

God klinisk praksis for assistert befruktning

Retningslinjer fra ESHRE

Sammendrag

Forekomsten av ufrivillig barnløshet øker i den industrialiserte verden. Utsettelse av svangerskap, økende hyppighet av overvekt og kjønns sykdommer bidrar alle til problemet. Denne utvikling har blitt erkjent av Europas parlament, som i februar 2008 anmodet alle medlemsstatene om ”å sikre par en universal adgangsrett til behandling for ufrivillig barnløshet”. Resultatet er en stadig økende behov for medisinsk assistanse ved reproduksjons forstyrrelser.

ESHRE, som representant for den europeiske profesjon som arbeider med reproduksjonsmedisin og biologi, har gjennom sine medlemmer alltid arbeidet for at barnløse par får den beste mulige behandling for deres barnløshetsproblem, og samtidig forsikre at de ikke blir utsatt for unødig risiko eller ineffektive behandlingsformer. ESHRE arbeider for å forbedre både klinisk- og laboratoriepraksis gjennom teoretiske og praktiske utdanningsaktiviteter, samt oppmuntring til høy kvalitet på medisinsk behandling og laboratorieprosedyrer. Med dette policy-dokumentet har ESHRE som mål å beskrive prinsippene for god klinisk behandling ved assistert befruktning, med et profesjonelt evidens-basert perspektiv.

Tilgjengelighet er avgjørende på god klinisk behandling. Behandlingsmetoder som har bevist effektivitet bør være lett tilgjengelig i hele Europa, uansett pasientenes økonomiske forhold eller bosetting. Offentlig eller annen økonomisk støtte har en klar påvirkning på bruk av reproduksjonsmedisinsk behandling; mangel på økonomisk støtte virker som en hindring for de som søker behandling. Individuelle EU land bør skaffe til veie offentlig støttet helsestell som inkluderer, men som ikke er begrenset til, assistert befruktning i form av intrauterin-inseminasjon (IUI), in vitro fertilisering (IVF) og intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI).

Det er blitt vist at 84% av par som har regelmessig samleie uten prevensjon oppnår svangerskap innen ett år; ytterligere 8% oppnår svangerskap i løpet av det andre året. Første formål til en dedikert fertilitetsutredning bør være å identifisere de par som sannsynligvis ikke vil trenge medisinsk behandling. Fordi ufrivillig barnløshet kan medføre en psykisk belastning bør egnet rådgivning omkring relaterte medisinske, psykologiske og sosiale spørsmål tilbys. Ved å skaffe til veie lett forståelige evidens-basert informasjon bør paret kunne komme frem til egne overveide avgjørelser i forhold til deres reproduktive fremtid og den eventuelle behandling de kunne ønske seg.

Hos par, der utredningen viser et problem, er det ikke hensiktsmessig med utsettelse, og de bør tilbys behandling.

Behandlingen kan inkludere råd om livsstilsendringer, som matvaner, røking eller stressende arbeid. Det kan også forsøkes behandling med medikamenter,

eggstokkstimulering, kirurgi, inseminasjon, IVF, ICSI og oocyt- eller spermadonasjon (iblant etter frysing).

Moderne metoder for assistert befruktning har tidligere vært forbundet med betydelig risiko: overstimulasjonssyndrom (OHSS), trombo-embolisme, flerlinge graviditeter, kirurgiske komplikasjoner.

Innenfor ESHRE har ansvar for høy kvalitetsbehandling i assistert befruktning ført til utvikling av mildere behandlingsformer i IVF, anmodning til elektiv singel embryo tilbakeføring, utvikling av bedre nedfrysnings metoder, og utvikling av minimal invasiv kirurgi med tilsidelegging av mer aggressive kirurgiske metoder.

For å kunne sikre god monitorering av både kvalitet og kvantitet i assistert befruktning, er det viktig med årlig rapportering i samsvar med prinsippene beskrevet av ESHRE med hensyn til typer, effektivitet, trygghet og risiko, som gjøres allment tilgjengelig.

Dedikert ansvarlig behandling av barnløse par, sammen med universell tilgjengelig infertilitetsbehandling, bør være et felles mål for ESHRE, pasient organisasjoner og EU politikere.

INTRODUKSJON

Tross internasjonale krav om forbyggende tiltak og god adgang til tilbørlig behandling er infertilitet fremdeles et stort problem i de industrialiserte landene (Forenede Nasjoner 1994). Den økte forekomst av infertilitet i de siste årene kan delvis forklares av liv-stil faktorer som overvekt og røking, og en høy forekomst av seksuelt overførte sykdommer som Chlamydia. I tillegg er utsettelse av første svangerskapet mer og mer vanlig i den industrialiserte verden (CEC 2005, 2006); også dette kan føre til ovari aldring og medfølgende infertilitet.

Disse uttalelser antyder og reflekterer en progressiv økning i behovet for assistert reproduksjons teknologi (ART), (ESHRE EIM data).

Som den europeiske organisasjon for profesjonelle engasjert i reproduksjonsmedisin og biologi har ESHRE det målet å sikre at alle pasienter i Europa får den beste mulige behandling uten å bli utsatt for unødvendig risiko. Dette betyr at tilbudt behandling skal være basert på det beste tilgjengelige kunnskapsbevis i henhold til effektivitet og trygghet.

I tillegg er det ESHRES rolle til å støtte forbedringer i medisinsk praksis og fremme trygghet og kvalitet ved kliniske, kirurgiske og laboratorieprosedyrer.

ESHRE ser det som et fundamentalt prinsipp at profesjonelle i reproduksjonsmedisin og biologi gis mulighet til å utnytte den fulle biologiske potensial av gameter og embryoer. Mot denne bakgrunnen finner ESHRE det nødvendig at det er overensstemmelse mellom et lands avgjørelse omkring støtte til assistert befruktning og de finansielle og regulatoriske strategier som påvirker kvalitet på de behandlingene som tilbys.

Målet til dette dokumentet er å beskrive prinsippene for god klinisk behandling innenfor selekterte områder av assistert befruktning fra et evidens-basert profesjonelt perspektiv. Viktige områder ved infertilitetsbehandling som kirurgi, samt problemer angående implantasjon og tidlig svangerskap har med hensikt blitt utelatt i dette dokumentet.

TILGJENGELIGET

Et grunnleggende prinsipp ved assistert befruktning er at de forskjellige behandlingsmetoder er lett tilgjengelige. Aktuell dokumentasjon viser at økonomiske støtteordninger kan ha en signifikant effekt både på tilgjengelighet og bruk av assistert befruktning og at mangel på økonomiske støtteordninger fungerer som en hindring til slik bruk. I den hensikt å tilby realistisk og god infertilitetsbehandling på riktig tidspunkt bør de individuelle landene gi tilgang til offentlig støttet behandling. Alle land må kunne dokumentere at de tilbyr et offentlig program som er i tråd med det virkelige behandlingsbehovet, og uten ventetid som vil ha en negativ effekt på resultatene.

UTREDNING AV INFERTILITETSPROBLEMER

Mennesker som er bekymret over egen fertilitet bør informeres om at cirka 84% av par i den generelle befolkning oppnår svangerskap innenfor ett år om de har regelmessig samleie uten prevensjonsmidler. I tillegg bør de informeres om at kvinnens fruktbarhet avtar med alderen. Både kvinner og menn bør opplyses om negative effekter på fertiliteten av alkohol, røking og utilbørlig kroppsvekt (overvekt og undervekt). Den pre-konsepsjonelle behandling bør ha fokus på vurdering av behandlings- og graviditetsrisikoer for hver individuell tilfelle. Par som ikke oppnår svangerskap innen ett år med ubeskyttet samleie bør tilbys klinisk undersøkelse inklusiv sædanalyse og ovulasjonsbedømmelse.

Tilpasset hormonell utredning bør tilbys ved antydning om ovulasjonsforstyrrelser. Sædanalyse bør utføres basert på anbefalinger fra WHO og ESHRE. Der det oppdages avvik rådes det til tilleggsundersøkelser, inklusiv andrologiske undersøkelser.

Utfallet av sædanalysen og ovulasjonsvurderingen bør være kjent før det gjøres undersøkelse av egglederfunksjon. Kvinner som antas å ha mer enn en infertilitetsfaktor bør tilbys lapraskopi i det hensynet samtidig å undersøke og behandle eggleder og annen bekken patologi. Eggstokkene kan undersøkes med vaginal ultralyd. I noen tilfeller kan hysteroskopi være indisert.

På grunnlag av undersøkelsesresultater bør par få informasjon som inkluderer en vurdering av deres sjans til å bli gravid spontant eller etter de forskjellige behandlingsformer. Denne informasjon bør meddeles på en måte som er forståelig for pasienter med spesielle behov, som de med fysiske, kognitive og sensoriske handikapp, samt personer som ikke forstå det offisielle språket.

INFORMASJON OG RÅDGIVNING

Pasientene skal gis mulighet til å fatte en velbegrunnet beslutning om deres omsorg og behandling basert på evidens-basert informasjon. Disse avgjørelsene skal sees som en vesentlig del av beslutningsprosessen. Verbal informasjon bør suppleres med skriftlig og/eller audio-visuell material som inkluderer informasjon om andre muligheter som for eksempel adopsjon. Kontakter med infertilitets støttegrupper bør identifiseres.

Fordi ufrivillig barnløshet kan medføre en psykisk byrde bør det tilbys psykologisk rådgivning som berører alle relaterte medisinske , psykologiske og sosiale spørsmål. Rådgivning bør være en vesentlig del av hver senterets program og bør utføres av leger, sykepleiere og profesjonelle rådgivere.

Rådgivning bør tilbys før, under og etter utredning og behandling, uavhengig av utfallet til disse prosedyrer. Pasientene bør informeres om at stress i den mannlige og/eller kvinnelige partner kan påvirke relasjoner og seksualitet negativt.

OVULASJONSINDUKSJON

Ovulasjonsinduksjon har som mål å gjenopprette fertilitet hos kvinner som er anovulatorisk. Det bør tilbys etter vurdering av andre faktorer som mannlige infertilitet, bekkenpatologi, vekt og spiseforstyrrelser, stress, og overtrening. Minst en sædundersøkelse av den mannlige partner bør gjøres før det tilbys ovulasjonsinduksjon, og egglederpassasje bør undersøkes i henhold til den kliniske anamnese.

Om det ikke finnes anamnesticke innvendinger basert på bekken eller tubar patologi kan det forsvares tre sykler med ovulasjonsinduksjon før egglederfunksjon kontrolleres.

Når det foreligger ovulasjonsforstyrrelser tilpasses behandling i forhold til årsak:

1. Kvinner med lav eller høy BMI bør først få tilbud om rådgivning i forhold til matvaner og stress. Dette er også viktig for dem som lider av polycystisk ovarie syndrome, som kunne få tilbake ovulasjon ved vektreduksjon.²
2. Klomifensitrat forblir førstehånds valg for medisinsk behandling og kan forsøkes i inntil 12 måneder. Pasienter bør informeres om en liten risiko for flerlingfødsel. Anovulatoriske kvinner med polycystisk ovarie syndrome og en BMI <25 som ikke responderer til Klomifen alene kan tilbys Metformin i tillegg.
3. Gonadotropin behandling kan anbefales for kvinner som ikke ovulerer eller oppnår svangerskap etter behandling med antiøstrogen (klomifensitrat), eller som har en svikt eller funksjonsforstyrrelse i hypothalamus. For sistnevnte er pulsatil LHRH-behandling egnet behandling som generelt gir en lavere risiko for flerlingfødsel. Hver klinikk som tilbyr ovulasjonsinduksjon med gonadotropiner bør ha fasiliteter for regelmessig monitorering med ultralyd, og fagkunnskap i monitorering av slike sykler.
4. Kvinner med hyperprolaktinemi bør få tilbud om behandling med

dopaminagonister som bromokryptine eller karbolin, etter kontroll av thyroidefunksjon og korrigerings av anomalier.

INTRAUTERIN INSEMINASJON (IUI)

Selv om IUI representerer en mildere form av assistert befruktning, skal det utføres med forsiktighet og etter strikte kriterier. Tubarfunksjon og sædkvalitet må kontrolleres før inseminasjonsbehandling.

Det er generell enighet i relatert litteratur at sannsynligheten for en vellykket behandling er bedre etter mild eggstokkstimulering med modning av maksimum to eller tre follikler. Uansett må syklene monitoreres med ultralyd og hormonanalyser. Dersom det er flere enn tre modne follikler bør forsøket kanselleres. Selv om ovarial stimulering kan øke graviditetsfrekvensen, kan dette skje på bekostning av økt mulighet for flerlingesvangenskap.

De fleste svangerskap inntreffer innenfor de første seks behandlingssyklusser. Antall forsøk bør ikke overstige ni sykler. Når et inseminasjonsprogram vurderes, må det tas hensyn til kvinnens alder, for å sikre betimelig overgang til mer komplekse behandlinger om indisert.

IN VITRO FERTILISERING (IVF)

Bilateral egglederokklusjon utgjør en absolutt indikasjon for IVF. Andre indikasjoner inkluderer tvilsom tubepassasje, endometriose, moderat nedsatt sædkvalitet, infertilitet av ukjent årsak, eller uteblivelse av svangerskap etter flere forsøk med ovulasjonsinduksjon eller inseminasjon (IUI). IVF må tilbys som førstehåndsvalg hos kvinner med høy alder uansett infertilitetsårsak. Konvensjonell IVF bør ikke tilbys ved sterkt nedsatt sædkvalitet eller etter tidligere IVF forsøk uten befruktning.

INTRACYTOPLASMATISK SPERMIEINJEKSJON (ICSI)

ICSI bør vurderes når det foreligger sterkt nedsatt sædkvalitet eller om det foreligger en anamnese med uteblitt befruktning etter tidligere IVF forsøk. Det må understrekes at ICSI ikke representerer den mest velegnede behandling for kvinnelig patologi som nedsatt eggstokkrespons eller tidligere implantasjonssvikt.

KRYOPRESERVERING

Ettersom det vanligvis blir overskudd av embryoer som følge av IVF/ICSI behandling, bør kryopreservering være tilgjengelig som en vesentlig del av infertilitetsbehandling. Innførsel av en suksessrik kryopreserveringsprogram øker kumulativ fødselsfrekvens og fører til at singel embryo tilbakeføring blir et mer effektivt alternativ. Med en høyere andel singel embryo tilbakeføringer vil det være flere embryo av god kvalitet tilgjengelig

for nedfrysing. Kryopreservering gjør ikke bare disse embryoer tilgjengelig for fremtidig bruk men kan også ha verdi ved å redusere risikoen av ovarieell hyperstimulering.

FLERLINGESVANGERSKAP

Den vanligste komplikasjon av IVF er flerlingesvangerskap. Maternell morbiditet og mortalitet ved flerlingesvangerskap er signifikant øket sammenlignet med singelton svangerskap. Tvillinger er forbundet med en høyere innsidens av perinatale komplikasjoner. Risikoen for nevrologiske problemer hos nyfødte, inkludert cerebral parese, er høyere enn ved singelton svangerskap. Tvillingsvangerskap betraktes i økende utstrekning som en alvorlig komplikasjon av ART for paret, de nyfødte og for samfunnet.

Reduksjon av flerlingesvangerskap kan bare reguleres med reduksjon i antall embryo som tilbakeføres. Denne restriktive embryo tilbakeførings praksis kan tenkes å bli akseptert som den eneste måte å eliminere høy størrelsesorden av flerlingesvangerskap. Selv om tilbakeføring av to embryo har forhindret trilling graviditeter, svarer tvillingsvangerskap for mer enn 25% av fødsler når to embryo på et tidlig stadium er tilbakeført og 35% etter tilbakeføring av to blastocyster.

SINGEL EMBRYO TILBAKEFØRINGS POLICY

Singel embryo tilbakeføring (SET) i selekterte pasientgrupper blir fremholdt som den eneste effektive fremgangsmåte for å redusere tvillingfrekvensen. Tilbakeføring av ett embryo av god kvalitet av minst to gode tilgjengelige, kan signifikant redusere tvillingsvangerskap. Innføring av elektiv SET er bare mulig i en kombinasjon av høy kvalitet på laboratoriet og gode nedfrysingsprogram.

Retningslinjer for hvilken pasienter som egner seg for elektiv SET bør inkludere kvinnens alder, antall tidligere IVF/ICSI sykler og embryo kvalitet.

Nye observasjonsstudier viser relativt dårlig resultat i tilfeller der bare ett embryo var tilgjengelig for tilbakeføring, og gode resultater når elektiv singel embryo tilbakeføring ble utført.

Et systematisk Cochrane oversikt av randomiserte studier viser en lavere sjans for fødsel av levende barn som følge av fersk IVF/ICSI sykler etter elektiv SET sammenlignet med dobbel embryo tilbakeføring (DET). Imidlertid vil kombinasjon av SET med et godt nedfrysingsprogram og etterfølgende tilbakeføring av en singel frys-tint embryo, oppnå en fødsels frekvens for levende barn sammenlignbart med DET.

Tilbakeføring av tre eller fire embryo bør frarådes.

Det er nå vanlig praksis å tilbakeføre 2 embryo i de fleste europeiske landene. Elektiv SET er per i dag del av embryotilbakeførings retningslinjer (gjennom lovgivning og/eller retningslinjer/frivillig enighet) i fem EU land.

TILSYN

For å sikre fullstendig tilsyn over både kvalitet og kvantitet ved ART er det viktig at årlige rapporter sammensatt etter prinsipper angitt av ESHRE som beskriver typer, effektivitet, trygghet og risikoer blir offentliggjort. Tilsyn over assistert befruktning bør utføres både på klinikknivå og som et selvstendig myndighetsbasert nasjonal register.

Referenser

Dokumentet er basert på ESHRE og NICE retningslinjer, ESHRE monografier og EIM rapporter.

Oversatt av Johan T Hazekamp, korrigert av Inga Bakkevig.

e