatakse, pole teada. Samuti ei ole teada, kui paljusid patsiente on fertiilsuse säilitamise osas nõustatud ja kui paljud neist omakorda sooviksid viljakuse säilitamise teenust kasutada või kui paljudel on juba soovitud lapsed olemas.

Tuginedes ravisoovitustele ja teiste maade kohta tehtud uuringutele, võib hinnata munarakkude hankimist ja säilitamist vajavaid patsientide arvu 20 juhule aastas. Seoses senise vähese teadlikkusega viljatuse säilitamise võimalustest nii arstkonna kui patsientide seas, on ilmselt esimestel aastatel teenust kasutatavate patsientide hulk väiksem ning mõne aasta pärast võib see arv suurened.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule - günekoloogi ambulatoorne vastuvõtt ja analüüsid vastavalt kehtivale seadusandlusele, et tagada hangitavate rakkude turvaline töötlemine ja säilitamine (näiteks infektsioonidele).

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
Ei ole alternatiivset teenust

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

Ei

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

Kõik juhud on esmasjuhud

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

Esimese 12 kuu tasu külmutatud munarakkude säilitamise eest on arvestatud teenuse hinna sisse, järgneva säilitamise eest tasub patsient ise, sõlmides selleks vastava lepingu asutusega.

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

Alternatiivset raviviisi ei ole

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle

Teenusel ei ole otsest seost töövõimetusle ei ole.

Kokkuvõtte punktide 12.1-12.7 kohta:

Taotluses toodud informatsioon on asjakohane ja ammendav kõigi punktide osas

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

Taotluses ei toodud hinnakalkulatsiooni ega seda, kui suur on patsiendi omaosalus.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Kui lähtuda taotluses toodud näidustustest, siis tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus on väike.

Munarakkude hankimine ja külmsäilitamine sotsiaalsetel näidustustel peab jääma patsiendi enda kanda täies mahus. Uuringud mittemeditsiinilistel näidustustel külmsäilitatud munarakkude kasutamise kohta on näidanud, et vaid 1/3 naistest on pärast munarakkude külmutamist rasestunud ja sünnitanud. Neist omakorda vaid 1/5 kasutas külmutatud rakke, teised rasestusid spontaanselt. Peamiseks põhjuseks, miks külmutatud munarakud on jäänud kasutamata, on partneri puudumine ja teised sotsiaalsed põhjused (41).

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Iga patsiendi korral otsustab teenuse rakendamise otstarbekuse konsiilium, kuhu kuuluvad patsiendi raviarst(id) koos viljatusravi arstiga. Arvesse võetakse patsiendi tervislikku seisundit, planeeritava ravi edasilükkamise võimalikkust munarakkude hankimisele kuluva aja võrra, haiguse prognoosi ja patsiendi võimekust külmsäilitatud munaraku viljastamise järgselt rasedust kanda ja sünnitada. Halva prognoosi korral teenust ei rakendata.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenus on kohaldatav

1) enne viljakust kahjustava ravi alustamist pahaloomulise kasvajaga patsiendil või muude haiguste korral, kus tegemist on raske, kuid ravitava haigusega, mille järgselt on naine võimeline rasedust kandma ja sünnitama

2) haiguste ja seisundite korral, mille korral on vajalik eemaldada munasarjad

Nõustun taotluses toodud teenuse kohaldamise tingimustega vanuse piirangu osas, kus haigekassa tasub munarakkude hankimise, külmutamise ja säilitamise eest 12 kuu jooksul alla 36 aastasel patsiendil.

17. Kokkuvõtte

Oma ekspertarvamuses taotletava tervishoiuteenuse Munarakkude hankimine ja külmutamine ning külmsäilitamine 12 kuu jooksul kohta tuginesin peamiselt

- 1) *American Society of Reproductive Medicine (ASRM)* ja *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* ühistele seisukohtadele viljakuse säilitamise osas
- 2) Andmete pahaloomuliste kasvaja levimuse ja prognoosi kohta
- 3) Andmete abistatud reproduktsioonimeetodite rakendamise tulemuslikkuse kohta
- 4) Tõendus põhiste andmete eeldatava raseduse kulu ja perinataalse tulemi kohta taotluses toodud patsientidel

Teenus on kohaldatav alla 36 aastastele naistele

- 1) enne viljakust kahjustava ravi alustamist pahaloomulise kasvajaga patsiendil või muude haiguste korral, kus tegemist on raske, kuid ravitava haigusega, mille järgselt on naine võimeline rasedust kandma ja sünnitama
- 2) haiguste ja seisundite korral, mille korral on vajalik eemaldada munasarjad

Iga patsiendi korral otsustab teenuse rakendamise otstarbekuse konsiilium, kuhu kuuluvad patsiendi raviarst(id) koos viljatusravi arstiga. Arvesse võetakse patsiendi tervislikku seisundit, planeeritava ravi edasilükkamise võimalikkust munarakkude hankimisele kuluva aja võrra, haiguse prognoosi ja patsiendi võimekust külmsäilitatud munaraku viljastamise järgselt rasedust kanda ja sünnitada. Halva prognoosi korral teenust ei rakendata.

18. Kasutatud kirjandus

1. Martinez F & the International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril* 2017; 108: 508 – 5015e11
2. Peccatori et al. & ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
3. Lambertini et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;14:1.
4. De Geyter et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod.* 2018;33(9):1586-1601. doi: 10.1093/humrep/dey242.
5. Tervise Arengu Instituudi epidemioloogia ja biostatistika osakonna raport: Vähielulemus Eestis 2010-2014, raport koostatud 09.06.2017, kättesaadav http://www.tai.ee/images/V%C3%A4hielulemus_Eestis_2010-14.pdf.
6. Trama et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EURO CARE-5 *Lancet Oncol* 2016; 17: 896–906
7. Chow et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2016; 17:567.
8. Byrne et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62:45.
9. Signorello, et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012; 30:239.
10. Chiarelli et al. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology* 2000; 11:161.
11. Signorello et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 376:624.
12. Green et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1070.

13. Reulen et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:2239.
14. Critchley et al. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 64.
15. Signorello et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1453.
16. Black et al. Prevalence of preterm, low birthweight, and small for gestational age delivery after breast cancer diagnosis: a population-based study. *Breast Cancer Res* 2017; 19:11.
17. Hartnett et al. The risk of preterm birth and growth restriction in pregnancy after cancer. *Int J Cancer* 2017; 141:2187
18. Fischer-Betz et al. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 31(3):397-414.
19. Andreoli et al. Pregnancy in autoimmune rheumatic diseases: the importance of counselling for old and new challenges. *Autoimmun Rev* 2010;10(1):51-4.
20. Leroy et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Diseases* 2015; 10:136
21. Gomes et al. Autoimmune diseases and pregnancy: analysis of a series of cases. *BMC Res Notes*. 2015;8:216.
22. Tincani et al. Pregnancy in patients with autoimmune disease: A reality in 2016. *Autoimmun Rev*. 2016;15(10):975-7.
23. Thakur et al. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(1):3-16.
24. van Erven et al. Fertility in adult women with classic galactosemia and primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2017 ;108(1):168-174.
25. Devesa et al. Cumulative live birth rates and number of oocytes retrieved in women of advanced age. A single centre analysis including 4500 women ≥ 38 years old. *Hum Reprod*. 2018;33(11):2010-2017.
26. Tan et al. Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. *Singapore Med J*. 2014;55(6):305-9.
27. Rienzi et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):139-155. doi: 10.1093/humupd/dmw038.
28. Paramanatham et al. Cryopreserved oocytes: update on clinical applications and success rates. *Obstet Gynecol Surv*. 2015;70(2):97-114.
28. Cobo et al. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 2010;25:2239–2246.
29. Oktay et al. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86:70–80.
30. Cobo et al. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011;96:277–285.
31. Potdar et al. Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2014;29:159–176.
32. Glujovsky et al. Vitrification versus slow-freezing for women undergoing oocyte cryopreservation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD010047
33. Cil et al. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:492–499.
34. Belva et al. Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer. *Hum Reprod* 2016;31:1610–1620.
35. Maheshwari et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;98:368–337.
36. Wennerholm et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod* 2009;24:2158–2172
37. De Geyter et European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2018;33(9):1586-1601.
38. Lambertini et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient–Level Data. *J Clin Oncol*. 2018; 36:19,1981-1990
39. Oktay et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary *J Oncol Practice* 2018; 14 (6): 381-386

40. Ravimiamet, Rakkude, kudede ja elundite hankimis- ja käitlemisandmete kokkuvõte 2017a seisuga, avaldatud 24.04.2018, kättesaadav <https://www.ravimiamet.ee/rakkude-kudede-ja-elundite-hankimis-ja-k%C3%A4itlemisandmete-kokkuv%C3%B5te>

41. Hammarberg et al. Reproductive experiences of women who cryopreserved oocytes for non-medical reasons. *Hum Reprod* 2017; 32(3): 575- 581

