

Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction (An ESHRE position paper)

ALGEMENE SAMENVATTING

Onvruchtbaarheid komt steeds vaker voor in de ontwikkelde wereld. Het langer uitblijven van zwangerschap, de toenemende verspreiding van obesitas en sexueel overdraagbare aandoeningen dragen bij aan dit probleem. Deze trend is erkend door het Europese Parlement, dat in februari 2008 opriep Member States opriep 'om paren te verzekeren van het recht op universele toegang tot onvruchtbaarheidsbehandeling'. Als resultaat is er in toenemende mate behoefte aan medische behandelingen van voortplantingsstoornissen.

ESHRE, als Europese organisatie voor professionals in voortplantingsgeneeskunde en biologie, heeft middels haar lidmaatschap altijd gestreefd om kinderloze paren te voorzien met de best mogelijke behandeling van hun vruchtbaarheidsproblemen, waarbij ze niet onnodig aan risico's of ondoelmatige behandelingen worden blootgesteld.

ESHRE meent dat onvruchtbaarheidsbehandelingen gebaseerd zouden moeten zijn op een afgewogen keuze van de best beschikbare bewezen behandeling, betreffende doeltreffendheid en veiligheid.

ESHRE bevordert verbetering van de medische en laboratorium praktijk en stimuleert, door haar educatieve activiteiten en trainingen, hoge kwaliteit van medische zorg en laboratoriumprocedures. Het doel van ESHRE is, door dit standpunt weer te geven, de principes van goede klinische behandeling bij ondersteuning in de voortplanting vanuit een evidence-based professioneel perspectief te bewerkstelligen.

Toegankelijkheid is het hoofdkenmerk van goede klinische zorg. Behandelingen met bewezen effectiviteit zouden eenvoudig beschikbaar moeten zijn in heel Europa, ongeacht het inkomen of de woonplaats van de patiënt.

Vergoedingen hebben invloed op het gebruik van voortplantingsbehandelingen. Het ontbreken van vergoedingen schept een barrière voor degenen die behandelingen zoeken. Individuele EU landen zouden toegang moeten verschaffen tot openbare publieke gezondheidszorg inclusief publiekelijk gefinancierde voortplantingstechnologie zoals intrauterine inseminatie (IUI), in vitro fertilisatie (IVF) en intracytoplasmische sperma injectie (ICSI).

Het is gebleken dat 84% van paren die geen voorbehoedsmiddelen gebruiken en regelmatig seksueel contact hebben binnen een jaar zwanger worden en nog eens 8% wordt zwanger in het tweede jaar. Het eerste doel van een specifiek vruchtbaarheidsonderzoek moet zijn het identificeren van paren die waarschijnlijk geen medische hulp nodig hebben. Omdat onvrijwillige kinderloosheid een psychische last kan zijn, moet deskundig advies geboden worden omtrent alle bijkomende medische, psychologische en sociale vraagstukken. Alleen voorzien van begrijpelijke, evidence-based, informatie kunnen paren de gelegenheid krijgen om weloverwogen beslissingen te nemen over hun eigen toekomst op het gebied van voortplanting en de zorg die ze wensen te ontvangen.

Bij paren waarvan screening een probleem uitwijst, is verdere vertraging niet gerechtvaardigd en behandeling zou aangeboden moeten worden. Dit kan ook advies inhouden op het gebied van leefstijlaanpassingen, eetgewoonten, roken en stressvolle werkomgeving. Het kan ook medische behandeling bevatten met stimulerende middelen, opwekking van ovulatie, chirurgie, inseminatie, IVF, ICSI en eiceldonatie of donorsperma (soms na cryopreservatie).

Moderne technieken bij voortplanting gingen in het verleden gepaard met hoge risico's: overstimulatie van de eierstokken, tromboembolie, meerlingen, chirurgische complicaties.

Bij ESHRE heeft de verantwoordelijkheid voor hoge kwaliteit van patiëntzorg de ontwikkeling van een milde benadering van IVF gestimuleerd, evenals het aanmoedigen van geselecteerde, enkelvoudige embryo terugplaatsing, de ontwikkeling van betere invriesprogramma's en het ontmoedigen van agressieve chirurgische procedures ten gunste van minimale invasieve chirurgie.

Om gedegen monitoring te garanderen van zowel kwaliteit als kwantiteit bij voortplanting is het belangrijk jaarlijks te rapporteren met betrekking tot de ESHRE-principes in relatie tot typering, doeltreffendheid, veiligheid en risico's en deze openbaar te maken.

Toegewijde, verantwoordelijke zorg voor kinderloze paren, samen met universele toegang tot vruchtbaarheidsbehandelingen zou een gemeenschappelijk doel moeten zijn van ESHRE, patiëntenorganisaties en EU politici.

INTRODUCTIE

Ondanks internationale oproepen voor preventieve maatregelen en gemakkelijke toegang tot geschikte behandelingen is onvruchtbaarheid nog steeds een groot probleem in de ontwikkelde wereld (United Nations 1994). De toename van onvruchtbaarheid de laatste jaren kan op zijn minst toegeschreven worden aan leefstijlfactoren zoals obesitas en roken en tot de hoge mate van seksueel overdraagbare infecties zoals chlamydia. Daaraan toegevoegd het uitstellen van een eerste zwangerschap is in toenemende mate gebruikelijk in de ontwikkelde wereld (Commission of the European Communities 2005, Commission of the European Communities 2006). Ook dit kan leiden tot ovariële veroudering en daaraan gekoppelde onvruchtbaarheid.

De moeilijkheden die sommigen ondervinden om gemakkelijke toegang tot advies en behandeling te krijgen is recent erkend door het Europese Parlement dat, in een resolutie van 21 februari 2008, haar leden opriep hiervoor 'paren te verzekeren dat ze recht op universeel toegang tot onvruchtbaarheidsbehandelingen hebben' (Europees Parlement 2008).

Kort gezegd suggereert en weerspiegelt dit een voortschrijdende toename in de behoefte aan ondersteunende voortplantingstechnologische (ART) behandeling (ESHRE EIM data).

Zoals de Europese organisatie voor professionals in voortplantingsgeneeskunde en biologie (ESHRE) tracht te verzekeren dat patiënten in heel Europa de best mogelijke behandeling krijgen en niet worden blootgesteld aan onnodige risico's. Dit betekent dat de aangeboden behandelingen gebaseerd zouden moeten zijn op de best beschikbare bewezen behandeling, betreffende doeltreffendheid en veiligheid. De rol van ESHRE is ook om verbeteringen op medische gebied te ondersteunen en het stimuleren van veiligheid en kwaliteit van klinische, chirurgische en laboratorium procedures. ESHRE beschouwt het als een fundamenteel principe dat het professionals in de voortplantingsgeneeskunde en biologie toegestaan is gebruik te maken van het volledige biologische potentieel van voortplantingscellen en embryo's. Tegen deze achtergrond vindt ESHRE het belangrijk dat er samenhang is tussen een besluit in een land om voortplantingsbehandelingen te steunen en de financiële en geregelde strategieën betreffende de kwaliteit van de geboden dienstverlening.

Het doel van dit stuk is om de principes te beschrijven vanuit een evidence-based, professional perspectief van goede behandeling binnen betreffende een selectie van geassisteerde voortplanting.. Ook belangrijke vruchtbaarheidsbehandelingen zoals chirurgie, problemen bij implantatie en bij de vroege zwangerschap zijn bewust weggelaten uit dit stuk.

TOEGANKELIJKHEID

Een fundamentele basis voor het bepalen van (hulp bij) voortplanting is dat de verschillende behandelingen gemakkelijk beschikbaar zijn. Verder is recent gebleken dat het vergoeden van de kosten een aanmerkelijke invloed heeft op de toegankelijkheid en het gebruik van van ART-behandelingen, en dat het ontbreken van medische vergoedingen een barrière vormen voor het gebruik van ART.

Teneinde goede vruchtbaarheidsbehandelingen te verzorgen zouden landen toegang moeten verschaffen tot, van overheidswege, gefinancierde ART op een realistische, geschikte en toegewijde manier. Alle landen zouden in de positie moeten zijn om te documenteren dat ze voorzien in een publiekelijk programma op een schaal die consistent is met de reële behoefte aan ART zonder wachttijden die een negatieve invloed hebben op de mate van succes.

ONDERZOEK VAN VRUCHTBAARHEIDSPROBLEMEN

Mensen die bezorgd zijn over hun vruchtbaarheid zouden geïnformeerd moeten worden dat circa 84% van de paren in het algemeen binnen een jaar zwanger worden wanneer ze geen anticonceptie gebruiken en regelmatig seksueel contact hebben. Verder zouden ze geïnformeerd dienen te worden dat vrouwelijke vruchtbaarheid afneemt naarmate vrouwen ouder worden. Vrouwen en mannen zouden ook voorgelicht moeten worden over de mogelijke negatieve effecten van alcohol, roken en lichaamsgewicht (overgewicht en ondergewicht) bij vruchtbaarheid, en individuele zorg voorafgaand aan zwangerschap zou gericht moeten zijn op het inschatten van de risico's van de behandeling en zwangerschap.. Aan paren die na een jaar met regelmatig onbeschermd seksueel contact niet zwanger

zijn zou verder klinisch onderzoek aangeboden moeten worden, inclusief zaadanalyse en ovulatiebepaling.

Hormonaal onderzoek is geboden bij er signalen die wijzen op gerstoorde ovulatie. Zaadanalyses dienen uitgevoerd te worden op basis van aanbevelingen van de WHO en ESHRE. Bij afwijkingen worden aansluitende testen, inclusief klinisch andrologisch onderzoek, geadviseerd .

Voorafgaande aan tubatesten dient semenanalyse en ovulatie detectie te zijn vervuld. Vrouwen met verdenking op comorbiditeit in het kleine bekken dienen een diagnostische /therapeutische laparoscopie te ondergaan. Ovaria kunnen echoscopisch worden geëvalueerd. Hysteroscopie dient op indicatie te worden verricht.

Gebaseerd op de uitkomst van het onderzoek, dient elk paar geïnformeerd te worden over geschatte kans op spontane zwangerschap en kans op zwangerschap na verschillende behandelopties. Deze informatie moet ook toegankelijk zijn voor mensen met fysieke, cognitieve en zintuiglijke beperkingen en voor diegenen die niet de oorspronkelijke taal beheersen.

INFORMATIE EN BEGELEIDING

Patiënten moeten de gelegenheid moeten hebben om weloverwogen te kunnen besluiten ten aanzien van zorg en behandeling gebaseerd op evidence-based informatie. Deze beslissingen zijn een integraal onderdeel van het besluitvormingsproces. Mondelinge informatie zou aangevuld moeten worden met schriftelijke en/of audiovisueel materiaal, inclusief informatie over andere opties zoals adoptie. Contacten met vruchtbaarheidshulpgroepen moeten bevorderd worden.

Omdat onvrijwillige kinderloosheid een psychische last kan zijn, moet begeleiding aangeboden worden waarin alle medische, psychologische en sociale vraagstukken ter sprake komen. Begeleiding zou een integraal onderdeel van het programma van de kliniek moeten zijn en worden uitgevoerd door artsen, verpleegkundigen en/of professionele begeleiders.

Begeleiding zou moeten worden aangeboden voor, tijdens en na onderzoek en behandeling, ongeacht de uitkomst van deze procedures en patiënten zouden voorgelicht moeten worden dat stress bij de mannelijke en/of vrouwelijke partner effect kan hebben op relaties en negatieve invloed kan hebben op het sexleven.

OVULATIE INDUCTIE

Het doel van ovulatie inductie is het herstellen van de fertiliteit in anovulatoire vrouwen. Bij het overwegen van de behandeling moet met een aantal factoren rekening gehouden worden; mannelijke factoren, bekkenfactoren, gewicht- en eetstoornissen, stress, en excessieve sportbeoefening. Daarom moet er ten minste een sperma analyse worden uitgevoerd van de mannelijke partner voor dat ovulatie inductie wordt aangeboden, en dient informatie over de doorgankelijkheid van de tubae worden uitgevraagd via de anamnese.

Als er geen bekken- of tubaproblemen zijn, kunnen er drie cycli van IUI worden aangeboden voordat nagaan wordt of er inderdaad doorgankelijkheid van de tubae.

Wanneer er sprake is van een ovulatie-probleem, wordt de behandeling aangeboden op basis van de onderliggende oorzaak.

1. Vrouwen met een lage of hoge BMI moeten eerst voorlichting krijgen met betrekking tot hun eetgewoontes en stress. Dit is ook van belang voor obese vrouwen met polycysteus ovarium syndroom (PCOS), die na gewichtsverlies vaak weer gaan ovuleren.
2. Clomifeen citraat blijft de eerstelijns behandeling en kan maximaal 12 maanden worden gegeven. Patiënten moeten geïnformeerd worden over het kleine risico op meerlingzwangerschap. Bij anovulatoire vrouwen met PCOS en een BMI ≥ 25 , die niet reageren op clomifeen alleen, kan dit in combinatie metformine worden voorgeschreven.
3. Gonatropine therapie is een geschikte behandelmethode voor vrouwen waarvan de ovulatie niet opgang komt of bij wie geen conceptie plaatsvindt met een anti-oestrogeen therapie (clomifeen citraat), of bij vrouwen met een hypothalame stoornis. Deze laatste groep kan worden behandeld met pulsatief LnrH. Dit brengt doorgaans een lager risico meerlingzwangerschap met zich mee. Desalniettemin, ieder centrum waar ovulatie inductie

therapie met gonadotrofinen wordt toegepast, moet ook de faciliteiten om reguliere echocontroles uit te voeren en expertise hebben in de controle van dergelijke cycli.

4. Vrouwen met hyperprolactinaemie dienen een behandeling met dopamine agonisten zoals cabergoline of bromocriptine aangeboden te krijgen na onderzoek van schildklierfunctie en correctie van eventuele afwijkingen.

INTRAUTERIENE INSEMINATIE (IUI)

Hoewel IUI wordt gezien als een "milde" vorm van ART, moet het toch met uiterste zorgvuldigheid worden uitgevoerd, volgens strikte criteria. Doorgankelijkheid van de tubae en spermakwaliteit moeten worden gecontroleerd voor het uitvoeren van IUI.

Er is een algemene consensus in de literatuur dat de kansen van succes beter zijn na een milde stimulatie van de ovaria en de rijping van maximaal 2 tot 3 follikels. De cyclus moet echter wel worden gecontroleerd m.b.v. echo en hormoonanalyse; als er meer dan 3 rijpe follikels ontstaan, moet de poging gestaakt worden. Alhoewel het gebruik van ovariële stimulatie de kans op zwangerschap doet toenemen, kan dit ten koste gaan van een hoger risico op een meerlingzwangerschap.

De meeste zwangerschappen ontstaan gedurende de eerste 6 cycli. In ieder geval, moeten er niet meer dan 9 behandelingen uitgevoerd worden. Bij het bepalen van de duur van een IUI programma moet de leeftijd van de vrouw in acht worden genomen zodat indien nodig de tijdig overgestapt kan worden naar complexere behandelingen.

IN VITRO FERTILISATIE (IVF)

Bilateraal ondoorgankelijke tubae is een absolute indicatie voor het uitvoeren van IVF. Andere indicaties zijn: twijfel over doorgankelijkheid van de tubae, endometriose, enigszins afwijkende semenwaarden, idiopathische infertiliteit, of het mislukken van voorgaande ovulatie inductie of IUI. IVF moet aangeboden worden als eerstelijns behandeling bij vrouwen met een verhoogde leeftijd, onafhankelijk van de rede van de infertiliteit. Conventionele IVF moet niet worden aanbevolen bij ernstige sperma afwijkingen, of na meerdere keren geen fertilisatie bij vorige pogingen.

INTRACYTOPLASMATISCHE SPERMA INJECTIES (ICSI)

ICSI moet worden overwogen bij ernstige sperma afwijkingen of bij afwezigheid van fertilisatie bij eerdere conventionele IVF. ICSI is nadrukkelijk niet de meest geschikte behandeling voor vrouwelijke pathologie zoals slechte ovariële respons of het achterwege blijven van implantatie bij eerdere behandelingen.

CYROPRESERVATIE

Aangezien bij IVF/ICSI behandeling vaak extra embryo's overblijven, moet de cryopreservatie van embryo's routinematig beschikbaar zijn als een integraal deel van de infertiliteit behandelingen. Het opzetten van een succesvol programma voor cryopreservatie leidt tot toename van het cumulatief aantal levend geboren kinderen. Ook single embryo transfer wordt daardoor een steeds efficiëntere optie. Met een groter aantal electieve single embryo transfer cycli zullen er ook meer embryo's van goede kwaliteit beschikbaar zijn voor cryopreservatie. Cryopreservatie zorgt niet alleen dat deze embryo's beschikbaar zijn voor toekomstig gebruik door de ouders, maar kan ook nuttig zijn bij het vermijden van de risico's van ovariële hyperstimulatie.

MEERLINGZWANGERSCHAPPEN

De meest voorkomende complicatie van ART zijn meerlingzwangerschappen. Maternale morbiditeit en mortaliteit bij meerlingzwangerschappen is significant hoger dan bij eenlingzwangerschappen. Tweelingen hebben ook een hoger risico op perinatale complicaties. Het risico van neurologische problemen bij pasgeborenen, inclusief cerebral palsy, is hoger dan bij eenlingzwangerschappen. Tweelingzwangerschappen worden steeds meer gezien als een serieuze complicatie van ART voor het echtpaar, de pasgeborene, en de samenleving.

Een afname van het aan meerlingzwangerschappen kan alleen worden bewerkstelligd door een reductie van het aantal teruggeplaatste embryo's. Een dergelijke restrictief beleid voor embryo terugplaatsing lijkt aanvaardbaar als de enige manier om het aantal meerlingzwangerschappen terug te dringen. Hoewel het terugplaatsen van twee embryo's een drielingzwangerschap voorkomt, zorgen tweelingzwangerschappen voor meer dan 25% van de geboortes na terugplaatsing van embryo's in een vroeg stadium van ontwikkeling en meer dan 35% na terugplaatsing van 2 blastocysten.

SINGLE EMBRYO TRANSFER BELEID

SET (single embryo transfer, het terugplaatsen van een enkel embryo) wordt bij bepaalde groepen patiënten bepleit als de enige effectieve manier om het aantal tweelingzwangerschappen te verminderen. Het terugplaatsen van 1 kwalitatief goed embryo van tenminste twee beschikbare embryo's kan ervoor zorgen dat het aantal tweelingzwangerschappen daalt. De implementatie van selectieve SET is de alleen mogelijk in combinatie met kwalitatief goede laboratoria en een goed programma voor cryopreservatie.

Richtlijnen om te bepalen welke patiënten in aanmerking komen voor selectieve SET moeten rekening houden met de leeftijd van de vrouw, het aantal voorafgaande IVF/ICSI cycli, en de embryokwaliteit.

Recente observationele studies wijzen op relatief slechte resultaten in gevallen waar slechts een embryo beschikbaar maar op een goed resultaat waar een uitgekozen embryo werd teruggeplaatst.

Een systematische Cochrane review van gerandomiseerde studies laat een afname zien van de kans op een levend geboorte bij verse IVF/ICSI cycli na electieve SET in vergelijking met een dubbele embryo transfer (DET). Maar, de combinatie van SET met een kwalitatief goed cryoprogramma en daaropvolgende terugplaatsing van een enkel, bevroren embryo resulteert ook een levende geboorte percentage dat vergelijkbaar is met DET.

De transfer van 3 of 4 embryo's moet worden ontmoedigd.

Een 2 embryo transfer beleid is nu standaard in de meeste Europese landen. Electieve SET is vandaag de dag deel van het embryo transfer beleid (via wetgeving en/of richtlijnen/ vrijwillige instemming) in vijf landen van de Europese Unie.

CONTROLE

Om een complete controle te kunnen garanderen van zowel de kwaliteit en kwantiteit in ART is het van belang dat jaarlijkse reportages, samengesteld volgens de ESHRE-richtlijnen, m.b.t. type, uitkomst, veiligheid, en risico, openbaar beschikbaar zijn. Data controle van ART moet plaatsvinden zowel op het niveau van individuele klinieken als in een onafhankelijk, authority-based nationaalregister.

REFERENTIES:

Dit document is gebaseerd op de ESHRE en NICE richtlijnen, ESHRE monografieken en EIM reports.