

Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction Danish Translation

God klinisk behandling indenfor assisteret reproduktion Dansk oversættelse

RESUMÉ

Forekomsten af infertilitet stiger i hele den industrialiserede verden. Udskydelsen af graviditet, højere forekomst af fedme og seksuelt overførte sygdomme er alle medvirkende faktorer. Denne udvikling er blevet erkendt af Europa Parlamentet, som i februar 2008 opfordrede medlemslandene til "at sikre infertile par ret til universel adgang til fertilitetsbehandling". Som følge heraf er behovet for medicinsk udredning og behandling indenfor reproduktive sygdomme stadigt stigende.

Som Europæisk organ for professionelle indenfor reproduktiv medicin og biologi bør ESHRE via dets medlemmer altid søge at give infertile par den bedst mulige behandling for deres fertilitetsproblemer og samtidig sikre, at de ikke bliver eksponeret for unødvendige risici eller ineffektiv behandling. Det er ESHRE's standpunkt at fertilitetsbehandling skal være baseret på en balanceret afvejning af den bedste foreliggende evidens af både effektivitet og sikkerhed. ESHRE ønsker at fremme forbedringer i medicinsk og laboratoriemæssig praksis gennem uddannelsesmæssige aktiviteter og træning samt medicinsk behandling og laboratorieprocedurer af høj kvalitet. ESHRE's formål med denne erklæring er, at beskrive god klinisk behandling indenfor assisteret reproduktion ud fra et evidensbaseret professionelt perspektiv.

Tilgængeligheden til behandling er et helt centralt led i god klinisk praksis. Behandling med beviselig effekt skal være nemt tilgængelig over hele Europa uafhængig af patientens indkomst eller bopæl. Offentligt tilskud til behandling har indflydelse på brugen af fertilitetsbehandling; manglende offentligt tilbud udgør en barriere for de par, som søger behandling. De enkelte EU lande bør tilbyde adgang til offentlig finansieret sundhedsbehandling inklusiv, men ikke kun begrænset til, assisteret reproduktionsteknologi som intrauterin insemination (IUI), in vitro fertilisation (IVF), og intracytoplasmatiske sædcelle injektion (ICSI).

Det er vist, at 84% af de par, som ikke anvender kontraception og som har regelmæssigt samleje, opnår graviditet i løbet af et år. Yderligere 8% vil opnå graviditet i løbet af det følgende år. Et væsentligt mål med ordentlig fertilitetsudredning er således at identificere de par, som med størst sandsynlighed ikke har brug for medicinsk hjælp. Da ufrivillig barnløshed kan udgøre en psykologisk byrde, bør passende rådgivning omkring alle relaterede medicinske, psykologiske og sociale spørgsmål tilbydes. Ved at tilbyde let forståelig evidensbaseret information giver man parrene mulighed for at foretage et informeret valg mht. deres reproduktive fremtid og den behandling de ønsker at modtage.

Blandt par, hvor fertilitetsudredningen afslører et problem, bør yderligere forsinkelse ikke accepteres og behandling bør straks tilbydes. Dette kan indebære rådgivning om livsstilsændringer, kostvaner, rygning og stress. Det kan også indebære medicinsk behandling, ovulationsinduktion, kirurgi, insemination, IVF, ICSI og æg- eller sæddonation (evt. efter kryopræserving). Tidligere var de moderne teknikker indenfor assisteret reproduktion forbundne med høj risiko: Ovariel hyperstimulationssyndrom, thromboembolisme, flerfoldsgraviditeter og kirurgiske komplikationer.

Indenfor ESHRE har ønsket om patient behandling af høj kvalitet fremmet udviklingen af mildere IVF stimulationsregimer, indførelsen af elektiv "single embryo transfer", udviklingen af optimerede

fryseprogrammer og fjernelsen af aggressive kirurgiske procedurer til fordel for minimal invasiv kirurgi.

For at sikre forsvarlig monitorering af både kvalitet og kvantitet indenfor assisteret reproduktion, er det vigtigt at der publiceres offentligt tilgængelige årlige rapporter med data vedr.

behandlingsstyper, effektivitet, sikkerhed og risici i henhold til de principper som er foreslået af ESHRE.

Målrettet forsvarlig behandling af barnløse par kombineret med universel adgang til fertilitetsbehandling bør være et fælles mål for ESHRE, patientorganisationer og EU politikere.

INTRODUKTION

Trods internationale forsøg på at udforme præventive mål og for lige tilgængelighed til fertilitetsbehandling, er infertilitet stadig et stort problem i udviklingslandene (FN 1994). Den stigende forekomst af infertilitet gennem de senere år kan dels forklares ved livsstilsfaktorer som fedme og rygning og den høje incidens af seksuelt overførte sygdomme som Clamydia. Derudover bliver udskydelsen af første graviditet mere og mere almindelig indenfor i de industrialiserede lande (Commission of the European Communities 2005, Commission of the European Communities 2006); hvilket også kan føre til ovariel aldring og der af følgende infertilitet.

Problemerne med at opnå adgang til kvalificeret rådgivning og behandling for alle er for nylig også taget op til behandling i Europa Parlamentet, som i en resolution af 21 februar 2008 bekendtgjorde at "*det påhviler medlemslandene, at sikre parrene ret til universel adgang til fertilitetsbehandling*" (Europa Parlamentet 2008).

Samlet set indebærer og afspejler dette en progressiv stigning i behovet for behandling indenfor assisteret reproduktionsteknologi (ART)(ESHRE EIM data).

Som Europas organ for professionelle indenfor reproduktiv medicin og biologi, er det ESHRE's formål at sikre, at patienter over hele Europa får den bedst mulige behandling og samtidig ikke udsættes for unødige risici. Det betyder, at den behandling som tilbydes skal være baseret på den bedste tilgængelige evidens med hensyn til både effektivitet og sikkerhed. ESHRE's rolle er også at støtte forbedringer indenfor den medicinske praksis og at fremme sikkerhed og kvalitet af kliniske, kirurgiske og laboratoriemæssige procedurer.

ESHRE betragter det som et fundamentalt princip at professionelle indenfor reproduktiv medicin og biologi har mulighed for at udnytte det fulde biologiske potentiale af gameter og embryoner. På den baggrund finder ESHRE det vigtigt, at der er konsistens mellem på den ene side et lands beslutning om at støtte assisteret reproduktion og på den anden side finansielle og regulatoriske strategier, som har indflydelse på kvaliteten af den service som tilbydes.

Formålet med dette dokument er at beskrive principperne for "god klinisk behandling" indenfor udvalgte områder af assisteret reproduktion ud fra et professionelt evidensbaseret perspektiv. Meget vigtige områder af fertilitetsbehandling såsom kirurgi, implantationsproblemer og tidlig graviditet er bevidst undladt fra dette dokument.

TILGÆNGELIGHED

En helt fundamental præmis for at tilbyde assisteret reproduktion er at de forskellige behandlinger er nemt tilgængelige. Ydermere, viser den nuværende evidens at offentlig betaling har signifikant betydning for adgangen til og brugen af ART behandlinger og at manglende offentlig finansiering udgør en barriere for brugen af ART.

For at kunne tilbyde god fertilitetsbehandling skal de enkelte lande sikre adgang til offentlig betalt ART på realistisk, passende og målrettet vis. Alle lande skal være i stand til at dokumentere, at de tilbyder et offentligt program på et niveau, som er konsistent med det reelle behov for ART og uden en ventetid, der har negativ indflydelse på succesraterne.

UDREDNING FOR FERTILITETSPROBLEMER

Patienter, som er bekymrede for deres fertilitet, skal informeres om at 84 % af alle par i baggrundspopulationen bliver gravide indenfor det første år, hvor de har regelmæssigt samleje og ikke anvender kontraception. Ydermere, skal de informeres om, at kvindens fertilitet falder med alderen. Kvinder og mænd skal også informeres om den mulige negative indflydelse af alkohol, rygning og kropsvægt (overvægt som undervægt) på deres fertilitet og prækonceptionel behandling skal fokusere på at estimere behandlings- og graviditetsrisici på individuelt niveau. Par, som ikke bliver gravide indenfor det første år efter regelmæssigt ubeskyttet samleje, skal tilbydes yderligere klinisk undersøgelse inklusiv sædanalyse og ovulationsundersøgelse.

En grundig hormonudredning skal tilbydes, hvis der er tegn på ovulationssygdom. Sædanalyse bør foretages baseret på WHO og ESHRE's retningslinjer. Videre tests som inkluderer klinisk andrologisk undersøgelse anbefales i de tilfælde, hvor den indledende undersøgelse indicerer dette.

Resultaterne af sædanalysen og ovulationsmålingen bør kendes før der foretages test for tubar passage. Kvinder, som mistænkes for at have co-morbiditet bør tilbydes laparoskopi, så enhver tubar patologi eller sygdom i det lille bækken kan undersøges og behandles samtidig. Ovarierne kan undersøges ved vaginal ultralydsundersøgelse. I visse tilfælde kan hysteroskopi være indiceret.

Ethvert par skal på baggrund af undersøgelsesresultaterne modtage information, som inkluderer en vurdering af deres chance for spontan graviditet og deres chance for graviditet efter forskellige behandlingsmuligheder. Denne information skal gives på en måde så den er forståelig for patienter med forskellige behov, såsom fysiske, kognitive eller sansemæssige handicap og for de, som har et andet modersmål.

INFORMATION OG RÅDGIVNING

Patienterne bør have mulighed for at foretage et informeret valg omkring deres behandling baseret på evidensbaseret information. Patienternes beslutninger skal ses som en integreret del af beslutningsprocessen. Mundtlig information skal suppleres med skriftligt eller audio-visuelt materiale, som også indeholder information omkring andre muligheder såsom adoption. Kontakter til patientforeninger skal ligeledes gives.

Da ufrivillig barnløshed kan være en psykologisk byrde, bør rådgivning som omhandler alle relaterede medicinske, psykologiske og social spørgsmål tilbydes. Rådgivning skal være en integreret del af alle centres program og skal gives af læger, sygeplejersker og/eller professionelle rådgivere.

Rådgivning bør tilbydes før, under og efter undersøgelse og behandling uafhængigt af resultaterne af disse procedurer, og patienter skal informeres om at stress hos den kvindelige og/eller mandlige partner kan påvirke deres indbyrdes forhold og have negativ indflydelse på deres seksuelle samliv.

OVULATIONSINDUKTION

Med ovulationsinduktion søger man at genskabe fertiliteten hos anovulatoriske kvinder. Når ovulationsinduktion tilbydes, bør der samtidigt tages hensyn til andre faktorer, såsom mandlige eller pelvine faktorer, vægt, spiseforstyrrelser, stress eller overdreven motion. Desuden skal der foretages mindst en sædanalyse fra den mandlige partner før ovulationsinduktion tilbydes og tubar passage undersøges, hvis det er nødvendigt i henhold til anamnesen.

Hvis der ikke er belæg for pelvin eller tubar sygdom, kan det være passende at foretage tre cyckli med ovulationsinduktion før tubar passage undersøges.

Når ovulationssygdom er tilstede, tilbydes behandling i henhold til ætiologien:

1. Kvinder med lavt eller højt BMI skal først tilbydes rådgivning omkring spisevaner og stress. Dette er også vigtigt for dem som lider af polycystisk ovariesyndrom, som kan opnå ovulation ved vægttab.
2. Clomifen Citrat er fortsat første valgs behandling og kan gives i op til 12 måneder. Patienter skal informeres om den lille risiko for flerfoldsgraviditet. Anovulatoriske kvinder med polycystisk ovariesyndrom og BMI >25, som ikke responderer på Clomifen alene, kan yderligere tilbydes Metformin.
3. Gonadotropin behandling er passende for kvinder som ikke opnår ovulation eller graviditet på anti-østrogen behandling (Clomifen Citrat), eller lider af hypothalamisk svigt eller dysfunktion. For den sidste gruppe er pulsatil LHRH behandling også anvendelig og repræsenterer generelt en lavere risiko for flerfoldsgraviditet. Ikke desto mindre skal ethvert center som foretager ovulationsinduktion med gonadotropiner have faciliteter til regelmæssig monitorering med ultralyd og ekspertise i at monitorere sådanne cykli.
4. Kvinder med hyperprolaktinæmi skal tilbydes behandling med dopamin antagonistersåsom Bromkriptin eller Cabergolin efter undersøgelse for thyroidea funktionen og korrektion ved fund af dysfunktion.

INTRAUTERIN INSEMINATION (IUI)

Selvom IUI repræsenterer en „mildere“ ART procedure, skal IUI foretages med forsigtighed ud fra strikte kriterier. Tubar passage så vel som sædkvaliteten skal undersøges før der foretages IUI.

I litteraturen er der generel enighed om, at succesraterne er højere efter mild ovulationsstimulation og modning af maksimalt to til tre follikler. Ikke desto mindre skal cykli monitoreres med ultralyd og hormonanalyser; hvis der er mere end tre modne follikler, skal behandlingen aflyses. Mens ovulationsstimulationen kan øge graviditetschancen, kan det være på bekostning af en høj risiko for flerfoldsgraviditet.

Flertallet af graviditeter opstår i løbet af de første 6 behandlingscykli. Antallet af behandlinger bør ikke overstige 9 cykli. Når man vurderer varigheden af et IUI program, skal der tages hensyn til kvindens alder for at sikre tidsmæssig passende overgang til mere komplekse behandlinger, hvis dette er indikeret.

IN VITRO FERTILISERING (IVF)

Mangel på tubar passage bilateralt er en absolut indikation for at foretage IVF. Andre indikationer er tvivlsom tubar passage, endometriose, moderate ændringer i sædkvaliteten, uforklaret infertilitet eller manglende effekt af adskillige tidligere behandlingscykli med ovulationsinduktion eller IUI. IVF skal tilbydes som førstevalgs behandling til kvinder med høj alder uanset årsagen til infertilitet. Konventionel IVF skal ikke tilbydes ved svære sæd abnormiteter eller efter adskillige tidligere IVF forsøg med manglende fertilisation.

INTRACYTOPLASMATISK SÆDCELLEINJEKTION (ICSI)

ICSI bør overvejes ved svære sæd abnormiteter eller manglende fertilisation i tidligere konventionelle IVF forsøg. Det skal fremhæves, at ICSI ikke er den optimale behandling ved patologi hos kvinden såsom nedsat ovarierespons eller manglende implantation.

KRYOPRÆSERVERING

Idet der ofte er embryoner i overskud ved IVF/ICSI behandling, bør kryopræserving af embryoner rutinemæssigt være muligt som en integreret del af fertilitetsbehandlingen. Etableringen af et succesfuldt kryopræservingprogram øger den kumulative fødselsrate og gør også single

embryo transfer til en stadig mere effektiv mulighed. Med et stigende antal single embryo transfer cykli vil flere embryoner af høj kvalitet kunne nedfryses. Kryopræserving gør ikke kun disse embryoner tilgængelige til senere brug for patienterne, men er også meget effektivt, når det gælder reduktion af risikoen for ovariel hyperstimulation.

FLERFOLDSGRAVIDITETER

Den mest almindelige komplikation ved ART er flerfoldsgraviditeter. Maternel morbiditet og mortalitet er signifikant højere ved flerfoldsgraviditeter sammenlignet med enkeltfoldsgraviditeter. Tvillinger er associeret med flere perinatale komplikationer. Risikoen for neurologiske problemer blandt nyfødte - herunder cerebral parese - er højere end hos enkeltfødte. Tvillingegraviditeter betragtes i stigende grad som en alvorlig komplikation til ART både for parret, den nyfødte og samfundet.

Et fald i antallet af flerfoldsfødsler kan kun opnås ved at reducere antallet af transfererede embryoner. En restriktiv embryo transferings politik bør anses som den eneste måde, hvorpå flerfoldsgraviditeter kan elimineres. Selvom transfereringen af maximum to embryoner har forebygget tvillingegraviditeter, udgør tvillingegraviditeter stadig mere end ~25% af fødslerne efter transfereringen af to "early stage" embryoner og mere end ~35%, når to blastocyster transferes.

SINGLE EMBRYO TRANSFER POLITIK

Single embryo transfer (SET) til selekterede grupper af patienter må betragtes som den eneste effektive måde til at mindske tvillingegraviditetsraten. Transfereringen af ét embryo af høj kvalitet ud af mindst to mulige kan reducere tvillingeraten signifikant. Implementeringen af elektiv single embryo transfer er kun mulig ved tilstedeværelsen af en kombination af høj laboratoriemæssig kvalitet og et godt kryopræsiveringsprogram.

Guidelines som beskriver hvilke patienter, der bør tilbydes elektiv single embryo transfer skal inkludere kvindens alder, antallet af tidligere IVF/ICSI behandlinger og embryokvaliteten.

Nyligt publicerede observationelle studier indikerer relativt dårlige resultater i de tilfælde, hvor kun et embryo var tilgængeligt, men gode resultater hvor et elektivt embryo selekteres til transferering.

Et systematisk Cochrane review med randomiserede studier viser lavere chance for levende fødsel i friske IVF/ICSI cykli med elektiv SET sammenlignet med transferering af to embryoner (DET). Men ved en kombination af SET og et godt kryopræsiveringsprogram og senere tilbagelægning af et enkelt nedfrossent/optøet embryo opnås den samme levende fødselsrate som ved DET.

Transferering af tre eller fire embryoner bør ikke foretages.

En politik med transferering af to embryoner anbefales nu i de fleste Europæiske lande. Elektiv SET er i dag en del af embryo transferingspolitikken (ved lovgivning og eller guidelines/frivillig accept) i fem Europæiske lande.

MONITORERING

For at sikre fuld monitorering af både kvalitet og kvantitet ved ART er det vigtigt at årlige rapporter udarbejdet i henhold til de principper ESHRE har skitseret, som dækker behandlingstyper, effektivitet, sikkerhed og risici er offentligt tilgængelige. Data monitorering af ART bør foretages både på individuelt klinisk niveau og som et uafhængigt myndighedsbaseret nationalt register.

Referencer: Dette dokument er baseret på ESHRE og NICE guidelines, ESHRE monografier og EIM rapporter. Oversættelse ved Anja Pinborg